

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Spitznaevus in een naevus spilus

K.D. Quint¹, C. Doebar², W. Bergman³, W.J. Mooi⁴, N.A. Kukutsch³

- ¹ Aios, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- ² Aios, afdeling Pathologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- ³ Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- ⁴ Patholoog, afdeling Pathologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:
 K.D. Quint
 LUMC Leiden
 Albinusdreef 2
 2300 RC Leiden
 E-mail: k.d.quint@lumc.nl

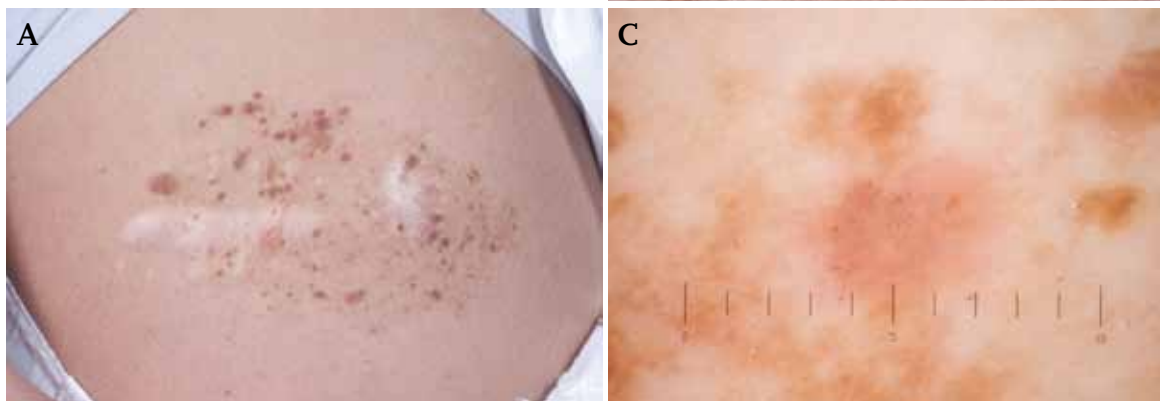
Vorig jaar werd in het tijdschrift een casus omschreven waarbij een patiënt een melanoom ontwikkelde in een naevus spilus.¹ In de huidige casus wordt een patiënt besproken die een spitznaevus ontwikkelde in een naevus spilus, waar voor de differentiële diagnose eerst gedacht werd aan een melanoom. Differentiatie tussen een melanoom en een spitznaevus op basis van de histologie kan erg lastig zijn. De ontwikkeling van spitznaevi in een naevus spilus wordt sporadisch omschreven in de literatuur.^{2,3}

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Op de polikliniek dermatologie in het LUMC zagen wij in april 2012 een 17-jarige vrouw. Zij had zolang ze zich kan herinneren een ‘gespikkelde moeder-

vlek’ op haar rechterbovenbeen. Patiënte gaf aan dat ze het idee had dat een gedeelte in deze moedervlek dikker en roder was geworden. Op 12-jarige leeftijd waren er door de huisarts wel twee donkere gedeelten verwijderd uit de afwijking, maar deze bleken volgens patiënte beide goedaardig. Patiënte is geen overmatige zonzonbidster en gebruikt geen zonnebank. De familieanamnese is blanco voor melanoom.

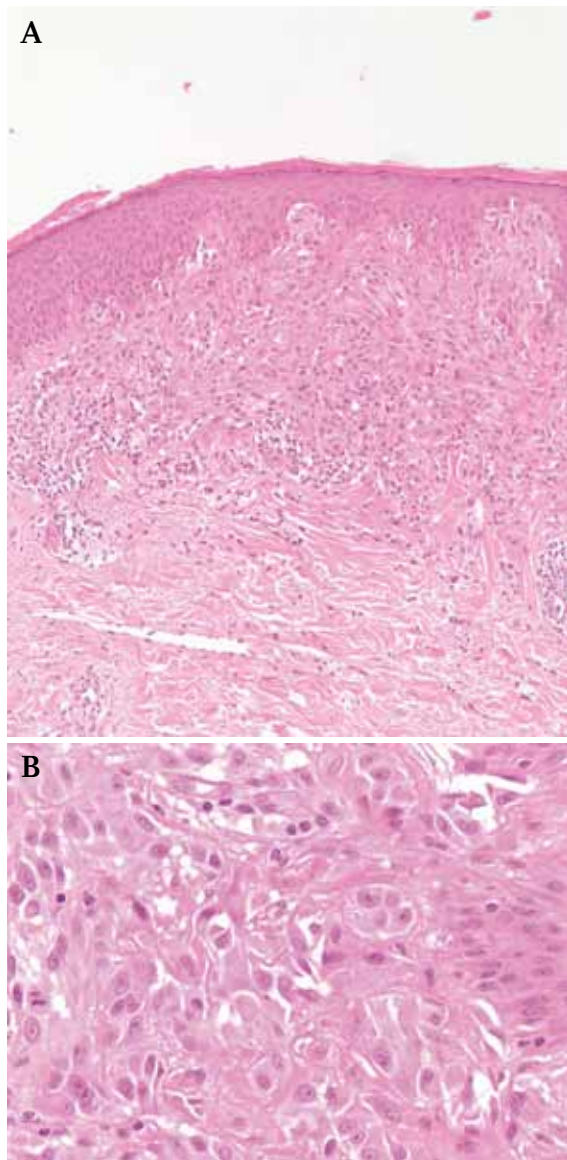
Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een vrouw met huidtype 2 met diffuus verspreid over de romp en extremiteiten enkele banale naevi. Rechts lateraal op het bovenbeen werd een 12 cm grote matig scherp begrensde lichtbruine macula waargenomen met hierin een zestigtal sterker gepigmenteerde maculae. Daarnaast werd er rond 2 uur en 9 uur littekenweefsel passend bij de eerdere excisies gezien (figuur 1a). Voorts werd een erythemateuze lichtbruine vlakke papul van 5 mm waargenomen (figuur 1b).



Figuur 1a. Rechterbovenbeen van patiënt. Een naevus spilus met op 12 uur een roze papel. Littekens van eerdere excisies zijn zichtbaar; 1b. Detailfoto van de 5 mm grote rozerode symmetrisch papel; 1c. Dermoscopisch werden asymmetrie, een matig scherpe begrenzing, rood (-roze) waas, lichtbruine en donkerbruine kleur, een structuurloos gebied met enkele deels grijzige globules gezien.

Dermatoscopisch onderzoek toonde asymmetrie, matig scherpe begrenzing, rode (-roze) waas, lichtbruine en donkerbruine kleur, en een structuurloos gebied met enkele deels grijzige globules. Opvallend was de afwezigheid van een pigmentnetwerk dat bij de omliggende naevi wel aanwezig was (figuur 1c). Voor de differentiële diagnose werd gedacht aan een spitznaevus in een naevus spilus, dan wel een dermale naevus. Ter uitsluiting van een melanoom werd de afwijking geëxcideerd.

Histologisch onderzoek toonde een melanocytair laesie die in eerste instantie werd gerubriceerd als



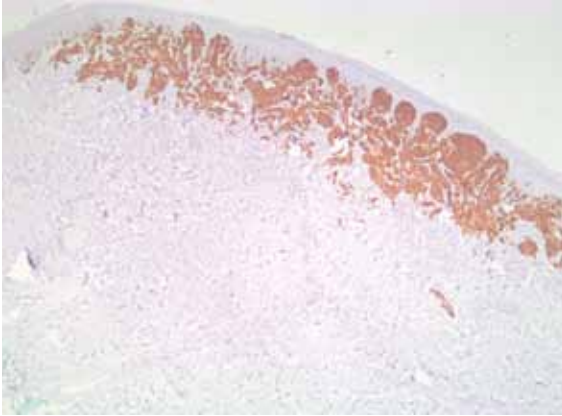
Figuur 2a. Huidexcisie met in de epidermis en oppervlakkige dermis een populatie grote en cytoplasmarijke, weinig polymorfe, overwegend spoelvormige niet-gepigmenteerde melanocyten. Junctioneel nestvorming, hoog intradermaal confluërende groepen en strengen, in diepere delen vooral uitwaaiering van kleine celgroepen en solitaire cellen. Reactieve epidermale hyperplasie en enige hyperkeratose (40x vergroting). 2b. Spitzoïde (cytoplasmarijke, niet-gepigmenteerde) celtype van de cellen en de aanwezigheid van een dermale, niet-atypische mitosefiguur (uiterst links) zijn evident (400x vergroting).

melanocytic tumor of uncertain malignant potential (MELTUMP), waarbij gezien het relatief hoge aantal dermale delingen een superficieel spreidend melanoom (Breslow 0,6 mm, Clark IV, dermale mitosen; geen ulceratie) moest worden overwogen. Hierop volgend werden de coupes en klinische foto's ter consult opgestuurd naar het melanompanel (prof. dr. W.J. Mooi) alwaar de diagnose spitznaevus, met mitotische activiteit maar onvoldoende aanknopingspunten voor een maligniteit, gesteld werd (figuur 2a en b). Aanvullend werd er nog moleculaire diagnostiek verricht waar een HRAS-mutatie werd gevonden suggestief voor een spitznaevus. Zekerheidshalve werden er nog twee afwijkingen geëxcideerd die beide een histologisch beeld passend bij een licht atypische naevus toonden. Daarnaast werden de twee eerdere excisies door de huisarts gereviseerd, die beide ook een beeld van een spitznaevus toonden. Er is geen indicatie voor verdere follow-up van patiënte.

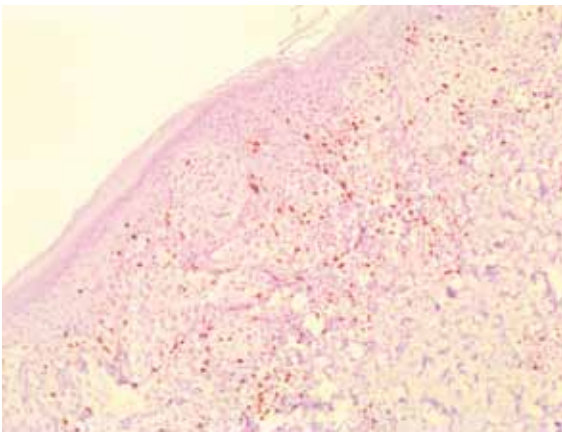
DISCUSSIE

De klassieke spitznaevus werd voor het eerst omschreven door dr. Sophie Spitz in 1948 als een rozebruine papel die meestal al voor de puberteit ontstaat en histologische kenmerken toont die soms lastig te onderscheiden zijn van die van een melanoom.⁴ Hoewel er geen exacte data bekend zijn over de incidentie van spitznaevi wordt er geschat dat 7 per 100.000 personen een spitznaevus ontwikkelt, meestal voor de volwassen leeftijd. Daarnaast wordt er spaarzaam in de literatuur melding gemaakt van spitznaevi die ontstaan in een naevus spilus, zowel geagimineerd als solitair.^{3,6-8} Histologisch tonen spitznaevi meestal de architectuur van een compound naevus met in de dermis nesten van melanocytair cellen waarbij de vorm varieert van polyonaal (epitheloïd) tot ovaal of spoelcellig. Met name in de oppervlakkige dermis zijn de kernen groot en vesiculair met aanwezigheid van een prominente nucleolus, naar de diepere dermis worden de melanocytair cellen kleiner met een infiltratief patroon van losliggende cellen tussen de collageenvezels. Voorts is er meestal hyperplasie van de epidermis. De aanwezigheid van mitosefiguren (7 per 2 mm²) in de dermis maakt differentiatie van een melanoom lastig. De MelanA-kleuring toont hier geen ascensie van individuele atypische melanocyten tot in de granulaire laag (figuur 3a). De proliferatiemarker Ki-67 laat een vlekkelijke positiviteit zien in de diepere delen van de laesie, passend bij proliferatieve activiteit van de melanocytair laesie (figuur 3b). Deze kenmerken kunnen zowel passen bij een spitznaevus dan wel een melanoom.⁹ De HMB45-kleuring is lastig te beoordelen in verband met fragmentatie van het weefsel.

De laesie heeft naar de diepte toe een infiltratief groeipatroon waardoor de melanocytair cellen los tussen de collageenbundels komen te liggen. Een belangrijk gegeven dat pleit voor de diagnose spitznaevus is de jonge leeftijd van patiënte. Deze diag-



Figuur 3a. MelanA-kleuring (40x vergroting). De melanocyten zijn bruin gekleurd; de regelmatige architectuur van de laesie en de geleidelijke overgang van grotere en compacte celgroepen oppervlakkig naar kleine celgroepen en solitaire cellen in de diepte, is evident.



Figuur 3b. Ki-67-kleuring (100x vergroting). Verspreid positieve kernen, wijzend op de proliferatieve activiteit die ook door aanwezigheid van mitosefiguren bleek.

nose wordt ondersteund doordat de eerdere twee geëxciëerde afwijkingen ook een beeld passend bij een spitznaevus vertonen.

Aanvullende moleculaire diagnostiek naar BRAF- en HRAS-mutaties werden verricht om vanuit een ander oogpunt onderscheid te maken tussen een spitznaevus en een melanoom. Mutaties in het HRAS-gen passen namelijk beter bij een spitznaevus dan bij een melanoom, terwijl een mutatie in het BRAF-gen weer meer suggestief is voor een melanoom.¹⁰ Tot nog toe zijn mutaties in het HRAS-gen alleen omschreven bij spitznevi.¹¹⁻¹⁴ Er werden in de huidige excisie geen BRAF-mutaties aangetoond, maar wel een mutatie in exon 1 (c.37G>C) van het HRAS-gen. Hiermee werd dus nogmaals de diagnose spitznaevus bevestigd.

CONCLUSIE

Wij zagen een 17-jarige patiënte bij wie een nieuw ontstane spitznaevus werd aangetoond in een pre-existente naevus spilus. De spitznaevus werd radicaal verwijderd. Belangrijk leerpunt in deze casus is dat het erg lastig kan zijn te differentiëren tussen een spitznaevus en een melanoom, wanneer afwijkingen in een naevus spilus beginnen te veranderen. De *Richtlijn Melanoom 2012* adviseert in deze gevallen consultatie van een patholoog met speciale expertise op dit terrein.

LITERATUUR

1. Oord K van der, Heeren JF, Bertrand C, Spek-Keijser LMT van der. Melanoom in een naevus spilus *Ned T Dermat Venerol* 2012;22(7):437-9.
2. Torti DC, Brennick JB, Storm CA, Dinulos JGH. Spitz nevi arising in speckled lentiginous nevus: clinical, histological and molecular evaluation of two cases. *Pediatric dermatol* 2011;28(5):561-7.
3. Calista D. Spitz naevus arising within congenital naevus spilus. *J EADV* 2005;19:134-43.
4. Herreid PA, Shapiro PE. Age distribution of Spitz nevus vs malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1996;132:352-3.
5. Spitz S. Melanomas of childhood *Am J Pathol* 1948;24:591-609.
6. Herd RM, Allan SM, Biddlestone L, et al. Agminate Spitz naevi arising on hyperpigmented patches. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:483-6.
7. Woerdeman MJ. Multiple agminate juvenile melanoma in a naevus-spilus-like hyperpigmented area. *Br J Dermatol* 1984;110:119-20.
8. Hofmann-Wellenhof R, Soyer HP, Smolle J, Kerl H. Spitz's nevus arising on a nevus spilus. *Dermatology* 1994;189:265-8.
9. Kapur P, Selim MA, Roy LC, Yegappan M, Weinberg AG, Hoang MP. Spitz nevi and atypical spitznevi/tumors: a histological and immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 2005;18(2):197-204.
10. Bastian BC, LeBoit PE, Pinkel D. Mutations and copy number increase of HRAS in Spitz Nevi with distinctive histopathological features. *Am J Pathol* 2000;157(3):967-72.
11. Blokx WA, Dijk MC van, Ruiter DJ. Molecular cytogenetics of cutaneous melanocytic lesions – diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. *Histopathology* 2010;56(1):121-32.
12. Forno PD da, Pringle JH, Fletcher A, Bamford M, Su L, Potter L, Saldanha G. BRAF, NRAS and HRAS mutations in spitzoid tumours and their possible pathogenetic significance. *Br J Dermatol* 2009;161(2):364-72.
13. Engen-van Grunsven AC van, Dijk MC van, Ruiter DJ, Klaasen A, Mooi WJ, Blokx WA. HRAS-mutated Spitz tumors: A subtype of Spitz tumors with distinct features. *Am J Surg Pathol* 2010;34(10):1436-41.
14. Dijk MC van, Bernsen MR, Ruiter DJ. Analysis of mutations in B-RAF, N-RAS, and H-RAS genes in the differential diagnosis of Spitz nevus and spitzoid melanoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29(9):1145-51.



SAMENVATTING

Op de polikliniek dermatologie werd een 17-jarige blanke vrouw gezien met een spitznaevus in een naevus spilus. Hoewel er in eerste instantie gedacht werd aan een *melanocytic tumor of uncertain malignant potential* (MELTUMP) dan wel melanoom werd uiteindelijk door het melanoompanel toch de diagnose spitznaevus gesteld. Deze diagnose werd daarna nog eens bevestigd door middel van moleculaire diagnostiek.

TREFWOORDEN

naevus spilus – spitznaevus – MELTUMP – congenitale laesie

SUMMARY

A 17 year old caucasian female presented to our dermatology clinic with a Spitz nevus arising in a nevus spilus. Initially, the diagnosis of the Spitz nevus was a MELTUMP suspected for superficial spreading melanoma. However, on review by a second pathologist, specialized in melanocytic lesions, a diagnosis of Spitz nevus was made. The diagnosis Spitz nevus was also confirmed by molecular diagnostics.

KEYWORDS

nevus spilus – spitznevus – MELTUMP – congenital lesion

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN- VERSTRENGELING

Geen