

Segmentale naevus spilus: gevaarlijker dan gedacht?

**C.A. Bambach^{1*} M.C.T. Boot-Bloemen^{2*}, W.J.A. de Kort³, L.M.T. van der Spek-Keijser⁴,
N.A. Kukutsch⁵**

¹ *Aios, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden*

² *Aios, afdeling Dermatologie, Utrecht Universitair Medisch Centrum, Utrecht*

³ *Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amphia Ziekenhuis, Breda*

⁴ *Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Bravis Hospital, Roosendaal*

⁵ *Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden*

** gedeelde eerste auteur*

Correspondentieadres:

Caroline Bambach

E-mail: c.a.bambach@lumc.nl

Naevus spilus (NS) wordt gekenmerkt door congenitale of verworven donker gepigmenteerde maculae en/of papels op een gehyperpigmenteerde maculaire ondergrond. Meestal presenteert een NS zich als een solitaire laesie, maar multipale NS per persoon of segmentale NS volgens een dermatoom komen ook voor. De prevalentie van een NS wordt geschat op 0,2-2,3% in de gemiddelde populatie, waarbij de romp en de onderste extremiteiten gelden als voorkeurslokalisaties.¹⁻⁴ NS komt voor bij alle huidtypen.² Recent werd de somatisch activerende HRAS-mutatie geïdentificeerd als potentiële onderliggende oorzaak van kleine, solitaire NS. Daarmee onderscheidt dit type NS zich van congenitale melanocytische naevi waarbij NRAS- of BRAF-mutaties worden gezien.^{5,6}

Maligne ontanding van een NS is zeldzaam. In 1957 beschreef Perkinson voor het eerst de ontwikkeling van een melanoom in een NS, bij een patiënt met neurofibromatose.⁷ Sindsdien zijn er verschillende gevallen van (in situ) melanoom in NS gepubliceerd.^{1,3,4,8-29}

In dit artikel leggen wij de focus op patiënten met segmentale NS. Dit type kan zich presenteren als café-au-laitmaculae volgens verschillende mozaïekpatronen met daarin verspreid donkerder gepigmenteerde, verheven naevi die in aantal toenemen tijdens de kinderleeftijd en de puberteit.³⁰ Zowel over de prevalentie van segmentale type NS als over de incidentie van melanoom in dit type NS werd tot op heden niet veel gepubliceerd.

METHODEN

Wij selecteerden patiënten met een segmentale naevus spilus groter dan 20 cm uit de database van de afdeling Huidziekten in het Leiden Universitair Medisch Centrum. Informatie over de initiële presentatie, fotografische documentatie, veranderingen tijdens de follow up en de uitslagen van histologische biopsies of verrichte excisies werd verkregen uit het patiëntendossier. Patiënten met naevus-spilus-type congenitale naevi, die recent zijn beschreven als een specifiek subtype van congenitale naevi, werden geëxcludeerd.³¹

Daarnaast werd een literatuurstudie verricht (PubMed search 1936 – September 2015, Search ((((((“nevus spilous”) OR “naevus spilous”) OR “naevus spilus”) OR “nevus spilous”) OR “zosteriform lentiginous nevus”) OR “Speckled lentiginous nevus”).

RESULTATEN

In totaal werden vijf patiënten met een segmentale NS van > 20 cm geïncludeerd: twee mannen en drie vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 45,8 jaar ten tijde van het eerste consult (tabel 1 en figuur 1). De rug was de meest voorkomende locatie van de NS. Van de vijf patiënten hadden twee patiënten een NS kleiner dan 40 cm in diameter en bij drie patiënten was de NS groter dan 40 cm. Twee patiënten hadden een aangeboren NS en bij drie patiënten

werd de NS tijdens de kinderleeftijd verworven. Follow up varieerde van 10 tot 120 maanden. Bij drie van de vijf patiënten ontwikkelden zich in deze periode melanomen en één patiënt ontwikkelde een melanoom in situ. Drie melanomen ontwikkelden zich in de NS zelf. Het melanoom in situ ontwikkelde zich in de NS op de rug van patiënt 1. Patiënt nummer 2 ontwikkelde een melanoom binnen de NS op het been, patiënt 3 ontwikkelde twee melanomen binnen de NS, op de rug en op een arm. Bij patiënt 3 ontwikkelde zich naast bovengenoemde melanomen ook een melanoom buiten de NS, op de rug. De melanomen werden geëxcideerd volgens het standaardprotocol en histopathologisch onderzoek bevestigde de klinische diagnose. Er werden histopathologisch twee superficieel spreidende melanomen beschreven. De subtypen van de andere melanomen waren onbekend.

In de literatuur vonden wij elf andere gevallen van melanoom bij segmentale NS.^{4,10-12,18,26,27,32} Soms was het echter onduidelijk of het in die gevallen een grote of segmentale NS betrof.

DISCUSSIE

Wij beschreven vijf patiënten met een segmentale NS groter dan 20 cm. Drie van die vijf patiënten (60%) ontwikkelden een melanoom. In eerdere studies werd geen sterke associatie tussen een NS en het verkrijgen van een melanoom gezien. From et al. rapporteerden slechts drie gevallen van patiënten met melanoom in een NS gedurende vijftien jaar follow up.³⁶ Zij suggereerden dat het risico op maligne ontanding in een NS berust op 0,13%.⁸ Een andere groep vond helemaal geen evident risico op het ontwikkelen van een melanoom in een NS.³⁷ Het aantal patiënten met een NS in hun studie was echter klein. Van de 2134 patiënten met een melanoom, presenteerden zich 27 met een NS (allemaal kleiner dan 20 cm) op een andere locatie op het lichaam dan het melanoom. Een vergelijkbare studie kon een NS ook niet als marker van het risico op melanoom identificeren: er was geen significant verschil in de prevalentie van NS tussen patiënten met cutaan melanoom en controlepatiënten uit een algemene dermatologische poliklinische populatie.³⁸ Het aantal patiënten met NS (> 20 cm) werd niet vermeld.

Het risico op het ontwikkelen van een melanoom in een grote segmentale NS werd tot nu toe niet specifiek beschreven in de literatuur. Het feit dat het Leids Universitair Medisch Centrum een tertiair verwijzingscentrum is, zou het grote aantal melanomen (60%) bij onze casus kunnen verklaren, waardoor een selectiebias zou kunnen hebben opgetreden.

Segmentale NS worden vaak onder dezelfde noemer geplaatst als grote congenitale naevi. Echter, naast het sinds recent bekende genetische onderscheid tussen de HRAS-mutatie geassocieerde NS en de NRAS- en BRAF-geassocieerde congenitale naevi, blijkt uit recente literatuur ook dat de naevus-spi-

Tabel 1. Patiëntkarakteristieken en klinische gegevens.

Patiënt	Geslacht	Locatie NS	Moment van ontstaan	Leeftijd bij eerste bezoek	Grootste diameter NS	Histopathologie
1	Vrouw	Rug	Kinderleeftijd	64	20 cm > NS < 40 cm	Melanoma in situ
2	Vrouw	Been	Congenitaal	49	NS > 40cm	SSM (Breslow 0,7 mm)
3	Man	Rug, arm, coeur	Kinderleeftijd (≤ 4 jaar)	41	NS > 40 cm	- SSM arm, Breslow 0,65 mm - Melanoom rug niet in NS, type onbekend. Breslow 3,6 mm - Melanoom rug, type onbekend. Breslow 0,62 mm
4	Man	Rug	Kinderleeftijd	31	20 cm > NS < 40 cm	Dysplastische naevus bil (niet in NS)
5	Vrouw	Rug, flank	Congenitaal	44	NS > 40 cm	-

NS naevus spilus; SSM superficiël spreidend melanoom.



Figuur 1a: Patiënt 1 met een segmentale naevus spilus op de rug, melanoma in situ gemarkeerd.



Figuur 1c: Patiënt 3 met een segmentale naevus spilus op de rug en bovenarmen.



Figuur 1b: Patiënt 2 met een segmentale naevus spilus op het linkerbeen, melanoom aangewezen met pijl.



Figuur 1d: Patiënt 4 met een segmentale naevus spilus op de rug.



Figuur 1e: Patiënt 5 met een segmentale naevus spilus op de rug en het abdomen.

lustype congenitale naevi zich zowel fenotypisch als genotypisch onderscheidt van andere typen congenitale naevus.^{6,31} Dit onderscheid bevindt zich weliswaar binnen de NRAS-mutaties, maar deze bevindingen suggereren wel een andere etiologie voor zowel de NS als de NS-type congenitale naevi ten opzichte van (andere) congenitale naevi. Het risico op melanoom in patiënten met grote congenitale naevi (> 20 cm geprojecteerde volwassen afmeting of > 2% lichaamsoppervlakte) wordt in de literatuur geschat op ongeveer 2-3%. Dit is met name verhoogd in de groep met reuze congenitale naevi (> 40 cm geprojecteerde volwassen afmeting) waarin de meeste melanomen (cutaan en in het centrale zenuwstelsel) optreden en het risico op melanoom stijgt.^{39,40}

Het risico op het ontwikkelen van een melanoom in grote congenitale naevi lijkt, ondanks nog tekortschietende data in de huidige literatuur, lager te liggen dan het risico op het ontwikkelen van een melanoom in een grote segmentale NS.⁴¹⁻⁴³ Daarnaast wordt de ontwikkeling van een melanoom in grote congenitale naevi meestal al op kinderleeftijd gezien.⁴⁰ Bij onze patiënten met segmentale NS presenteerden de melanomen zich pas op volwassen leeftijd.

Tot slot wordt in de literatuur tot op heden geen neurocutane melanocytose (NCM) beschreven bij patiënten met (segmentale) NS. Bij congenitale naevi ligt het risico op NCM tussen de 2,4-15% en presenteert dit zich vaak al op jonge leeftijd (< 2 jaar).⁴¹⁻⁴³ Bovenstaande bevindingen pleiten voor een andere benadering wat betreft het risico op het ontwikkelen van een melanoom en het aan te bevelen management en de follow-up voor patiënten met segmentale NS ten opzichte van grote congenitale naevi.

In onze studie ontwikkelden zich twee superficiael spreidende melanomen (SSM), één melanoom van onbekend type en één melanoma in situ in de segmentale NS van drie patiënten. Allemaal hadden deze melanomen een breslowdikte van < 1 mm. Het merendeel van de gepubliceerde casereports over melanomen in NS betreffen eveneens het type SSM.^{4,8,27}

In de literatuur lijkt het moment van presentatie van de NS ook een risicofactor te zijn. Twee studies meldden dat in de meerderheid van de gevallen van een melanoom, het melanoom in een congenitale NS voorkwam.^{26,27} Er wordt gesuggereerd dat niet-aangeboren NS een ander gedrag vertonen wat betreft maligne ontaarding in vergelijking met de congenitale NS.¹² In onze caserieseries zagen wij echter dat de melanomen zich ontwikkelden in zowel congenitale als verworven NS.

Twee van de drie patiënten met een segmentale NS groter dan 40 cm in onze populatie ontwikkelden een melanoom. Een eerdere analyse van vier casereports concludeerde dat het risico op het ontwikkelen van een maligniteit in een NS groter lijkt te worden bij een grootte van ≥ 4 cm.⁸ Daarnaast wordt in de literatuur beweerd dat door de ontwikkeling van

melanoom in de zeldzaam voorkomende segmentale NS het risico op het ontwikkelen van een melanoom progressief toeneemt bij grotere NS.⁸ Het blijft onbekend of een segmentale distributie van een NS bijdraagt aan het risico op een melanoom. Aangezien er alleen kleine caserieseries beschreven zijn in de literatuur, kunnen er slechts speculaties worden gedaan over conclusies betreffende bijkomende risico factoren.

CONCLUSIE EN AANBEVELINGEN

Onze bevindingen suggereren een verhoogd risico op het ontwikkelen van melanoom bij patiënten met grote segmentale NS. Huidige richtlijnen voor het management van (segmentale) NS ontbreken. Wij raden aan om patiënten met grote segmentale NS ten minste twee keer per jaar poliklinisch te controleren met behulp van gedetailleerde foto's. Daarnaast dienen patiënten zelf te worden geïnstrueerd aangaande zelfinspectie. Verdachte laesies dienen te worden geëxideerd voor histopathologisch onderzoek.

TOEKOMST

Zowel een internationale database van segmentale NS als multicenter studies naar de prevalentie en risicofactoren van de ontwikkeling van het melanoom in segmentale NS zijn nodig om deze patiënten verder in kaart te brengen en adequate richtlijnen te kunnen genereren.

LITERATUUR

1. Tavoloni Braga JC, Gomes E, Macedo MP, et al. Early detection of melanoma arising within nevus spilus. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:e31-e32.
2. Sigg C, Pelloni F, Schnyder UW. Frequency of congenital nevi, nevi spili and cafe-au-lait spots and their relation to nevus count and skin complexion in 939 children. *Dermatologica* 1990;180:118-23.
3. Corradin MT, Zattra E, Fiorentino R, et al. Nevus spilus and melanoma: case report and review of the literature. *J Cutan Med Surg* 2010;14:85-9.
4. Yoneyama K, Kamada N, Mizoguchi M, et al. Malignant melanoma and acquired dermal melanocytosis on congenital nevus spilus. *J Dermatol* 2005;32:454-8.
5. Sarin KY, McNiff JM, Kwok S, et al. Activating HRAS mutation in nevus spilus. *J Invest Dermatol* 2014;134:1766-8.
6. Krengel S, Widmer DS, Kerl K, et al. Naevus spilus-type congenital melanocytic naevus associated with a novel NRAS codon 61 mutation. *Br J Dermatol* 2015.
7. Perkinson NG. Melanoma arising in a cafe au lait spot of neurofibromatosis. *Am J Surg* 1957;93:1018-20.
8. Corradin MT, Giullioni E, Fiorentino R, et al. In situ malignant melanoma on nevus spilus in an elderly patient. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2014;23:17-9.
9. Vion B, Belaich S, Grossin M, et al. Developmental aspects of nevus spilus: review of the literature apropos of 7 cases. *Ann Dermatol Venereol* 1985;112:813-9.
10. Stern JB, Haupt HM, Aaronson CM. Malignant mela-

- noma in a speckled zosteriform lentiginous nevus. Int J Dermatol 1990;29:583-4.*
11. Bolognia JL. Fatal melanoma arising in a zosteriform speckled lentiginous nevus. *Arch Dermatol 1991;127:1240-1.*
 12. Borrego L, Hernandez SJ, Baez O, et al. Naevus spilus as a precursor of cutaneous melanoma: report of a case and literature review. *Clin Exp Dermatol 1994;19:515-7.*
 13. Breittkopf C, Ernst K, Hundeiker M. Neoplasms in nevus spilus. *Hautarzt 1996;47:759-62.*
 14. Brufau C, Moran M, Armijo M. Nevus on nevus. Apropos of 7 case reports, 3 of them associated with other dysplasias, and 1 with an invasive malignant melanoma. *Ann Dermatol Venereol 1986;113:409-18.*
 15. Rhodes AR, Mihm MC, Jr. Origin of cutaneous melanoma in a congenital dysplastic nevus spilus. *Arch Dermatol 1990;126:500-5.*

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.huid-arts.info.

Dit artikel is recent (in het Engels) geaccepteerd voor publicatie in *Acta Dermato-venereologica*.

SAMENVATTING

Grote segmentale naevi spili (NS) zijn zeer zeldzaam. Het risico op melanoom voor dit type NS is onbekend en richtlijnen ten aanzien van follow-up ontbreken. In dit artikel beschrijven wij vijf patiënten met een segmentale NS groter dan 20 cm, die zich hebben gepresenteerd op de afdeling Huidziekten in het Leids Universitair Medisch Centrum. Hun klinische gegevens evenals follow-updata werden verzameld. Daarnaast werd een analyse van de beschikbare literatuur verricht. Bij drie van onze patiënten ontwikkelden zich in totaal vijf melanomen, zowel binnen als buiten de NS. In de literatuur vonden wij nog elf gevallen van melanoom bij patiënten met segmentale NS. Onze bevindingen suggereren een verhoogd risico op het ontwikkelen van melanoom bij patiënten met segmentale NS. Vanwege het ontbreken van de richtlijnen voor het management van NS adviseren wij om patiënten met segmentale NS ten minste twee keer per jaar poliklinisch te controleren met behulp van gedetailleerde fotografie en patiëntinstructies ten aanzien van zelfinspectie om veranderingen zo vroeg mogelijk te detecteren.

TREFWOORDEN

segmentale naevus spilus – melanoom – cutane maligniteit – maligne ontaarding – congenitale naevi spili

SUMMARY

Large segmental nevi spili (NS) are very rare. The risk of melanoma within this type of NS is unknown and guidelines for follow-up are lacking. We describe five patients with segmental NS >20cm from the department of dermatology, Leiden University Medical Centre, the Netherlands. Their clinical records were reviewed and follow-up data were obtained. Five melanoma's developed in three of our patients. Furthermore, a literature search on segmental NS was performed. Review of this literature showed 11 other cases of patients with segmental NS and melanoma.

Our findings strongly suggest that patients with large (segmental) NS have an increased risk of developing melanoma. Since guidelines for the management of NS are lacking, we would advise follow-up at least twice per year with the aid of detailed photographs and instructions for patients to perform skin self-examination in order to detect changes as early as possible.

KEYWORDS

segmental nevus spilus – nevus spilus – melanoma – cutaneous malignancy – malignant proliferation – congenital nevi spili