

Σπίλος της Spitz ~ Πόσο δύσκολη είναι η κλινική του διάγνωση

Λαζαρίδου Ε.
Πατσατσιά Α.
Φωτιάδου Χ.
Τριγώνη Α.
Παπαγαρυφάλλου Ι.
Χρυσομάλλης Φ.

Α' Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων
Θεσσαλονίκης

Περίληψη

Ο σπίλος της Spitz είναι μια καλοήθης μελανοκυτταρική βλάβη, κυρίως της παιδικής και εφηβικής ηλικίας. Παρουσιάζουμε την περίπτωση 17χρονης ασθενούς με αιχνίδια εμφάνιση μονήρους οζώδους βλάβης στο δεξιό πτερύγιο της ρινός. Μετά από 9 μήνες αναποτελεσματικής θεραπευτικής προσπάθειας, η ασθενής υποβλήθηκε σε βιοψία - ιστολογική εξέταση, η οποία και έθεσε τη διάγνωση του σπίλου της Spitz. Επ' ευκαιρία του περιστατικού γίνεται μια σύντομη ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας, ενώ ταυτόχρονα τονίζεται η δυσκολία διαφοροδιάγνωσης από το κακόηθες μελάνωμα σε ορισμένες περιπτώσεις. Ειδικότερα, περιγράφονται τα ισχύοντα διαφοροδιαγνωστικά κριτήρια (ιστολογικά, ανοσοϊστοχημικά, γενετικά) και αναλύονται οι όροι "άτυπος σπίλος Spitz"/"μεταστατικός σπίλος Spitz", οι οποίοι μπορούν να περιπλέξουν τη διάγνωση.

Spitz Nevus ~ How Difficult is the Diagnosis?

Lazaridou E., Patsatsi A., Fotiadou Ch., Trigoni A., Papagarifallou I., Chrisomallis F.

Summary

Spitz nevus is a benign melanocytic lesion, usually occurring in children and young adults. We describe the case of a 17-year-old female patient, who presented with a solitary, dome-shaped nodule in the right, lateral surface of her nose. After 9 months of unsuccessful therapeutic efforts, the patient, finally, underwent a biopsy which confirmed the diagnosis of Spitz nevus. We review the current bibliography as far as the epidemiology, clinical features and histological patterns are concerned and we emphasize on the difficulty of distinguishing Spitz nevus from a melanoma. More specifically, we report the objectively established criteria (histological, immunohistochemical, genetical) which help the differential diagnosis between a Spitz nevus and a melanoma. Controversial classification of some cases as 'atypical Spitz nevus' or 'metastasising Spitz nevus' further confuse the issue and illustrate the difficulty of establishing a clear diagnosis even among expert dermatologists.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • σπίλος της Spitz, σπίλος με ατρακτοειδή και επιθηλιοειδή κύτταρα, νεανικό καλοήθες μελάνωμα

KEY WORDS • Spitz nevus, nevus with spindle and epithelioid cells, juvenile benign melanoma

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σπίλος της Spitz, ο οποίος αναφέρεται και ως σπίλος των Spitz-Allen ή ως καλοήθες νεανικό μελά-

νωμα ή, πλέον, ως μελανοκυτταρικός σπίλος με επιθηλιοειδή και ατρακτοειδή κύτταρα είναι μια καλοήθης μελανοκυτταρική βλάβη κυρίως της παιδικής και εφηβικής ηλικίας.¹ Η πρώτη περιγραφή έγι-

νε το 1948 από τη Sophie Spitz.¹ Είναι επίκτητος σπίλος, αλλά σπάνια μπορεί να είναι και συγγενής.^{1,2}

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Παρουσιάζουμε την περίπτωση ενός 17χρονου κοριτσιού, με αιφνίδια εμφάνιση μονήρους οζώδους βλάβης στο δεξιό πτερύγιο της ρινός. Κατά την κλινική εξέταση η ασθενής παρουσίαζε ένα ασυμπτωματικό οζίδιο διαμέτρου 1,5 εκ., με ερυθρωπή χροιά κι ελαστική σύσταση (Εικόνα 1). Η βλάβη εμφανίστηκε πριν από περίπου 9 μήνες και σταδιακά αυξήθηκε σε μέγεθος.

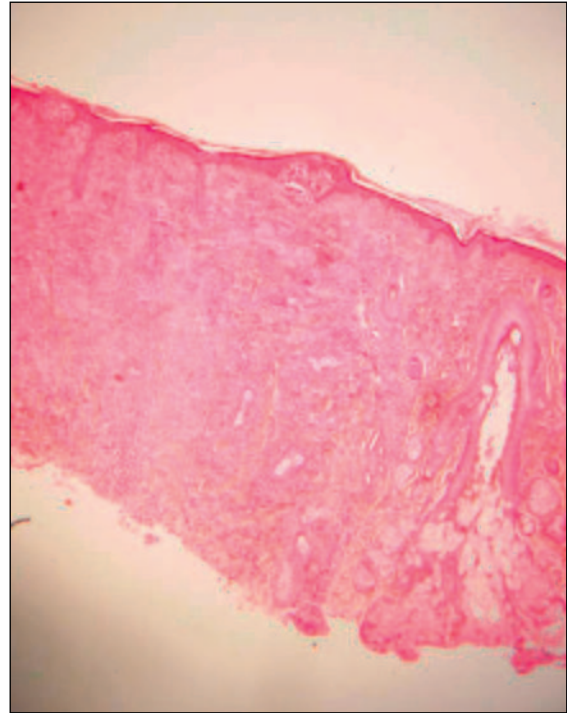
Αρχικά, με πρώτη κλινική διάγνωση μιας πιθανούς λοιμώδους βλάβης, η ασθενής ανέφερε ότι έλαβε από του στόματος αντιβιοτικά και αντιφλεγμονώδη, καθώς επίσης τοπικά αντιβιοτικά και στεροειδή. Παρά την πολύμηνη θεραπευτική προσπάθεια δεν παρατηρήθηκε βελτίωση στη χροιά και το μέγεθος της βλάβης.

Όταν η ασθενής παρουσιάστηκε στα Ε.Ι, η διαφορική διάγνωση συμπεριέλαβε το νεανικό ξανθοκοκκίωμα και κάποιο είδος σπίλου ή κοκκιωματώδους βλάβης.

Ο ιστοπαθολογικός έλεγχος που ακολούθησε έθεσε τη διάγνωση του σπίλου της Spitz. Συγκεκριμένα, η βλάβη παρουσίαζε σαφή αφορισμό και χαρακτηριστικά επιθηλιοειδή κυρίως, και ελάχιστα ατρακτοειδή κύτταρα, με σταδιακή μείωση του μεγέθους τους προς το βάθος του χορίου (Εικόνα 2). Τα επιθηλιοειδή κύτταρα ήταν μεγάλα, με ανισομεγέθεις πυρή-



Εικόνα 1 – Ασυμπτωματικό οζίδιο διαμέτρου 1,5 εκ., με ερυθρωπή χροιά κι ελαστική σύσταση.



Εικόνα 2 – Βλάβη με σαφή αφορισμό και χαρακτηριστικά επιθηλιοειδή, κυρίως, και ελάχιστα ατρακτοειδή κύτταρα.

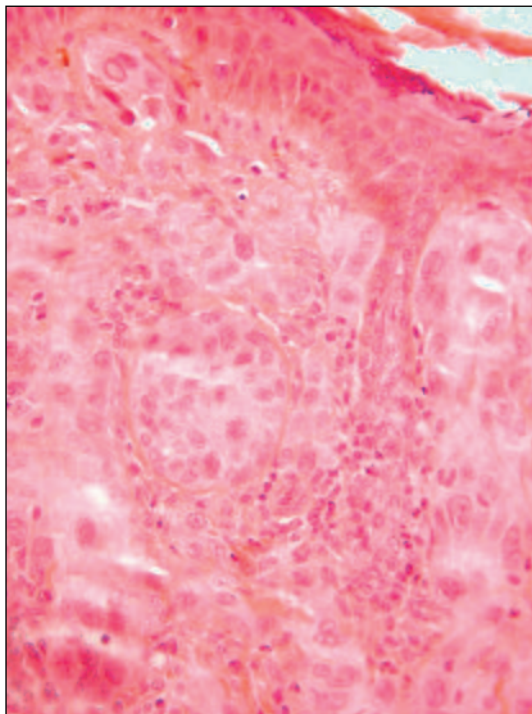
νες, σχημάτιζαν θήκες (Εικόνα 3), δεν παρουσίαζαν μιτώσεις και, ανάμεσά τους υπήρχαν λίγα πολυπύρρνα γιγαντοκύτταρα.

Η ασθενής παραπέμφθηκε σε κλινική πλαστικής χειρουργικής προκειμένου να γίνει πλήρης εξαίρεση του οζιδίου σε υγιή όρια.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι σπίλοι Spitz αντιπροσωπεύουν ποσοστό μικρότερο του 1% του συνόλου των μελανοκυτταρικών σπίλων της παιδικής ηλικίας.³ Το 50% απαντάται σε παιδιά μικρότερα των 10 ετών και στο 70% των περιστατικών η διάγνωση γίνεται μέσα στις 2 πρώτες δεκαετίες της ζωής.³ Οι σπίλοι αυτοί έχουν περιγραφεί αποκλειστικά σχεδόν σε άτομα με ανοιχτούς φωτότυπους και κάποιοι συγγραφείς θεωρούν ότι απαντώνται ελαφρώς συχνότερα στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες.³ Μετά την αρχική, αιφνίδια εμφάνισή του, ο σπίλος αυξάνεται ταχέως με ρυθμό που μπορεί να φθάσει τη διάμετρο του 1 εκ. μέσα σε 6 μήνες. Μετά απ' αυτή την περίοδο της ραγδαίας αύξησης υπάρχει συνήθως μια στάσιμη φάση.⁴

Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από ένα μονή-



Εικόνα 3 – Επιθηλιοειδή κύτταρα που σχηματίζουν θήκες.

ρες, ημισφαιρικό οζίδιο ή βλατίδα, με χρώμα που ποικίλλει από αυτό του δέρματος, μέχρι ρόζ ή κόκκινο και με εντόπιση κυρίως στο πρόσωπο, τον κορμό και τα άκρα. Σπανιότερα, η βλάβη παρουσιάζει μελάγχρωση, εντοπίζεται στα κάτω άκρα,⁴ και από κάποιους ονομάζεται σπίλος Reed λόγω αλληλοκάλυψης των ιστολογικών ευρημάτων. Επίσης, σε σπάνιες περιπτώσεις, ο σπίλος Spitz μπορεί να εμφανισθεί με τη μορφή πολλαπλών, συρρευουσών βλαβών ή με τη μορφή διάσπαρτων βλαβών.^{5,6,7}

Η κλινική διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει το νεανικό ξανθοκοκκίωμα, τους μελανοκυτταρικούς σπίλους, το πυογόνο κοκκίωμα και το βασικοκυτταρικό επιθηλίωμα - όταν απαντάται σε ενήλικες. Επίσης πρέπει να αποκλείονται το κακόηθες μελάνωμα, ο επιδερμικός σπίλος, διάφορες κοκκιωματώδεις φλεγμονές και το ιστοκύττωμα.

Η ιστοπαθολογική εξέταση μιας βλάβης, που κλινικά είναι ύποπτη για σπίλο της Spitz, είναι απαραίτητη. Σε ορισμένες περιπτώσεις (βιβλιογραφικά σε ποσοστό περίπου 8%) η ιστολογική διαφορική διάγνωση από το κακόηθες μελάνωμα είναι πολύ δύσκολη.⁸ Το κύριο χαρακτηριστικό της ιστολογικής εικόνας ενός σπύλου Spitz, είναι η παρουσία επιθηλιοειδών ή/και ατρακτοειδών μελανοκυττάρων, διατεταγμένων σε

θήκες. Τα επιθηλιοειδή κύτταρα έχουν περίεργο σχήμα και ανισομεγέθεις πυρήνες και πυρηνίσκους.¹

Στη διαφοροδιάγνωση του σπύλου Spitz από το μελάνωμα, σημαντική βοήθεια προσφέρουν τα παρακάτω ιστολογικά κριτήρια,^{1,9} χωρίς βεβαίως να είναι απόλυτα: α) παρουσία βλάβης συμμετρικής και καλά περιγεγραμμένης β) ωρίμανση των μελανοκυττάρων- δηλ. μείωση του μεγέθους τους- όσο προχωρούμε βαθύτερα στο χόριο, γ) επιθηλιακή υπερπλασία καθώς και δ) απουσία μτώσεων στο δικτυωτό χόριο. Σημαντικό κριτήριο, επίσης, θεωρείται η ηλικία του ασθενούς, γιατί -σε αντίθεση με το μελάνωμα- ο σπίλος Spitz εμφανίζεται, συνήθως, στην παιδική/εφηβική ηλικία.¹ Το μεγαλύτερο πρόβλημα, λοιπόν, προκύπτει όταν ένας πιθανός σπίλος Spitz, εμφανίζεται σε ενήλικα.¹⁰ Επιπλέον ο σπίλος Spitz έχει ελάχιστη ή καθόλου μελανίνη, σε αντίθεση με το μελάνωμα και τον σπίλο Reed.

Τα τελευταία χρόνια έχουν αρχίσει να χρησιμοποιούνται ανοσοϊστοχημικά κριτήρια για τη διαφοροδιάγνωση με το μελάνωμα όπως είναι ο προσδιορισμός του Ki-67, Pι-21 και της συνθετάσης των λιπαρών οξέων.¹¹ Συγκεκριμένα, ο συνδυασμός “υψηλής έκφρασης” του Pι-21, με χαμηλό δείκτη Ki-67 και η αδύναμη έκφραση της συνθετάσης των λιπαρών οξέων απομακρύνει αρκετά τη διάγνωση ενός πιθανού κακοήθους μελανώματος.¹¹ Ακόμη, από κάποιες μελέτες φαίνεται ότι η ανάλυση μεταλλάξεων στα γονίδια B-raf, N-ras, H-ras, ίσως, αποδειχθεί χρήσιμη στο μέλλον στη διαφοροδιάγνωση των δύο αυτών οντοτήτων.^{12,13}

Συχνά αναφέρονται οι όροι “άτυπος σπίλος Spitz” ή και “μεταστατικός σπίλος Spitz”, οι οποίοι προκαλούν ακόμη μεγαλύτερη σύγχυση. Πιθανότατα να πρόκειται για μη ορθώς διαγνωσμένες περιπτώσεις μελανωμάτων, όπως υποστηρίζει πλέον η σύγχρονη βιβλιογραφία.^{14,15}

Θεραπεία εκλογής θεωρείται η χειρουργική εξαίρεση σε υγιή όρια και η ανά τακτά διαστήματα εξέταση από δερματολόγο.^{16,17}

Ένας γενικά αποδεκτός κανόνας είναι πως ο ειδικός θα πρέπει να είναι απόλυτα σίγουρος πριν θέσει τη διάγνωση ενός σπύλου Spitz, σε άτομο μεγαλύτερο από 40 ετών. Ταυτόχρονα, η άμεση και απρόσκοπτη επικοινωνία και συνεργασία ανάμεσα στο κλινικό δερματολόγο και τον ιστοπαθολόγο μπορεί να μειώσει σημαντικά το ποσοστό των διαγνωστικών λαθών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Elder D. Elenitsas R. Benign Pigmented Lesions and Malignant Melanoma In: Lever's Histopathology of the skin, 8th edition, 1997; 29:640-3.

2. Harris MN, Hurwitz RM, Buckel LJ, Gray HR. Congenital Spitz nevus. *Dermatopathol Surg* 2000; 26:931-5.
3. Weedon D, Little JH: Spindle and epithelioid cell nevi in children and adults. A review of 211 cases of the Spitz nevus. *Cancer* 1977; 40:217-25.
4. Παπαγαρυφάλλου Ι. Μελανοκυτταρικός σπίλος με επιθλιοειδή και ατρακτοειδή κύτταρα. In: Χρυσομάλλης Φ & Συνεργάτες. *Δερματολογία - Αφροδισιολογία*, University Studio Press 2005; 25:370.
5. Fass J, Grimwood RE, Krauss E, Hyman J. Adult onset of eruptive widespread Spitz's nevi. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:142-3.
6. Aloï F, Tomasini C, Pippione M. Agminated Spitz nevi occurring within a congenital speckled lentiginous nevus. *Am J Dermatopathol* 1995; 17:594-8.
7. Boer A, Wolter M, Kneisel L, Kaufmann R. Multiple agminated Spitz nevi arising on a cafe au lait macule. Review of the literature with contribution of another case. *Pediatr Dermatol* 2001; 18:494-7.
8. Orchard DC, Dowling JP, Kelly JW: Spitz naevi misdiagnosed histologically as melanoma: prevalence and clinical profile. *Australas J Dermatol* 1997; 38:12-4.
9. Walsh N, Crotty K, Palmer A, McCarthy S. Spitz nevus versus spitzoid melanoma: an evaluation of the current distinguishing histopathologic criteria. *Hum Pathol* 1998; 29:1105-12.
10. Vollmer RT. Patient's age in Spitz nevus and Malignant Melanoma. Implication of Bayes Rule for differential diagnosis. *Am J Pathol* 2004; 121:872-7.
11. Kapur P, Selim MA, Roy LC, Weinberg AG, Hoang MP. Spitz nevi and atypical Spitz nevi/tumors: a histologic and immunohistochemical analysis. *Mod Pathol*. 2005; 18: 197-204.
12. Van Dijk MC, 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; 29:1145-51.
13. Bastian BC, Wasselmann U, Pinkel D, Leiboit PE. Molecular cytogenetic analysis of Spitz nevi shows clear differences to melanoma. *J Invest Dermatol* 1999; 113:1065-9.
14. Mones JM, Ackerman AB. "Atypical" Spitz's nevus, "malignant" Spitz's nevus, and "metastasing" Spitz's nevus: a critique in historical perspective of three concepts flawed fatally. *Am J Dermatopathol*. 2004; 26:310-33.
15. Barnhill RL, Argenyi ZB, From L, Glass LF, Maize JC, Mihm MC Jr, Rabkin MS, Ronan SG, White WL, Piepkorn M. Atypical Spitz nevi/tumors: lack of consensus for diagnosis, discrimination from melanoma, and prediction of outcome. *Hum Pathol* 1999; 30:513-20.
16. Gelbrand SN, Tripp JM, Marghoob AA, Kopf AW, Koenig KL, Kim JY, Bart RS. Management of Spitz nevi: a survey of dermatologists in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:224-30.
17. Murphy ME, Boyer JD, Stashower ME, Zitelli JA. The surgical management of Spitz nevi. *Dermatol Surg* 2002; 28:1065.

Αθήνηγογραφία: Λαζαρίδου Ε.

Τοιμισκή 133, 54621 Θεσσαλονίκη

e-mail: bethlaz@med.auth.gr