

Κλινικο-ιστολογικά προβλήματα στη διάκριση του κυτταροβριθούς κυανού σπίλου και του δερματικού μελανώματος με αφορμή δύο σπάνια περιστατικά

Χατζηλεοντίης Κ. Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Γ.Ν. Νοσοκομείου Σερρών
Καλούτσης Α. Δερματολογική Κλινική, Γ.Ν. Νοσοκομείου Σερρών
Αγγελίδου Ε. Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Γ.Ν. Νοσοκομείου Σερρών
Κακουλίδης Δ. Δερματολογική Κλινική, Γ.Ν. Νοσοκομείου Σερρών
Καφανάς Α. Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Γ.Ν. Νοσοκομείου Σερρών

Περίληψη

Ο κυτταροβριθής κυανός σπίλος αντιστοιχεί σε σπάνια ιστολογική παραλλαγή του κλασσικού κυανού σπίλου, έχουν δε περιγραφεί δύο κλινικοί τύποι και έξι ιστολογικοί υποτύποι του. Αν και σπάνιος, η γνώση των κλινικο-ιστολογικών εκδηλώσεών του είναι σημαντική, τόσο στη διάκριση του από τον κακοήθη κυανό σπίλο, όσο κυρίως και για τη διαφορική του διάγνωση από το δερματικό μελάνωμα. Αυτή αφορά σε (α) ανάπτυξη μελάνωματος επί εδάφους κυανού σπίλου, (β) μεταστατικό μελάνωμα, (γ) πρωτοπαθές μελάνωμα.

Περιγράφουμε δύο περιπτώσεις που αφορούν σε εννιάχρονη και δεκαοχτάχρονη ασθενή αντίστοιχα, στις οποίες είχε τεθεί κλινικά η υπόνοια μελάνωματος. Και στις δύο περιπτώσεις οι ασθενείς προσήλθαν με μελανή δερματική πλάκα στην περιοχή της ωμοπλάτης, μακροσκοπικά ασαφών ορίων και μέγιστης διαμέτρου 0,7 εκ. και 0,9 εκ. αντίστοιχα.

Δεδομένης της παρόμοιας κλινικής εικόνας και της ταυτόσημης ανοσοϊστοχημικής έκφρασης του δερματικού μελάνωματος και του κυτταροβριθούς κυανού σπίλου, η διαφορική διάγνωση στηρίζεται ως επί το πλείστον σε ιστολογικά κριτήρια. Είναι δε ανέφικτη σε περιπτώσεις μεταστατικών μελανωμάτων στα οποία δεν παρέχονται κλινικές πληροφορίες.

Clinicopathological Problems in Differentiating Cellular Blue Nevus from Cutaneous Melanoma by the Occasion of two Rare Cases

Hadjileontis C., Kaloutsis A., Angelidou E., Kakoulides D., Kafanas A.

Summary

Cellular blue nevus is an uncommon histological variation of classic blue nevus that may appear in two different clinical forms and six distinct histological subtypes. Despite the rareness of this entity, the knowledge of its clinical and histological manifestations is of crucial importance, both for its differential diagnosis from malignant blue nevus and melanoma. The latest concerns differential diagnosis from a) development of melanoma on the ground of blue nevus, b) subcutaneous metastatic melanoma and c) primary cutaneous melanoma.

We report two such cases, one concerning a nine and the other one an eighteen-year old female patient, both of whom were clinically misinterpreted as melanoma. Each patient came-up with a single black lesion at the skin of her scapular region in the form of the cutaneous plaque with irregular margins, measuring correspondingly up to 0,7 cm and 0,9 cm in maximum diameter.

Due to the fact that both cellular blue nevus and melanoma share similar clinical manifestations and express the same immunohistochemical markers, differential diagnosis is always based on their histological features, being however not possible in cases of metastatic melanomas for which no clinical information is provided.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Κυτταροβριθής κυανός σπίλος, μελάνωμα, ιστολογικά κριτήρια

KEY WORDS • Cellular blue nevus, melanoma, histological criteria

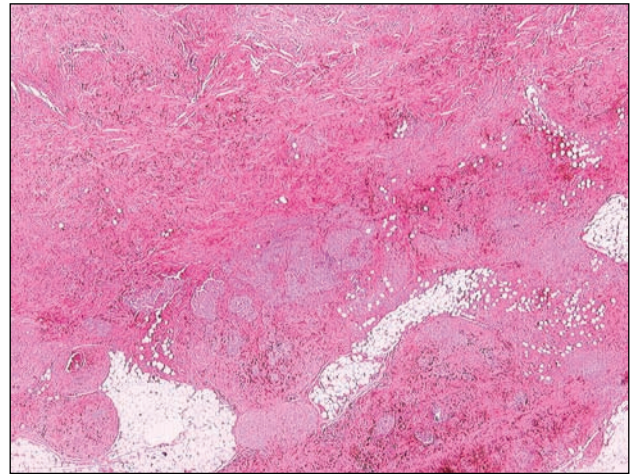
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο κυτταροβριθής κυανός σπίλος αντιστοιχεί σε σπάνιο δερματικό νεόπλασμα ιδιαίτερης σημασίας, λόγω της δυσχερούς διάκρισής του, τόσο κλινικά όσο και ιστολογικά, από το μελάνωμα.^{1,2} Προσβάλλει συχνότερα άτομα της λευκής φυλής και ιδιαίτερα τους Καυκάσιους, είναι δε εξαιρετικά σπάνιο σε λαούς με σκούρο δέρμα.² Η ταυτοποίηση της βλάβης είναι κλινικά ανέφικτη^{1,2,3} και ως εκ τούτου η ευθύνη της τελικής διάγνωσης βαρύνει τον Παθολογοανατόμο. Η αναζήτηση αξιόπιστων και αναπαραγωγίμων κριτηρίων διαφορικής διάγνωσης σε ιστολογικό επίπεδο, αντανάκλα στην μεγάλη ποικιλία των ιστολογικών παραλλαγών του κυτταροβριθούς κυανού σπίλου που μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί. Τα κριτήρια αυτά εντούτοις, συχνά περιορίζονται στη διάκριση καλοήθους/κακοήθους εξεργασίας, τόσο σε ότι αφορά στη διαφορική διάγνωση καλοήθους και κακοήθους κυτταροβριθούς κυανού σπίλου, όσο και σε ότι αφορά στη διαφορική διάγνωση κυτταροβριθούς κυανού σπίλου και δερματικού μελανώματος. Αφορούν δε στην αξιολόγηση του βαθμού ατυπίας-πολυμορφίας των νεοπλασματικών κυττάρων, του μιτωπικού τους δείκτη και την παρουσία ή όχι νεκρώσεων ή εξελκώσεων στην αλλοίωση. Η αναζήτηση της παρουσίας ή όχι ενδοεπιθηλιακού (in situ) κλάσματος της εξεργασίας στην επιδερμίδα, βοηθά στη διάγνωση του πρωτοπαθούς δερματικού μελανώματος, όχι όμως και του μεταστατικού υποδερματικού-υποδορίου μελανώματος. Στη διάγνωση του τελευταίου απαραίτητη είναι η κλινική συνδρομή και το ιστορικό του ασθενούς.¹⁻⁶

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

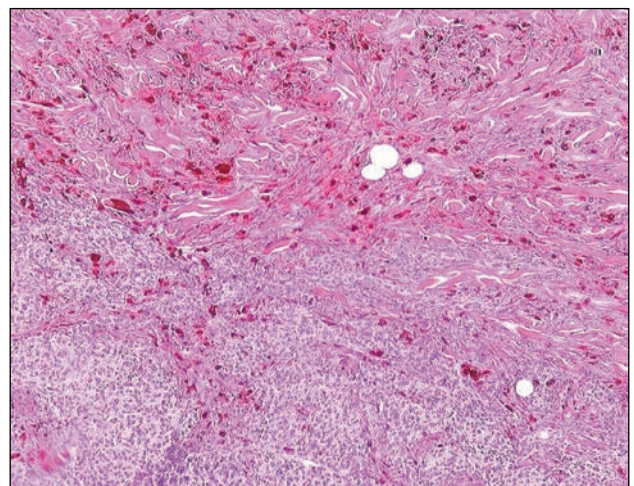
Περίπτωση 1^α: Περιγράφουμε περίπτωση εννιάχρονου κοριτσιού, το οποίο προσήλθε με μελανή δερματική πλάκα στην περιοχή της ωμοπλάτης, μεγίστης διαμέτρου 1,3 εκ. με ασαφή όρια, η οποία διαγνώσθηκε κλινικά ως μελάνωμα.

Η ιστολογική εξέταση έδειξε την παρουσία μελανοκυτταρικής εξεργασίας, η οποία καταλάμβανε όλο το χόριο του δέρματος, εκτεινόμενη κατά θέσεις μέχρι τον υποδόριο λιπώδη ιστό (Εικόνα 1) και τα βαθύτερα χειρουργικά όρια εκτομής. Η εν λόγω εξεργασία αποτελούνταν από οζοειδείς αθροίσεις μελανοκυττάρων ωοειδούς σχήματος, τα οποία προς το κέντρο της βλάβης εμφάνιζαν πυκνότερη μεταξύ τους συνοχή και δεν παρουσίαζαν ιδιαίτερη παραγωγή μελανίνης. Τα κύτταρα αυτά περιέκλειαν ωοειδείς

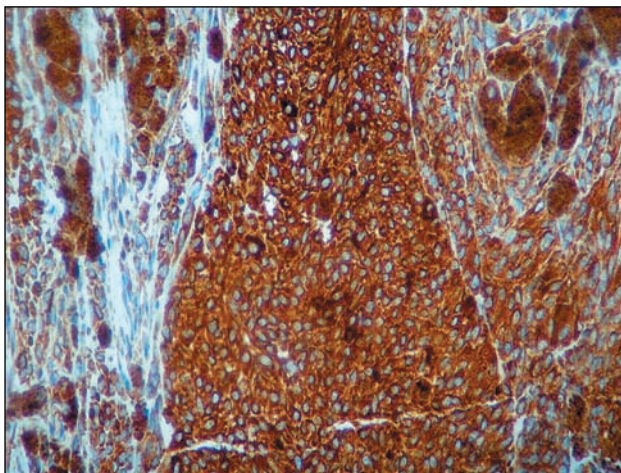


Εικόνα 1 – Μελανοκυτταρική εξεργασία εκτεινόμενη κατά θέσεις μέχρι τον υποδόριο λιπώδη ιστό και τα βαθύτερα όρια εκτομής. Ιστοχημική χρώση αιματοξυλίνης-πωσίνης (Α-Η), Μεγέθυνση X200.

πυρήνες, σχετικά ομοιόμορφους με ένα εμφανές πυρήνιο (Εικόνα 2). Σε περιφερικότερες θέσεις της βλάβης παρατηρήθηκαν ατρακτοειδή, δενδριτικά κύτταρα και μελανοφάγα ιστοκύτταρα, στα πλαίσια κοινού κυανού σπίλου (Εικόνα 3). Προσβολή της επιδερμίδας, περιοχές ατυπίας, νέκρωσης, εκφύλισης, ινοπλασίας ή μιτώσεις δεν παρατηρήθηκαν. Η ταυτοποίηση της μελανοκυτταρικής φύσης της βλάβης έγινε ανοσοϊστοχημικά με τα αντισώματα HMB45, Melan A (Εικόνα 4) και S-100 πρωτεΐνη, στα οποία ο παραπάνω κυτταρικός πληθυσμός εξέφρασε καθολική θετικότητα.



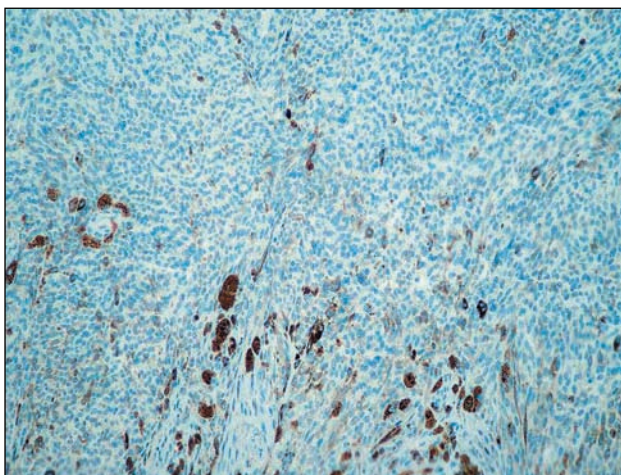
Εικόνα 2 – Κυτταροβριθείς περιοχές, περιφερικότερα των οποίων αναγνωρίζονται δενδριτικά κύτταρα και μελανοφάγα ιστοκύτταρα, χαρακτηριστικά κοινού κυανού σπίλου. Α-Η, Μεγέθυνση X400.



Εικόνα 3. Καθολική ανοσοϊστοχημική έκφραση των σπυλοκυττάρων στο αντιγόνο Melan-A. Με το αντιγόνο αυτό δεν είναι δυνατό να διαφοροδιαγνωσθεί ο κυτταροβριθής κυανός σπίλος από το μελάνωμα. Μεγέθυνση X400.

Περίπτωση 2^α: Η ασθενής, δεκαοχτώ ετών, προσήλθε λόγω παρουσίας δερματικής πλάκας μελανής χροιάς στη ραχιαία επιφάνεια του αριστερού ώμου, η οποία όπως ανέφερε, αυξήθηκε σε μέγεθος το τελευταίο εξάμηνο. Κατά τη στιγμή της προσέλευσής της, η βλάβη είχε μέγιστη διάμετρο 0,7 εκ. ασαφή περιμετρικά όρια και κλινικά παρείχε την εντύπωση μελανώματος.

Ιστολογικά παρατηρήθηκε στο χόριο του δέρματος ανάπτυξη κυττάρων ωοειδούς σχήματος σε πυκνή μεταξύ τους διάταξη με ευμεγέθεις, ομοιόμορφους ως επί το πλείστον πυρήνες και εμφανή κατά



Εικόνα 4 – Ανοσοϊστοχημική ταυτοποίηση του χαμηλού μιτωτικού δείκτη της βλάβης με το Ki67 αντιγόνο, βασικό κριτήριο στη διαφορική διάγνωση με το μελάνωμα. Μεγέθυνση X 400.

θέσεις πυρήνια. Σε περιφερικότερες θέσεις τα παραπάνω κύτταρα εμφάνιζαν εκσεσημασμένη παραγωγή μελανίνης και εκτείνονταν εντός του υποδορίου λιπώδους ιστού, μέχρι απόστασης 0,2 εκ. από το βαθύτερο όριο εκτομής. Τα κύτταρα αυτά ταυτοποιήθηκαν ανοσοϊστοχημικά (HMB45 και S-100 πρωτεΐνη) ως μελανοκύτταρα, παρείχαν δε χαμηλή έκφραση στο δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki67.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο κυτταροβριθής κυανός σπίλος μπορεί κλινικά να είναι εμφανής με τη γέννηση ή να εμφανιστεί κατά τη δεύτερη με τέταρτη δεκαετία της ζωής.^{2,3} Προσβάλλει συχνότερα τις γυναίκες (αναλογία Γ:Α = 2:1) και σε ποσοστό 50% των περιπτώσεων εντοπίζεται στο δέρμα της ιεροκοκκυγικής περιοχής και των γλουτών. Έχουν εν τούτοις περιγραφεί και εντοπίσεις στο δέρμα του κρανίου, του προσώπου, καθώς και των άκρων (άνω και κάτω), καθιστώντας έτσι το κριτήριο της εντόπισης ως κλινικά μη αξιόπιστο στη διαφορική διάγνωση με το μελάνωμα. Ο κυτταροβριθής κυανός σπίλος μπορεί να εκδηλωθεί ως όζος ή δερματική πλάκα, μαύρης ή πυκνής μπλε χροιάς.^{1-3,6,7}

Στις παρούσες περιπτώσεις οι βλάβες ήταν του τύπου της δερματικής πλάκας, μαύρης χροιάς με ασαφή περιμετρικά όρια και εντοπιζόταν στο δέρμα της ωμοπλάτης. Η παραπάνω κλινική εικόνα σε συνδυασμό με το γεγονός ότι οι αλλοιώσεις δεν ήταν εμφανείς κατά τη γέννηση των ασθενών, αλλά είχαν εμφανιστεί ένα και τρία περίπου χρόνια αντίστοιχα πριν την χειρουργική αφαίρεσή τους με αναφερόμενη αύξηση μεγέθους κατά το τελευταίο εξάμηνο στη δεύτερη περίπτωση, οδήγησε στην εσφαλμένη κλινική εντύπωση του μελανώματος.

Τα ιστολογικά ευρήματα της δερματικής βιοψίας όπως περιγράφονται παραπάνω, ήταν περισσότερο συμβατά κυτταροβριθούς κυανού σπύλου μικτού ιστολογικού υποτύπου και στις δύο περιπτώσεις.

Ο κυτταροβριθής κυανός σπίλος χαρακτηρίζεται από την παρουσία δενδριτικών μελανοκυττάρων αναμεμιγμένων με επιθηλιόμορφα και διογκωμένα ατρακτοειδή μελανοκύτταρα, τα οποία εμφανίζουν μειωμένη συνήθως κοκκίωση.^{1-3,6,8} Τα τελευταία διατάσσονται σε νησίδες ή ομάδες, οι οποίες σε κεντρικές περιοχές της βλάβης αποτελούνται από επιθηλιόμορφα μελανοκύτταρα σε πυκνή μεταξύ τους διάταξη. Τα παραπάνω κύτταρα μπορεί να εμφανίζουν άτυπους χαρακτήρες (**άτυπος κυτταροβριθής κυανός σπίλος**),^{1,2} νευροειδή διαφοροποίηση που τους

προσδίδει μορφολογία κυτάρων Schwan (**νευροσπίλος του Masson**),^{1,2} να αναπτύσσονται σε δεσμοπλαστικό στρώμα (**δεσμοπλαστικός κυτταροβριθής κυανός σπίλος**),^{2,6} διηθητικό πρότυπο κατανομής, ιδιαίτερα στις κρανιακές τους εντοπίσεις (**διηθητικός κυτταροβριθής κυανός σπίλος**),^{2,6} εστίες κυστικής εκφύλισης (**κυστικός κυτταροβριθής κυανός σπίλος**),^{1,2,6} ή συνηθέστερα να συνυπάρχουν με κυτταρικά στοιχεία κοινού κυανού σπίλου, σε περιφερικότερες θέσεις (**μικτός κυτταρικός κυανός σπίλος**).^{1-3, 6}

Τα κριτήρια^{1-3,5,6,8} στα οποία βασίσθηκε η ιστολογική διάγνωση του κυτταροβριθούς σπίλου στις παρούσες περιπτώσεις ήταν:

1. Απουσία μελανοκυτταρικού επιδερμοτροπισμού.
2. Αριθμός μιτώσεων <2/10 ΜΟΠ (μεγέθυνση X400).
3. Κατανομή της αλλοίωσης σε όλο το χόριο και εστιακά στο υποδόριο.
4. Παρουσία ιστολογικής υφής κοινού κυανού σπίλου σε περιφερικές θέσεις.

Όπως συνάγεται από τα παραπάνω η διαφορική διάγνωση του κυτταροβριθούς κυανού σπίλου από το μελάνωμα θα πρέπει να γίνεται σε ιστολογικό και μόνον επίπεδο με αμιγώς μορφολογικά κριτήρια, αφού τόσο η εντόπιση και η κλινική εικόνα, όσο και ο ανοσοφαινότυπος των δύο οντοτήτων είναι ταυτόσημος. Σε περιπτώσεις εν τούτοις κυτταροβριθών κυανών σπίλων δεσμοπλαστικού, άτυπου ή διηθητικού ιστολογικού υποτύπου η διάκριση από το μελάνωμα

μπορεί να είναι ιδιαίτερα δυσχερής, καθίσταται δε ανέφικτη όταν πρόκειται για μεταστατικά μελάνωματα, στα οποία δεν παρέχονται κλινικές πληροφορίες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lever F.W. Cellular blue nevus. In: Histopathology of the skin. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: p 719-721.
2. McKee H. P, Calonje E, Granter S. Cellular blue nevus. In: Pathology of the skin with clinical correlations. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005: p 1304-08.
3. Weedon D. Blue nevus. In: Skin Pathology. 2nd ed. London: Churchill Livingstone, 2002: p 817-818.
4. Yang C.H, Yeh J.T, Shen S.C, et al. Regressed subungual melanoma simulating cellular blue nevus: managed with sentinel lymph node biopsy. Dermatol Surg. 2006; 32:577-80; discussion 580-1.
5. Barnhill RL, Argenyi Z, Berwick M, et al. Atypical cellular blue nevi (cellular blue nevi with atypical features): lack of consensus for diagnosis and distinction from cellular blue nevi and malignant melanoma ("malignant blue nevus"). Am J Surg Pathol. 2008; 32:36-44.
6. Massi G, Leboit E.P. Cellular blue nevus. In: Histological diagnosis of nevi and melanoma. Wurzburg: Springer, 2005: p 151-168.
7. Busam K, Woodruff J.M, Erlandson R.A, et al. Large plaque-type blue nevus with subcutaneous cellular nodules. Am J Surg Pathol. 2000; 20:527-30.
8. Zembowicz A, Granter S.R, McKee P.H, et al. Amelanotic cellular blue nevus: a hypopigmented variant of the cellular blue nevus: clinicopathologic analysis of 20 cases. Am J Surg Pathol. 2002; 26:1493-1500.

Αθήνηλογραφία: Κ. Χατζηλεοντίς

Παθολογοανατομικό Εργαστήριο Γενικού Νομαρχιακού Νοσοκομείου Σερρών
2^ο-3^ο χιλιόμετρο Εθνικής οδού Σερρών-Δράμας
Τηλ.: 23210-94660-663, 6979365093
E-mail: alcal67@otenet.gr