



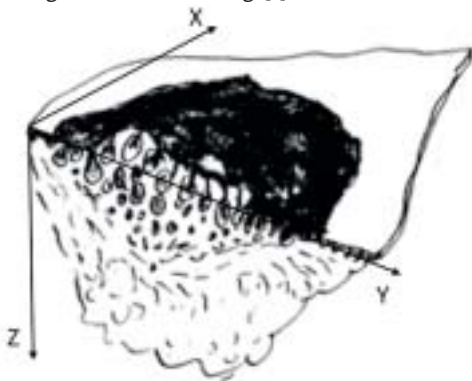
Dermatoscopisch-pathologische correlatie van vlakke naevi

V. Clauwaert¹, J. Taildeman², I. De Wispelaere³, T. Feys³, M. Haspeslagh⁴

Dermatologen stellen een diagnose door herkenning en interpretatie van kleuren en structuren aanwezig in een pigmentletsel in een horizontaal vlak. Pathologen daarentegen stellen hun diagnose op een blind gesneden, verticale snede van enkele micrometers dik dwars door datzelfde pigmentletsel. Dermatoscopie geeft dus enkel epidermale en hoog-dermale informatie en mist met andere woorden het diepere deel van het letsel. Klassieke microscopie onderzoekt ook slechts een klein percentage van het weefsel (< 2%) op een niet-gerichte of blinde manier.

Met de ontwikkeling van de ex-vivodermoscopie (EVD) en *derm dotting* (DD)-techniek, vonden we een methode waarbij de oppervlakkige horizontale dermatoscopische informatie gebruikt kan worden om een gerichte histologische snede te maken, teneinde de meest diagnostische zones van een letsel te onderzoeken (figuur 1).

Aan de hand van deze EVD-DD-methode kunnen de drie dimensies van een letsel dus tegelijkertijd geïncorporeerd worden in het diagnostische proces en dit op een eenvoudige en economisch verantwoorde manier. Deze 3D-benadering laat ook toe het morfologisch substraat van de dermatoscopische veranderingen te identificeren en also beter de dermatoscopische presentatie te begrijpen. Dit leidt tot een betere diagnostiek, gemotiveerde laboratoriummedewerkers (gezien de actieve en cruciale deelname aan het diagnostisch proces) en systematische clinicopathologische communicatie tussen de patholoog en de dermatoloog. [1]



Figuur 1. Horizontale dermatoscopische informatie en een gerichte verticale histologische coupe leiden tot een 3D-diagnostische benadering van het letsel.

In de meeste laboratoria worden, naast spitz/reednaevi en blauwe naevi, de andere verworven naevi onderverdeeld in subtypen als mieschernaevi, papillomateuze unnanaevi en vlakke/clark/dysplastische naevi. Veel van deze klinisch atypische naevi blijken histologisch volkomen goedaardig en hebben geen risico op maligne onttaarding. Met de 3D-benadering kunnen we deze heterogene groep van vlakke verworven naevi echter beter subtyperen in aparte clinicopathologische entiteiten. Sommige van deze subtypen zijn reeds bekend, andere nieuw en tentatief. Een aantal subtypen kunnen enkel met deze 3D-benadering herkend worden. Retrospectief onderzoek werd uitgevoerd op 4512 naevi, onderzocht na 2011 door dezelfde dermatopatholoog (MH), dit teneinde deze tentatieve subtypen beter clinicopathologisch te definiëren en voornamelijk hun risico op echte dysplastische ontwikkeling en melanomavorming in te schatten. Bij 2947 letsels (65,3%) werd een vorm van vlakke naevus gediagnosticeerd. In dit artikel willen we dieper ingaan op gehyperpigmenteerde, fibroserende, actief groeiende en oranje pulverocyttaire subtypen van vlakke naevi, die samen 57,2% (1685/2947) van de vlakke naevi uitmaken. Andere, meer zeldzame of goed bekende subtypen die met deze methode ook gediagnosticeerd kunnen worden, zoals naevi met blauwe, zwarte of gele *dot*-vorming, ontstoken of getraumatiseerde naevi, *special site* naevi en gecombineerde naevi zullen in dit manuscript niet verder behandeld worden. De diagnose van clarknaevus werd enkel nog gesteld bij 32,6% van de vlakke naevi (960/2947); de residuele groep zonder specifieke subkenmerken.

Een veel voorkomend subtype ($n = 933$, 31,6%) is de zogenoemde gehyperpigmenteerde vlakke naevus. In zijn typische vorm is het een perifeer bruinzwart reticulair letsel met zwart homogeen centrum. De zogenoemde zwarte lamella wordt

¹ Wetenschappelijk medewerker, Dermopat, Gent, België

² Laboratorium Hoofd, Dermopat, Gent, België

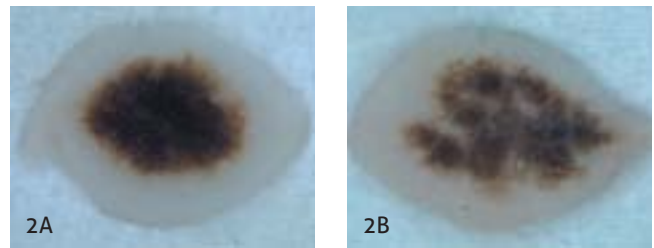
³ Laborante, Dermopat, Gent, België

⁴ Dermatopatholoog, Dermopat & Dienst Dermatologie, UZ Gent, België

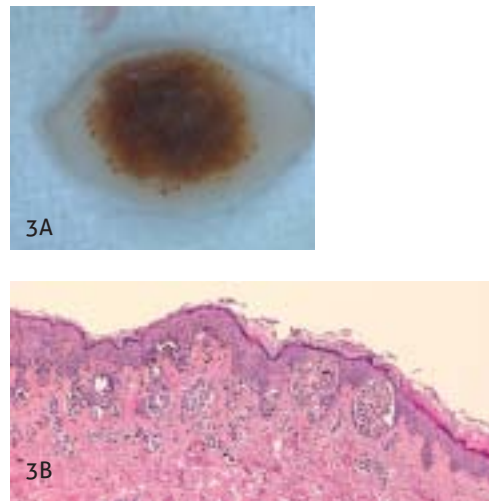
gevormd door melanine in een verdikte hyperkeratotische hoornlaag. Deze zwarte lamella kan met kleeftape van het letsel gestript worden. De zone van hyperpigmentatie kan echter ook paracentraal of multifocaal voorkomen waardoor deze letsels klinisch vaak als atypisch geïnterpreteerd worden (figuur 2A en 2B). Deze letsels komen voor bij huidtype 3 en 4 en wordt ook 'de zwarte naevus van de middelbare leeftijd' genoemd. Ze worden meestal teruggevonden op de thorax (54%) en extremiteiten (24%). In onze studie was de mediane leeftijd bij diagnose 42 jaar met 62,8% vrouwelijke incidentie. Van de 933 hypergepigmenteerde naevi in deze reeks had het merendeel geen dysplasie (85,6%).

Een ander type naevus, dat dankzij de 3D-benadering geïdentificeerd kan worden, is de 'actief groeiende naevus', die overeenkomt met een naevus met perifere vorming van gelijkmatige bruine globules (figuur 3A). In de reeks van 2947 letsels vonden wij 103 dergelijke naevi (2,7%). Deze entiteit is bekend bij de dermatoscopisch actieve dermatoloog, maar heeft zijn intrede nog niet gedaan bij de patholoog. Zonder de dermatoscopische informatie is de diagnose op een enkele histologische coupe vrijwel niet te stellen. De globules komen overeen met opvallende melanocyttaire nesten aan de junctionele schouders van het letsel (figuur 3B). De globules verdwijnen geleidelijk na enkele jaren, waarna de naevus in een status van senescentie gaat met vorming van een rustig uitziende, vlakke reticulair of homogene naevus. Wanneer deze groeifase voorkomt bij jongvolwassenen kunnen deze letsels eenvoudig dermatoscopisch opgevolgd worden. Enkel indien er sprake is van atypische kenmerken of bij oudere patiënten is een excisie van zo'n actief groeiende naevus aangewezen. In onze reeks van 103 geëxcideerde actief groeiende naevi met perifere globules was de mediane leeftijd van de patiënten bij diagnose 35 jaar en was 65,7% van de patiënten vrouw. Ze komen voornamelijk voor op de thorax (55%) en het abdomen (24%) en vertonen in het algemeen weinig dysplastische kenmerken (geen dysplasie bij 69,9% van deze reeks).

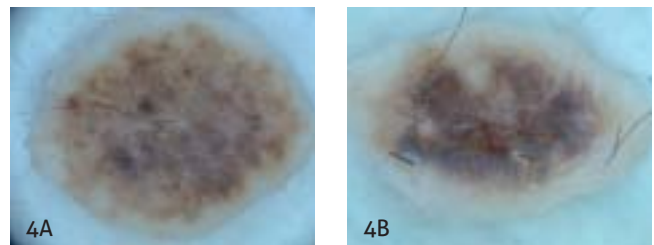
Een ander subtype van vlakke naevus, met vaak voorkomend atypisch dermatoscopisch aspect, zijn naevi met onregelmatige zones van depigmentatie door fibrose of sclerose. Deze diagnose werd gesteld bij 10,9% van de onderzochte vlakke naevi (321/2947). De depigmentatie kan oppervlakkig (figuur 4A), focaal, perifolliculair (figuur 4B) of dieper scleroserend zijn (figuur 5A). Het markeren met nagellak (*derm dotting*) is hier essentieel om tot een correcte diagnose te komen. EVD met DD laat immers toe om een inliggende haarfollikel te markeren voor tracersing en deze zodoende histologisch te bevestigen. In deze groep van fibroserende letsels zien we vaak een variabele atypische lentigineuze melanocyttaire reactie van het recurrente type. Dit kan zeer uitgesproken zijn, vooral bij de scleroserende letsels (figuur 5B), waardoor deze letsels soms ten onrechte als zwaar dysplastisch of zelfs melanomateus worden gediagnosticeerd. Het betreft hier echter pseudomelanomateuze kenmerken (figuur 5B). De haarden van perifolliculaire depigmentatie van deze letsels kunnen confluëren tot een meer complex oppervlakkig depigmenterend en wisselend fibroserend patroon. Deze vorm van depigmenterende en



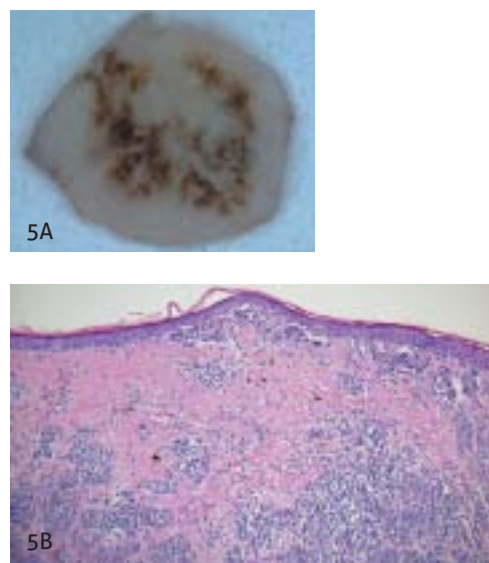
Figuur 2. Vlakke gehyperpigmenteerde naevus met centrale zwarte homogene zone en perifeer netwerk (A). Gehyperpigmenteerde naevus met vlekkelig reticulair patroon en meerdere zwarte lamellas (B).



Figuur 3. Actief groeiende naevus met perifere globules (A) overeenkomende met forse junctionele nesten aan de schouders van het letsel (B).



Figuur 4. Naevus met perifolliculaire fibrose (A) en oppervlakkige fibrose (B).



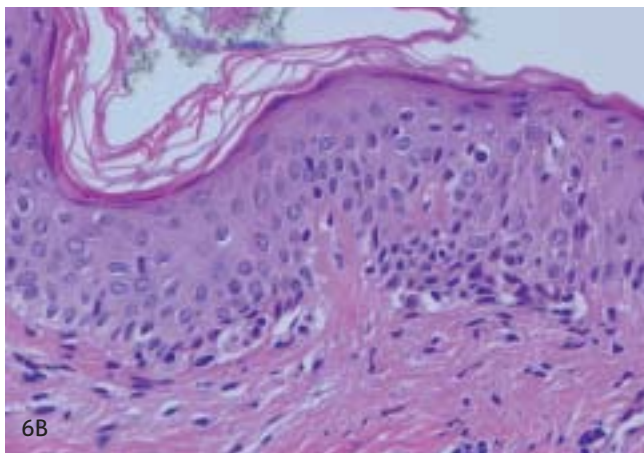
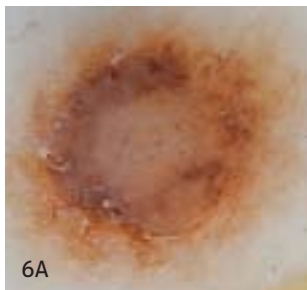
Figuur 5. Scleroserende naevus (A) met pseudomelanomateuze kenmerken (B).

Tabel 1. Klinische gegevens van de gehyperpigmenteerde, actief groeiende, fibroserende/scleroserende en oranje pulverocyttaire naevi.

Naevussubtype	Percentage van de vlakke naevi	Mediane leeftijd bij diagnose	Percentage vrouwen*	Lokalisatie	Dysplasie
Gehyperpigmenteerde naevus	31,6	42	62,8	Thorax 54% Extremiteiten 24% Abdomen 17%	Geen 85,6% Licht 6,1% Matig 7,4% Zwaar 0,9%
Actief groeiende naevus	2,7	35	65,7	Thorax 55% Abdomen 24% Extremiteiten 13%	Geen 69,9% Licht 12,6% Matig 15,5% Zwaar 1,9%
Fibroserende of scleroserende naevus	12,1	43	59,2	Thorax 44% Extremiteiten 26% Abdomen 20%	Geen 71,3% Licht 5,9% Matig 19% Zwaar 3,7%
Oranje pulverocyttaire naevus	11,0	38	64,5	Thorax 54 % Extremiteiten 24% Abdomen 17%	Geen 28,4% Licht 34,2% Matig 29,0% Zwaar 8,5%

* Bij het percentage vrouwen dient vermeld te worden dat we in het algemeen een vrouwelijke predominantie aantreffen in onze patiëntenpopulatie (62,7% vrouwen en 37,3% mannen in de totale steekproef van 4512 geëxcideerde naevi).

fibroserende senescentie kan door de combinatie van EVD en DD veel beter worden herkend. In onze studie werden 321 letsels als dusdanig geklasseerd (12,1%), waarvan 59,2% bij vrouwen en met een mediane leeftijd bij diagnose van 43 jaar. Ze kunnen voornamelijk teruggevonden worden op de thorax (44%) en de extremiteiten (26%). Bij 71,3% van deze letsels werden er geen dysplastische kenmerken gedetecteerd.



Figuur 6. Oranje pulverocyttaire naevus met bleek centrum en delicaat verstoord netwerk (A). Onregelmatig junctioneel groeiende pulverocyten met fijnkorrelig grijs cytoplasma (B).

Met EVD en DD konden we ook een groep vlakke letsels identificeren met een opvallend dermatoscopisch en histologisch aspect. Het betreft vlakke letsels met een oranjebruine perifere kleur waarin een delicaat, vaak onregelmatig en onderbroken netwerk wordt gezien (figuur 6A). Het letsel toont centraal een wisselend, al dan niet licht verheven, homogeen wit, blauw of blauwwit aspect. Het microscopisch onderzoek toont een wisselende proliferatie van ronde melanocyten met opvallend fijnkorrelig grijs cytoplasma (figuur 6B). Deze pigmentcellen werden reeds beschreven als pulverocyten. [2] Ze groeien ter hoogte van de schouders van het letsel op een onregelmatige, deels lentigineuze, deels nestvormige manier. Dit verklaart het dermatoscopisch onregelmatig en onderbroken netwerk. We vonden bij 328 van de 2947 vlakke letsels (11,0%) kenmerken van deze oranje pulverocyttaire naevus. Van deze naevi kwam 64,5% voor bij vrouwen. De mediane leeftijd bij diagnose was 38 jaar. Deze letsels kwamen voornamelijk voor op de thorax (54%) en de ledematen (24%). In onze reeks van 325 van deze letsels vonden we geen dysplasie in slechts 28,4% van de naevi. Alle klinische gegevens van de verschillende naevisubtypen werden samengevat in tabel 1.

LITERATUUR

1. Haspelslagh M, Hoorens I, Degryse N, et al. Pathologic evaluation of skin tumors with ex vivo dermoscopy with derm dotting. *JAMA Dermatol* 2017;153(2):154.
2. Massi G, LeBoit PE. *Histological diagnosis of nevi and melanoma*. Berlin, Germany: Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co, 2014:52,277,417.

CORRESPONDENTIEADRES

Marc Haspelslagh
E-mail: info@dermpat.be

SAMENVATTING

Een dermatoscopische diagnose wordt gesteld op basis van kleuren en structuren die zichtbaar zijn in een pigmentletsel in een oppervlakkig horizontaal vlak, terwijl een pathologische diagnose gesteld wordt op basis van een verticale doorsnede van het letsel, doorgaans zonder gebruik te maken van de oppervlakkige horizontale informatie. Wij ontwikkelden echter een nauwkeurigere werkwijze die informatie van de drie dimensies tegelijkertijd incorporeert, teneinde de meest diagnostische zones van een letsel te kunnen onderzoeken. Deze werkwijze, *ex-vivodermatoscopie* met *derm dotting*, maakt een 3D-benadering mogelijk op een eenvoudige en economisch verantwoorde manier. Zo kan de heterogene groep van de vlakke, klinisch atypische naevi beter gesubtypeerd worden in aparte clinicopathologische entiteiten. Aan de hand van een retrospectief onderzoek op 4512 geëxcideerde naevi wordt er dieper ingegaan op enkele naevisubtypen die dankzij deze 3D-benadering duidelijker geïdentificeerd kunnen worden; meer bepaald de gehyperpigmenteerde, fibroserende, actief groeiende en oranje pulverocyttaire naevi.

TREFWOORDEN

vlakke naevi – subtypering – *ex-vivodermatoscopie* – dermatoscopisch-pathologische correlatie

SUMMARY

A dermoscopic diagnosis is made based on colours and structures, visible in a lesion in a horizontal plane. In contrast, a pathologic diagnosis is made on a vertical section throughout the lesion, generally without using the superficial horizontal information. However, we developed a more accurate method that incorporates information of the three dimensions simultaneously, facilitating evaluation of the most diagnostic zones of a lesion. This method, *ex vivo* dermoscopy with *derm dotting*, enables a 3D approach in a simple and economically feasible way. Consequently, the heterogeneous group of flat, clinically atypical naevi can be subtyped in separate clinicopathologic entities. Based on a retrospective study on 4512 excised naevi, we pinpoint several naevi subtypes that are more easily delineated through the proposed 3D approach; in particular, we focus on the hyperpigmented, fibrosing, actively growing and orange pulverocytic naevi.

KEYWORDS

flat naevi – subtyping – *ex vivo* dermoscopy – dermoscopic-pathologic correlation