

Derleme

Melanositik Nevusler

Göknur Özaydın Yavuz*, İbrahim Halil Yavuz**

Özet

Melanositik nevus (mole), pigment üreten melanosit isimli hücrelerden oluşan benign proliferasyon/hamartom'dur. Melanositik nevuslar genellikle konjenital ve edinsel olarak iki gruba ayrılır. Konjenital nevuslar doğumda veya yaşamın ilk bir yılı içinde görülür, boyutları birkaç milimetreden vücut yüzeyinin büyük kısmını kaplayabilecek büyüklükte olabilir. Benign melanositik nevuslar koyu tenli bireylerde açık ve sarı tenli bireylere göre daha az sayıda görülür. Genelde benign nevuslar; küçük (6 milimetreden az), simetrik ve iyi konumlanmıştır. Bu derlemede melanositik nevüslerin sınıflandırılması, klinik özellikleri, tanısı, histopatolojisi ve tedavisi tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Melanositik nevus, konjenital, edinsel

Melanositik nevuslar benign melanosit proliferasyonlarıdır. Deri renginde, mavi, kırmızı-kahverengi ya da siyah renkte olabilen makül ve papüllerdir. Melanositik nevuslar konjenital ve edinsel (kazanılmış, akkiz) olarak görülebilir (1). Nevus hücreli nevus, nevoselüller nevus, yumuşak nevus, kıllı nevus, pigmente nevus gibi diğer isimleri olup halk arasında ben olarak isimlendirilmektedir (1,2). Melanositik nevusların sınıflandırılması Tablo 1'de belirtilmiştir (3).

Klasik Edinsel Melanositik Nevus

Edinsel nevuslar çok sık görülmekte olup beyaz ırkta her insanda ortalama olarak 20 adet bulunur (1). Genellikle hayatın ilk 3 dekatında artma eğilimindedirler (2). Avusturalya'da diğer toplumlara göre daha sık görülür (4). Erkek çocuklarda ve gebelerde sıklığı artmaktadır (5). Tüm nevuslarda yaşla ilişkili benzer prevalans oranları diğer ülkelerde de bildirilmiştir. Serilerin çoğu bayanlarda ve erkekler arasında benzer bir prevalansı göstermekteyse de cinsiyetler arasında nevusların sıklık ve dağılım yönünden bir farklılığının olduğu açık değildir. İlaveten ultraviyole önleyici gün örtülerinin çocuklarda yeni nevus sayısını azalttığı bulunmuştur (4). Güneş maruziyetinden bağımsız olarak

melanositik nevuslar kızlarda dudaklarda, erkeklerde ise gövdede daha sık olmaya eğilimlidir (6,7).

Tablo 1. Melanositik nevuslerin sınıflaması (3)

a. Edinsel Melanositik Nevus	1. Jonksiyonel tip 2. Birleşik tip 3. Dermal tip
b. Konjenital Melanositik Nevus	
c. Diğer tipler	1. Halo Nevus 2. Spitz Nevus 3. Balon Hürel Nevus 4. Psodomelanom 5. Atipik Melanositik Nevus

Etyoloji ve Patogenez

Çok görülmelerine karşın şaşırtıcı bir şekilde melanositik nevuslar az oranda anlaşılmıştır. Unna (1893) nevusların patogenezini anlamak için Abtropfung damlama teorisini bildirmiştir. Melanositlerin epidermis kökenli olduğunu, artarak jonksiyonel yuvaları oluşturduğunu ve sonra damlalar gibi aşağıya doğru batarak bileşik ve en sonunda dermal nevusları meydana getirdiğini ileri sürmüştür. Daha sonra Masson (1951) melanositlerin nöral krestte oluştuğunu ve dermise göç ettiği düşüncesini ortaya atmış ve bazı bilim adamları bu teoriyi doğrulamıştır. Buna göre mavi nevuslerdeki melanositler hiçbir zaman epidermise ulaşamamıştır ve bundan dolayı dentritik özelliklerini korumuşlardır (1,6). Bazı çalışmalarda nevomelanositik nevusların klonal olduğunu göstermektedir. Spesifik bir B-RAF mutasyonu tanımlanmıştır (8). B-RAF mutasyonu sonucunda protein kinaz aktivitesiyle

*Sivas Numune Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Sivas

**Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Van

Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Göknur ÖZAYDIN YAVUZ

Sivas Numune Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Sivas

e-mail: goknuroz@mynet.com

Makalenin Geliş Tarihi: 10.06.2014

Makalenin Kabul Tarihi: 14.07.2014

hücresinin mitojenitesi artar. İlâveten B-RAF mutasyonu kolorektal karsinom ve tiroid papiller karsinomunda da rol oynadığı için deri malignitesinde rol oynadığı düşünülmektedir (9). En önemli etyolojik faktör güneş ışığı maruziyeti olmasının yanısıra genetik faktörler ve hormonlar da suçlanmıştır (1,10). Pubertede ve özellikle gebelik döneminde nevuslerin artması hormonların rolünü gösterirken güneşe açık deri alanlarında, özellikle çok miktarda ve aralıklı UV radyasyonunu takiben nevus sayısının artması da önemlidir. Malign tümörler için kemoterapi alan bazı çocuklarda nevuslerin artması, immünsüpresyonun da rol oynadığını düşündürmektedir (1). Koyu tenli bireylerde nevus sayısı açık tenli olanlara göre daha az görülmesine rağmen palmoplantar yerleşimli nevus sayısı koyu tenli kişilerde daha fazladır (11). Melanositik nevuslerin gelişmesine sebep olan faktörler Tablo 2’de belirtilmiştir (12).

Klinik Bulgular

Nevusler şekil olarak, deriyle aynı seviyede, 1-2 mm’lik lezyondan vücut yüzeyinin yarısından fazlasını tutan, deri seviyesinden yüksek büyük plaklara kadar değişen geniş bir aralıkta bulunur (1). Kazanılmış nevuslar en çok çocukluk ve yetişkinlik döneminin başında ortaya çıkar. Nevuslar yıllarca stabil kalabilseler de birçoğu gerileme gösterir (13,4). Klinik olarak şekilleri

homojen yüzeyle, renkli, oval şekilli ve göreceli olarak keskin sınırlıdır. Ayrıca papillamatöz, pedinküllü ve pembe renkli olabilir. Deriden elevasyonu fazla ve pigmentasyonu az olan nevuslar intradermal olmaya eğilimlidir. Göreceli olarak çok sayıda ve büyük nevusleri olan kişilerde Turner sendromu ve Noonan sendromu araştırılmalıdır (14).

Dermatoskopi, edinsel nevuslerde birkaç tanısıl paterni göstermektedir. Bu lezyonlar genellikle retiküler ya da globüler bir pattern gösterebilmektedir (4).

Edinsel melanositik nevusler 3 gruba ayrılmaktadır. Dermoepidermal bileşkede bulunanlar junctional, dermiste bulunanlar intradermal, hem junctional, hem de dermal özelliklerin ikisini birden içeriyorsa birleşik (compound) nevus olarak isimlendirilir (3).

1. Junctional Nevus: Düz yüzeyle kahverengi-siyah, çapları 1-6 mm olan maküllerdir. Lentigolar ile benzerlikler gösterir. Genellikle çocukluk ve erken yetişkinlikte görülür. İleri yaşlarda compound veya intradermal nevuse dönüşebilirler (6,15,16). Vücudun her yerinde görülebilmektedir. Malign dönüşüm nadirdir.

Dermatoskopik olarak siyah ve benekli olarak görülürler (16,17).

2. İntradermal Nevusler: Sık görülen nevuslerden olup vakaların çoğu yetişkindir.

Tablo 2. Melanositik Nevuslerin Gelişme ve/veya Büyümelerini Tetikleyen Faktörler (12)

Işık teması	<ul style="list-style-type: none"> • Multipl veya ciddi güneş yanıklarına neden olan güneş teması • Aralıklı yoğun güneş teması • Kronik orta dereceli güneş teması (düşük enlemde ikamet) • Neonatal fototerapi
Deri hasarı	
Bül oluşturan süreçler	<ul style="list-style-type: none"> • Tosik epidermal nekroliz/Stevens-Johnson sendromu • Epidermolizis bülloza-junctional • Kükürt-hardal gazı temasına sekonder gelişen bül • Ciddi güneş yanığı
Sikatri oluşturan süreçler	<ul style="list-style-type: none"> • Liken sklerozis
Sistemik immünsüpresyon	<ul style="list-style-type: none"> • Kemoterapi, özellikle çocukluk çağı hematolojik maligniteleri için • Allogenik kemik iliği transplantasyonu • Solid organ transplantasyonu, özellikle renal • İnsan immünyetmezlik virus enfeksiyonu/edinsel immünyetmezlik sendromu • Kronik miyeloid lösemi • Anti-tümör nekrozis faktör tedavisi
Artan hormon seviyeleri	<ul style="list-style-type: none"> • Hamilelik • Büyüme hormonu (nevus sayısında değil, hacminde artış) • Addison hastalığı • Tiroid hormonu
Diğer	<ul style="list-style-type: none"> • Çocuklarda atopik dermatit (farklı çalışmalarda çelişkili sonuçlar) • Postoperatif ateş • Nöbetler veya elektroensefalografik anomaliler

Lezyonlar nodüler ve polipoid görünümlüdür (15). Çapları 5 mm'den küçük olup genellikle yüzde görülür (16). Diğer melanositik nevuslere göre açık renkli olması ve bazen saplı olması ile ayrılır. Üzerinde telenjiyektazi bulunur ise bazal hücreli karsinom ile karışabilir. Saplı olanlar akrokordon ile ayırıcı tanıya girer (18). İntradermal nevuslerde malign dönüşüm nadirdir (19).

3. Birleşik Nevusler: Çocukluk ve adolesanlarda sıktır. Genellikle 5-10 mm çapında deriden kabarık, kahverenkli, yuvarlak, simetrik nevuslerdir. Junctional ve intradermal nevus özelliğini birlikte gösterirler (20,21). Multipl, küçük, koyu kahve ve siyah renkli alt tipi pointillist olarak adlandırılır (15).

Diğer nevuslere göre daha sık görülürler. Vücudun herhangi bir yerinde yerleşebilirler. Birleşik nevuslerin rengi zamanla koyulaşır deriden kabarıklığı artar. Junctional nevuslerden farkı yüzeyinde genellikle kıl bulunmasıdır (18).

Histopatoloji

Epidermisteki nevoid melanosit hücrelerinin nükleusu epidermal melanositlerin nükleusuyla aynı veya daha büyüktür. Nevoid melanositler çevreleri düzgün bir epidermis ile çevrili yuvalar biçiminde oluşur ve epidermis nevoid melanositlerden bir retraksiyon artefaktı ile ayrılır (3,4).

Nevoid melanositler bol, soluk boyanan eozinofilik bir sitoplazmaya sahiptir ve enzimatik veya immünohistokimyasal teknikler kullanıldığında daha belirgin hale gelen psödopod ya da dentritik uzantılar gösterebilir. Nevoid melanositlerin nükleusları vakuole ya da retiküle görünüm gösterir ve genellikle bir çekirdekçik görülür. Elektron mikroskopisinde nevus hücreleri melanositlere benzer, fakat dendritik uzantıları farklıdır (15). İmmünohistokimyasal profiller tanıda bazen değerli olabilir. Dermal hücrelerde düşük Ki67 aktivitesi ve HMB45 kaybı benign bir melanositik nevusun tanısını koymada yardımcı olabilir. Edinsel nevusler melanomlara kıyasla genomik olarak stabildirler (22). Melanositik lezyonların seviyesi dermatoskopik olarak ta tespit edilebilir (Tablo-3) (23).

Tanı

Melanositik nevuslara klinik olarak tanı konabilir, fakat en önemli nokta melanom ile ayırıcı tanının yapılabilmesidir (1). Dermatoskopi ve histopatolojik inceleme melanositik nevuslerin tanı ve takibinin esasını oluşturur.

Sadece birkaç adet şüpheli lezyon varsa eksizyon sıklıkla daha kolay bir yöntemdir. Çok sayıda melanositik nevusa sahip hastaların takibini büyük ölçüde kolaylaştıran birçok dermatoskopik bilgisayar programları mevcuttur. Seri fotoğraflar kolaylıkla karşılaştırılabilir, dermatoskopik skorlar hesaplanabilir ve değişimler etkili bir şekilde gösterilebilir (1).

Ayırıcı Tanı

Pigmente lezyonların ayırıcı tanısında solar lentigo, cafe-au-lait makülü, blue nevus, dermatofibrom, kaposi sarkomu, seboreik keratoz, epidermal nevus, spitz nevus, piyojenik granülom, atipik melanositik nevus, malign melanom düşünülmelidir (4). Pigmente olmayan lezyonların ayırıcı tanısında fibröz papül, verruka, molloskum kontagiozum, dermal müsinoz, clear cell akantoma diğer lezyonların ayırıcı tanısında ise konjenital melanositik nevus, histiyositoma, liken planus, sarkoidoz, psoriasis, nörofibrom, anjiyom, mongol lekesi düşünülmelidir (4).

Prognoz

Kazanılmış nevuslerin büyük çoğunluğunda bebeklikten sonra ortaya çıkıp yaşamın ikinci ve üçüncü on yılları boyunca en yüksek sayıya ulaşması ve daha sonra yedinci ve dokuzuncu on yıllarda kaybolması gibi süreci vardır. İleri yaşlarda yeni lezyonlar nadirdir ve şüphe ile bakılmalıdır (4). Fazla sayıda nevusun melanom riskinde artışa yol açtığı çalışmalarda gösterilmiştir. Tucker'in yaptığı bir çalışmada 100 veya daha fazla sayıda nevuse sahip hastaların 25 ve daha az sayıda nevuse sahip hastalara oranla 3.4 kat melanom gelişme riski bulunmuştur. Atipik nevusu olmayanlara kıyasla 10 veya daha fazla atipik nevusu olan hastalarda göreceli risk 12 kat olarak bulunmuştur (24). Bir melanositik nevus üzerinden yıllık melanom gelişme olasılığı yaklaşık 200 000 de 1 olarak bulunmuştur (25).

Tablo 3. Dermatoskopik olarak melanositlerin patolojik korelasyonu (23)

Renk	Derideki Anatomik Seviye	Patolojik Korelasyon
Siyah	Melanin ya keratinositte ya da melanositte	Stratum korneum
Kahverengi	Melanin ya keratinositte ya da melanositte	Dermo-epidermal bileşke
Gri	Melanin ya melanositte ya da melanofajda	Yüzeysel papiller dermis
Mavi	Melanin ya melanositte ya da melanofajda	Dermis

Tedavi

Kazanılmış melanositik nevuslerin çoğunluğunda tedavi yapılmasına gerek yoktur (4). Melanositik bir nevus tedavi edilecekse tercih edilen yöntem eksizyondur. Birçok tahripel yöntem bulunur ancak bu yöntemler genellikle önerilmemekte ve mutlaka patolojik değerlendirme yapılmalıdır (1).

Nevuslerin tam çıkarılması en iyi eksizyonla sağlanır. Kısmen çıkarılmış bir nevusun yeniden büyüme (psödomelanom) gibi sonuçları olabilir (26). Melanositik nevuslerin çıkarılma endikasyonları şöyledir: Değişen lezyon, melanom kuşkusu taşıyan atipik klinik görünüm, kozmetik nedenler, tekrarlayan irritasyon (tahriş). Ayrıca dermoskopik incelemede şüpheli bulunan lezyonlar çıkarılmalıdır. Bu endikasyonların ötesinde, rutin olarak nevuslerin çıkarılması için bir neden yoktur (27).

Konjenital Melanositik Nevus

Nevus pigmentosus et pilosus (konjenital kıllı nevus), dev nevus, verrüköz nevus, dev pigmente nevus ifadeleri ile eş anlamlı olarak kullanılır (2). Konjenital melanositik nevusler doğumda mevcut olan nevuslardır. Bunlar intraepidermal, dermal veya her iki yerleşimde de olabilen benign melanositik proliferasyonlardır. Nadiren lezyonlar doğumdan sonra veya 2 yıl içerisinde belirirler. Süre dışında farkı olmayan bu nevuslere konjenital tardif nevus denir (27,28).

Epidemiyolojisi

Konjenital nevuslerin insidansı, 'küçük' konjenital melanositik nevusler ve edinsel nevusler arasındaki ayırım iyi yapılamadığı için ve konjenital melanositik nevuslerin histolojik paternleri oldukça değiştiği için, kesin olarak bilinmemektedir (27). Bazı çalışmalarda yenidoğanların %1 inde konjenital melanositik nevus görülür. Çocuk ve erişkinlerin % 12'sinde konjenital melanositik nevus bulunur (5).

Etyopatogenezi

Konjenital melanositik nevuslerin patogenezi açıklığa kavuşmamıştır. Belki bir melanosit öncüsünde (melanoblast) bir 'de novo mutasyon' düşünülmüştür (27). Bir çalışmada MC1R (melanocortin-1-receptor) genotipi ile konjenital melanositik nevusler arasında bağlantı bulunmuştur (29).

Klinik bulgular

Konjenital melanositik nevusler için Sağlık Konsensüs Konferansı Ulusal Kuralları (National Institutes of Health Consensus Conference) 1984'te şu sınıflamayı önermiştir: 1.5 cm'den küçük çapta olanlar küçük, 1.5-20 cm arası çapta olanlar orta, ve 20 cm'nin üzerinde olanlar ise

büyük nevusler olarak değerlendirilmiştir (1). Küçük ve orta-çaplı konjenital melanositik nevusler sıklıkla yuvarlak veya ovaldır ve oldukça simetriktir. Bu lezyonlar doğumda çoğunlukla hafifçe yükselmiştir ve ten renginde olabilir. Hipertrikozis olabilir veya olmayabilir ve perifolikuler hipo- veya hiperpigmentasyon görülebilir. Bazı konjenital melanositik nevuslerin buruşuk veya pürüklü yüzeyi vardır. Hafifçe eleve olarak başlayan lezyonlar zamanla daha da kabarırlar; renk koyulaşması ve verrüköz görünüm de görülebilir. Hayatın ilk 1 yılı sırasındaki koyulaşmadan sonra bazı konjenital melanositik nevuslerin yaşla birlikte renkleri açılabilir (27). Konjenital nevusler diğer birçok defektle beraberlik gösterebilir. Melanositik nevus sırt orta hattını tuttuğu zaman merkezi sinir sistemin de melanositlerin proliferasyon olasılığı artar (30). Konjenital nevuslerde görülen dermoskopik özellikler: globüller, zeminde diffüz homojen pigmentasyon, milia benzeri kistler, hipertrikozis, hif-benzeri yapılar ve perifolikuler pigment değişiklikleri şeklinde olabilir (27).

Histopatoloji

Konjenital melanositik nevus tanısı için nadiren mikroskopik inceleme gerekir (1). Dermis ve epidermiste düzgün sıralanmış, yuvalar, katmanlar, kortlar yapan tek tek yerleşen nevoid melanositlerden oluşur. Kazanılmış melanositik nevustan kesin ayırımı yapılamamaktadır (2). Papiller ve üst retiküler dermiste sınırlı olan sıradan edinsel nevuslere zıt olarak, konjenital nevusler alt retiküler dermis, subkutan yağ dokusu, fasiya ve hatta daha derin bir infiltrasyon sergileyebilir (27).

Tanı

Çocuk hastanın bir nevusunun doğumda mevcut olup olmadığını, dolayısıyla konjenital olup olmadığını tespit etmek kolaydır. Ancak yetişkinlerde genellikle bilinmez. Hastanın ebeveynine sormak genelde işe yaramaktadır(1). Şüphede kalınan hastalarda biyopsi alınarak tanı doğrulanabilir (31).

Ayırıcı Tanı

Dev konjenital melanositik nevusler oldukça özgün olsalar da arasına pleksiform nörofibromlarla karışabilir, çünkü bunlar hiperpigmentasyon ve hipertrikoz gösterebilirler. Küçük konjenital melanositik nevuslerin ayırıcı tanısında konjenital düz kas hamartomu, atipik nevus ve melanom yer almaktadır. Orta-çaplı konjenital melanositik nevusler için Becker melanozisi de ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Konjenital nevus içerisinde klinik olarak farkedilen herhangi bir atipik alanda (renk koyulaşması, nodül oluşumu), melanom olasılığı

mevcuttur (27). Nevus spilus konjenital melanositik nevuslerle sık olarak karıştırılır. Ama bunlar farklı histolojik ve klinik özelliklere sahiptir. Son olarak yetişkinlerde edinsel melanositik nevusler de ayırıcı tanıya girer (1,21).

Tedavi

Konjenital melanositik nevuslerin tedavisi esasen iki faktöre dayanır: artan bir melanoma progresyon riski ve kozmetik olarak biçimsiz görünümleri. Konjenital melanositik nevuslerde esas tedavi cerrahi eksizyondur. Melanom riski doğumdan itibaren mevcut olduğu için, devkonjenital melanositik nevuslerin tedavisi daha problemlidir. Eğer böyle bir dev nevus çıkarılacaksa, çoğu otörler genel anestezi riskini azaltmak için, bu prosedürü en az 6 ay ertelemeyi önermektedir. Eskiden konjenital nevusun daha açık pigmente ve daha az eleve

hale gelmesini sağlayan dermabrazyon yapıldı. Son zamanlarda, özellikle Avrupa'da uygulanan, hayatın ilk birkaç haftasında yapılan tekrarlayan küretajlar (üst dermiste klivaj düzlemi olduğu zaman), benzer sonuçlar vermiştir. Büyük lezyonlarda sikatris ve epitelizasyonun uzaması dezavantajdır (27). Küçük lezyonlar daha sonra, belki 8-10 yaşlarında lokal anestezinin genelde yeterli olduğu bir dönemde eksize edilebilir (1,4).

Halo Nevus

Lökoderma sentrifigum akuzitum, Sutton nevus, perinevoid vitiligo olarak ta adlandırılır (1,6). Melanositik nevusun etrafı depigmente halo ile çevrilidir (32).

Epidemiyoloji

Halo nevus ortalama 15 yaş olmak üzere, genellikle 20 yaştan küçüklerde görülür. Bir seride görüldüğü yaş aralığı 3-42 yaş arası bulunmuştur. Halo nevusun genel insidansı, 20 yaş altındaki bireylerde %1'den azdır. Erkek ve kadınlardaki insidansı farklı değildir (27).

Etyopatogenezi

Halo nevuslarda, nevus hücrelerinin yıkım nedeni tam olarak anlaşılamamıştır (27). Bir nevus çevresinde lenfositlerin birikmesi, komşu epidermisteki melanositlerin yıkımına yol açar ve depigmente bir alanın oluşumuna neden olur. Aynı zamanda dermoepidermal bileşke ve üst dermisteki melanositler de immünolojik saldırıya uğrar ve sıklıkla tahrip olurken regresyon gelişir (1,33). Regresyon gösteren halo nevusu olan bireylerde, melanom hücrelerine karşı gelişen antikorlar mevcut olduğu, ilk kez Copeman ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Bu

antikorlar metastazı olmayan primer melanomlu hastalarda da belirlenmiştir (27).

Klinik Bulgular

Tipik bir halo nevusde, merkezi nevus genellikle 3-6 mm çaptadır, düzenli ve net-sınırlı kenarlara sahiptir ve homojen bir rengi vardır. Beyaz hale genellikle simetriktir ve birkaç mm ile birkaç cm arası değişir. Wood lambası ışığı, haleyi artırır ya da farketirir. Dermoskopik olarak, nevusun geri kalan yapılarını çevreleyen, simetrik, beyaz, yapısız bir alan ile karakterizedir (27). En sık gövdede bulunur ve ergenlik döneminde siktir. Merkezdeki nevus zamanla pigmentasyonunu kaybeder pembe renge döner ve yuvarlak veya oval depigmentasyon bırakarak kaybolur (6). Bir yetişkinde halo nevus görüldüğü zaman vitiligo, melanom sorulmalıdır. Halo efekti veren diğer lezyonlarda ayrıca araştırılmalıdır. Bu yolla bazen regresyon gösteren bir melanom saptanabilir (33).

Histopatoloji

Nevus etrafındaki dermiste yoğun lenfositik infiltrasyon bulunması önemlidir. Nevus hücreleri lenfositler arasındadır. Aynı zamanda depigmente alanlarda bazal tabakada melanositler yoktur. Elektron mikroskopisinde apoptozisi gösteren kanıtlar mevcuttur (15).

Ayırıcı Tanı

Konjenital nevus, atipik melanositik nevus, mavi nevus, spitz nevus ve primer melanom veya melanom metastazı gibi hale ile birlikte olabilen diğer melanositik proliferasyonlar; Dermatofibrom, seboreik keratoz, yassı verrüler, molluskum kontagiyozum, bazal hücreli karsinom, liken planus, psoriyazis ve sarkoidoz ayırıcı tanıda düşünülmelidir (27).

Tedavi

Bütün halo nevuslu hastalarda melanom, atipik nevus ve vitiligo açısından kişisel ya da ailesel anamnez alınmalıdır. Her bir halo nevus veya nevusler asimetri ve atipik melanositik nevus ya da melanom için kuşkulu olabilecek özellikler konusunda dikkatlice gözlenmelidir (27). Benign görünüşlü lezyonları tedavi etmeye gerek yoktur (34).

Spitz Nevus

Sinonimleri epiteloid hücreli nevus, iğsi hücreli nevus ve juvenil melanomadır. Genellikle çocukluk döneminde ortaya çıkar ve doğuştan itibaren görülmesi nadirdir (2,6,35).

Epidemiyoloji

Cerrahi olarak çıkarılan melanositik lezyonlar arasında, ortalama % 1'i Spitz nevusun histolojik karakteristiklerini sergiler. Spitz nevus her 100 000 popülasyonda 1.4 oranında gözlenmiştir.

Spitz nevusler her yaş grubunda oluşabilirler de 40-50 yaşlarından sonra nadirdirler (27).

Etiyoloji ve Patogenez

Spitz nevusler neredeyse her zaman edinseldir. Melanomlardan ayırt etmeye yarayabilecek karakteristik sitogenetik değişimler gösterirler (36). Yaygın erüptiv Spitz nevusler HIV enfeksiyonu, Addison hastalığı, kemoterapi, hamilelik, puberte ve travma ile ilişkili bulunmuştur (27)

Klinik Bulgular

Spitz nevuslerin çapı, ortalama 8 mm olmak üzere, 2 mm-2 cm arasında değişir (53, 62). Renkleri pembeden ten rengine, koyu kahverengiye kadar değişebilen, sıklıkla net sınırlı, kubbe-şekilli papül veya nodüllerdir. Spitz nevusler vücudun herhangi bir yerine yerleşebilirlerse de bir seride lezyonların % 42'sini oluşturmak üzere, baş-boyun bölgesi en sık görülen alandır. Üst ekstremitte, alt ekstremitte ve gövdede oldukça eşit bir dağılım vardır (27). Spitz nevusun birçok klinik varyantı vardır. Bazıları erüptif ya da grube biçimde ortaya çıkabilir (Agminate Spitz nevus). Diğerleri sklerotik olup dermatofibroma benzeyebilir. Pigmente iç hücreli nevus ya da Reed nevus Spitz nevusun predominant olarak jonksiyonel ve pigmente versiyonu olup genellikle genç erişkinlerin göğüslerinde görülür (1,6).

Histopatoloji

Bu lezyonlar tipik olarak, çarpıcı bir biçimde epidermisten dermise ters-kama şeklinde uzanan büyük epitelooid hücreler, iç hücreler veya her ikisinden oluşan yuvalar sergiler. Tek düze hiperplastik bir epidermis içinde yerleşmiş, birbirlerine adeta yapışık olan hücre yuvaları 'yağan-yağmur' denilen görünümüne katkıda bulunur. Sıklıkla hem mononükleer hem de multinükleer dev epitelooid hücreler gözlenir. Bu hücreler alttaki dermise hem tekil hücreler hem de yuvalar veya fasiküller halinde uzanırlar (27). Amorföz pembe globüller epidermiste bulunur ve bazal membran materyali olan bu yapılar Kamino cisimcikleri denir. Bu cisimcikler trikrom boyası ve tip 4 kollajen için kullanılan immünohistokimyasal boyalar ile saptanırlar (6). Fibrohistiyositik tümörlerden ayırt edilmesi için genellikle S100 boyamasına ihtiyaç duyulur. Reed'in iç hücreli nevusu dermoepidermal bileşkede sıklıkla horizontal olarak sıralanan ve zengin pigmentasyon gösteren iç şekilli melanosit yuvaları içerir. Klinik özellikler Spitz nevuse uyuyorsa ve hasta bir çocuk ise mikroskopik tanı genellikle kolay konur. Bunun aksine yetişkinlerde Spitz nevus tanısını koymak her

zaman sıkıntılıdır ve tecrübeli dermatopatologlar arasında bile zorlanma olabilmektedir (1,37).

Ayırıcı Tanı

Spitz nevusun klinik ayırıcı tanısı geniş olup, diğer melanositik nevusler, özellikle dermal nevusler, hemanjiomlar, piyojenik granülom, verrü, molluskum contagiosum, juvenil ve adult ksantogranülom, dermatofibrom, mastositom ve adneks tümörlerini içerir (27). Lezyonların simetrik olması, mitozun atipik olmaması ve hücrel matürasyonunun varlığı malign melanomdan ayırımında önemlidir (1). Günümüzde pigmente lezyonların tanısı için sık olarak kullanılan dermatoskopinin spitz nevus'de tanısı % 56 ile 93 arasında değişmektedir (38).

Tedavi

Bu lezyonların sınıflaması sıklıkla güç olduğundan, lezyonun tamamının histolojik olarak değerlendirilmesi zorunludur. Ayrıca lezyonların yetersiz eksizyonu nedeniyle, % 7-16 oranlarında nüks görülmektedir. Otorün görüşüne göre, tüm spitz nevusler için cerrahi sınırlarda tümör olmayacak biçimde, tam bir eksizyon tavsiye edilmektedir. Ancak bu tavsiyeyi herhangi bir atipik özelliğe sahip (klinik ya da histolojik) lezyonlar için veya erişkinlerde görülen spitz nevusler için öneren klinisyenler de vardır. Belirgin atipik varyantlar için, ortalama 1cm'lik cerrahi kenar payı tavsiye edilmektedir. Yine atipik lezyonu olan hastaların 6-12 ayda bir periyodik olarak kontrol edilmesi tavsiye edilmektedir (27).

Balon Hücreli Nevus

Nadir görülen nevus olup diğer melanositik nevuslere benzer ve klinik olarak ayırımı zordur (1,15).

Klinik

Nevus etrafında kahverenkli-sarı halo bulunur. Çoğunlukla baş ve boyun bölgesinde sık görülür. Şimdiye kadar 350 vaka rapor edilmiştir (39). Depigmente formları da tanımlanmıştır (15).

Histopatoloji

Büyük, soluk, polihedral balon hücrelerinden oluşur. Bu hücreler az sayıda melanin içerirler (6). Balon hücre sayısı genellikle %50'nin üstündedir. Elektron mikroskopisinde melanozomların parçalanmasını ve nevus hücrelerinde balon değişimi görülür (15).

Ayırıcı tanı

Atipik displastik nevusler ve balon hücreli melanoma ile yapılmalıdır. Balon hücreli melanomun hücreleri geniş ve pleomorfiktir ve lezyonun mimarisi melanomaya benzer (6).

Tedavi

Tam eksizyon yapılması gerekir. İyi eksize edilmeyenlerde nüks sıklığıdır (39).

Psödomelanom

Reküran nevus olarakta adlandırılır (6). Benign bir nevusun yetersiz eksizyonu sonrası gelişen hem dermatoskopik, hem histopatolojik olarak yüzeysel yayılan malign melanomu taklit eden derinin pigmentle lezyonudur (40). Genellikle nevuslara koter uygulamaları veya traş biyopsilerden sonra görülür (15).

Klinik

Lezyonlar genellikle sikatris üzerinden gelişir ve siyah-kahverenkli pigmentasyon gösterir (41).

Histopatoloji

Atipik melanositler yalnızca epidermiste sınırlıdır, mitoz nadirdir. Melanosit proliferasyonu lezyonun dışına yayılım göstermez. Papiller veya retiküler dermiste genellikle fibrozisin olması önemlidir (40). Ayrıca papiller dermiste melanofaj sayısı artmıştır (15).

Ayırıcı tanı

Melanom, displastik nevus ve spitz nevus ile yapılıdır (41).

Tedavi

Klinik olarak anormal bulgular yoksa eksizyon zorunlu değildir (2).

Displastik Nevus

Clark ve arkadaşları 1978 yılında B-K mole sendromu (B ve K aile baş harfi), Lynch ve arkadaşları da aynı yıl familial atipik multipl mole melanom (FAMMM) sendromu tanımını yapmışlardır. Diğer adı atipik nevus sendromudur (1,42). 1992 Ocak ayında toplanan ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü konsensus konferansında 'displastik melanositik nevus' terminolojisi yerine 'yapısal bozukluğu olan nevus' terminolojisinin kullanılması önerilmiştir (27).

Epidemiyolojisi

Atipik melanositik nevus görülme sıklığı ile ilgili tahminler, tanımlaması konusunda fikir birliği olmadığından, beklendiği üzere geniş bir aralığı kapsar. Tahminlerin çoğu %5 civarındadır, ancak ABD'den %53 gibi yüksek tahminler de bildirilmiştir (27). Avustralya'da ve Yeni Zelanda'da prevalansı %5-9, Almanya'da %2'dir (2,43). Bunun aksine hastalarda çok sayıda displastik nevus ve yüksek melanoma riskinin olduğu displastik nevus sendromu nadirdir. Familial olgularda displastik nevus, artmış malign melanom riski ile birliktelik gösterir. Ömür boyu risk %100'dür (43).

Etyopatogenez

Atipik melanositik nevusler etyolojisi tam bilinmemektedir. Kimi yazarlar nevoselüler farklılaşmada bir blok sonucu oluştuğunu bildirmektedir (2,44). Yapılan çalışmalarda hastaların %25 ile %33'ünde kromozom 9p'deki CDKN2A tümör süpresör geninde bozukluk saptanmıştır (2,45,46). Ayrıca BRAF gen mutasyonları da saptanmıştır (47).

Klinik bulgular

Atipik melanositik nevusler sıklıkla gövdeyi tutar ve daha az olmakla birlikte saçlı deri ve kadınlarda göğüs, erkeklerde mayo alanı gibi vücudun örtülü alanları için de eğilimi vardır. Sayıları 1-2 taneden yüzlerceye kadar değişebilir. Multipl büyük lezyonlar olduğunda, belirgin oluşları ve varyasyonları dikkat çekicidir. Çok sayıda lezyonlar, bazen lineer alanlar, kümeler veya figüre diziler gibi lokal paternler oluşturmak üzere, tüm vücut yüzeyinde rastgele ve yaygın bir şekilde dağılmaya eğilimlidir(27). Adolesan dönem ya da gebelik süresince ve yoğun güneş maruziyetini ya da immünsüpresyonu takiben sayıca artmaya eğilim gösterir (1,48). Daha büyük displastik nevuslerin boyutu 10-15 milimetreye kadar olabilir, birkaç renkte olabilir, merkezde eleve ya da koyu bir nodül içerebilir ve hatta beyaz regresyon alanları gösterebilir ya da eritematöz bir sınırı olabilir. Bu nedenle ABCD kuralına göre melanom kriterini doldurabilir ve melanomdan ayırt edilmesi çok zor olabilir. Atipik klinik ve histolojik özellikler kötü korelasyon gösterir (1,49).

Displastik nevus sendromunda skorumla yöntemi geliştirilmiştir. Buna göre;

1. İriste 2 yada daha fazla pigmentle lezyon
2. 2 mm' den büyük 10'dan fazla nevus bulunması
3. Klinik olarak 2 yada daha fazla atipik melanositik nevus mevcudiyeti
4. Saçlı deri ön bölümlerinde nevus bulunması
5. Anormal olarak lokalize olan nevuslar

olarak ifade edilen 5 kriterden 3 tanesinin birlikte olması ile bu sendroma tanı konulabilmektedir (2).

Histopatoloji

Rete çıkıntıları uzamasıyla birlikte bazal melanosit hiperplazisi; yatay yerleşmiş ve komşu rete çıkıntıları ile birleşen yuvalar oluşturan işsi melanositler; yüzeysel dermal fibrozis ve sitolojik atipidir (6,50).

Tanı

Dermatoskopi ve histoloji melanositik nevuslerin tanı ve takibinin esasını oluşturur (50).

Ayırıcı tanı

Ortalama 4–15 mm çaptaki pigmente lezyonların ayırıcı tanısı hem melanositik hem de keratinositik lezyonları kapsar. Melanositik proliferasyonlar arasında tanıda düşünülmesi gereken ana başlıklar basit edinsel nevusler, küçük konjenital nevusler ve melanomdur. İlâveten pigmente seboreik keratozlar, solar lentigolar, liken planus benzeri keratoz, pigmente aktinik keratozlar, pigmente bowen hastalığı ve bazal hücreli karsinom pembe, ten rengi, kahverengi veya koyu kahverengi renk sergileyebilirler (27).

Tedavi

Melanositik bir nevus tedavi edilecekse tercih edilen yöntem eksizyondur (1,4).

Melanocytic Nevi

Abstract

A melanocytic nevus (mole) is a benign proliferation/hamartoma composed of pigment-producing cells called melanocytes. Melanocytic nevi are commonly divided into two major categories, congenital and acquired. Congenital nevi are present at birth or appear within the first year of life and range from a few millimeters to sizes that may cover the majority of a body surface area. Melanocytic nevi are common lesions in patients with light or fair skin and are less common lesions in dark-skinned individuals. In general, the benign melanocytic nevus is small (less than 6 mm), symmetrical, and well-circumscribed. In this review, the classification, clinical features, diagnosis, histopathology and treatment of melanocytic nevi are discussed.

Key words: Melanocytic nevus, congenital, acquired

Kaynaklar

1. Burgdorf W.H.C, Plewig G, Wolff H.H. Landthaler M. Braun-Falco's Dermatology 3rd ed, 2009. Springer Verlag; 1403-1413.
2. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur LV. Deri tümörleri. Dermatoloji kitabı. Nobel tıp kitapevi. 3 baskı İstanbul 2008; 2: 1759-1962.
3. Elder David E, Elenitsas R.J, Bennett L. Murphy G.F. Lever's Histopathology of the Skin, 9th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 28.
4. Wolff K, Lowell A. Goldsmith, Stephen I. Katz, Barbara A. Gilchrist, Amy S. Paller, David J. Leffell. Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine 7e. The McGraw-Hill Companies 2008: 122; 1137-1196.
5. Oğuz Oya. Melanosit hastalıkları, Pediatrik Dermatoloji Kitabı; Nobel Kitapevi. İstanbul 2005: 305-317.
6. Aydemir HE. Anderw's deri hastalıkları. Klinik Dermatoloji. Melanositik nevuslar ve neoplazmlar. Çeviri kitabı. İstanbul medikal yayıncılık onuncu baskı 2008; 685-701.
7. Enta T, Kwan TY. Melanocytic nevi in sun-protected Canadian Hutterite children. Arch Dermatol 1998; 134(3):379-381.
8. Gill M, Celebi JT. B-RAF and melanocytic neoplasia. J Am Acad Dermatol 2005; 53(1):108-114.
9. Peyssonnaud C, Eychène A. The Raf/MEK/ERK pathway: new concepts of activation. Biol Cell 2001; 93(1-2):53-62.
10. Pfahlberg A, Kölmel KF, Gefeller O. Febim Study Group. Timing of excessive ultraviolet radiation and melanoma: epidemiology does not support the existence of a critical period of high susceptibility to solar ultraviolet radiation-induced melanoma. Br J Dermatol 2001; 144(3):471-475.
11. Coleman WP 3rd, Gately LE 3rd, Kremenz AB, Reed RJ, Kremenz ET. Nevi, lentigines, and melanomas in blacks. Arch Dermatol 1980; 116(5):548-551.
12. Schaffer JV, Bologna JL. The biology of melanocytic nevi. In: Nordlund JJ, Boissy RE, Hearing VJ, et al. (eds). The Pigmentary System: Physiology and Pathophysiology, 2nd edn. Oxford: Blackwell Publishing 2006; 1092-125.
13. Banky JP, Kelly JW, English DR, Yeatman JM, Dowling JP. Incidence of new and changed nevi and melanomas detected using baseline images and dermoscopy in patients at high risk for melanoma. Arch Dermatol 2005; 141(8):998-1006.
14. Fitzpatrick TB. " Melanocytic nevi." Chapter in: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 5th Edn. Ed: I.M. Freedberg, et al. McGraw-Hill 1999; pages 1713-1740.
15. Weedon D. Tumors of cutaneous appendages. In: Weedon D. Weedon's Skin Pathology. 3rd ed. Oxford, United Kingdom: Churchill Livingstone 2010: 710-756.
16. Mackie RM. Melanocytic naevi and malignant melanoma. in: Champion RN, Burton JL, Burns DA, Breathnach M textbook of dermatology. 6 edition. london, blackwell science 1998:1717-1752.
17. Agero AL, Benvenuto-Andrade C, Dusza SW, Halpern AC, Marghoob AA. Asymptomatic neurocutaneous melanocytosis in patients with large congenital melanocytic nevi: a study of cases from an Internet-based registry. J Am Acad Dermatol 2005; 53(6):959-965.
18. Tüzün Y, Kotogyan A, Serdaroğlu S, Çokuğras H, Tüzün B, Mat M.C. Melanosit hastalıkları ve pigmentasyon bozuklukları. Pedyatrik Dermatoloji, 1. Baskı 2005; 305-317.

19. Habif TP. Nevi and malignant melanoma. *Clinical Dermatology: A Color Guide To Diagnosis And Therapy*, 3 Edition, Mosby-Year Book 1999; 688-720.
20. DeCoste SD, Stern RS. Diagnosis and treatment of nevocytic lesions of the skin. A community-based study. *Arch Dermatol* 1993; 129(1):57-62.
21. Burns T, Christopher G, Stephen B, Neil Cox. *Rook's Textbook of Dermatology*. 7st edition Wiley-Blackwell 2004; 38: 1-39.
22. Bastian BC, Olshen AB, LeBoit PE, Pinkel D. Classifying melanocytic tumors based on DNA copy number changes. *Am J Pathol* 2003; 163(5):1765-1770.
23. Zalaudek I, Longo C, Ricci C, Albertini G, and Argenziano G. Classifying Melanocytic Nevi : Nevogenesis, Marghoob (ed.), Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012;25-41.
24. Tucker MA, Halpern A, Holly EA, Hartge P, Elder DE, Sagebiel RW, et al. Clinically recognized dysplastic nevi. A central risk factor for cutaneous melanoma. *JAMA* 1997; 277(18):1439-1444.
25. Tsao H, Bevona C, Goggins W, Quinn T. The transformation rate of moles (melanocytic nevi) into cutaneous melanoma: a population-based estimate. *Arch Dermatol* 2003; 139(3):282-288.
26. Hoang MP, Prieto VG, Burchette JL, Shea CR. Recurrent melanocytic nevus: a histologic and immunohistochemical evaluation. *J Cutan Pathol* 2001; 28(8):400-406.
27. Sarıcaoğlu H. Bülül Başkan E. *Bologna Dermatoloji Türkçe Çeviri Kitabı*. Nobel Tıp Kitabevi 2012: 1713-1740.
28. Clemmensen OJ, Kroon S. The histology of "congenital features" in early acquired melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19(4):742-746.
29. Kinsler VA, Abu-Amero S, Budd P, Jackson IJ, Ring SM, Northstone K, et al. Germline melanocortin-1-receptor genotype is associated with severity of cutaneous phenotype in congenital melanocytic nevi: a role for MC1R in human fetal development. *J Invest Dermatol* 2012; 132(8):2026-2032.
30. Agero AL, Benvenuto-Andrade C, Dusza SW, Halpern AC, Marghoob AA. Asymptomatic neurocutaneous melanocytosis in patients with large congenital melanocytic nevi: a study of cases from an Internet-based registry. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(6):959-965.
31. Lyon VB. Congenital melanocytic nevi. *Pediatr Clin North Am* 2010; 57(5):1155-1176.
32. Huynh PM, Lazova R, Bologna JL. Unusual halo nevi--darkening rather than lightening of the central nevus. *Dermatology* 2001; 202(4):324-327.
33. Zeff RA, Freitag A, Grin CM, Grant-Kels JM. The immune response in halo nevi. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37(4):620-624.
34. Mooney MA, Barr RJ, Buxton MG. Halo nevus or halo phenomenon? A study of 142 cases. *J Cutan Pathol* 1995; 22(4):342-348.
35. Spatz A, Barnhill RL. The Spitz tumor 50 years later: revisiting a landmark contribution and unresolved controversy. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(2 Pt 1):223-228.
36. Bastian BC, Wesselmann U, Pinkel D, Leboit PE. Molecular cytogenetic analysis of Spitz nevi shows clear differences to melanoma. *J Invest Dermatol* 1999; 113(6):1065-1069.
37. Wick MR. Melanocytic lesions with features of Spitz nevus. *Hum Pathol* 2006; 37(7):779-780.
38. Evans SE, Gündüz Ö, Erkin G, Boztepe G, Şahin S, Özkaya Ö, Spitz Nevus'ün Klinik, Dermatolojik ve Histopatolojik Özellikleri. *Turkish Journal of Dermatology* 2008; 2: 93-8.
39. Wei-Yu Lai, Chien-Ping Chiang, Tsai-Guang Chao. Ballon Cell Nevus. *J Med Sci* 2004; 24(2):105-108.
40. Demirhan B, Güleç T, Bilezikçi B, Celasun B. Yüzeysel nevus eksizyonundan sonra gelişen psödomelanom: Olgu sunumu, literatürün gözden geçirilmesi. *Türk Patoloji Dergisi* 2007; 23:169-172.
41. Cook MG. Benign melanocytic lesions mimicking melanomas. *Pathology* 2004; 36(5):414-418.
42. Özdemir F, Ceylan C, Ertam İ. Bölgemizde görülen Clark nevuslerin dermoskopik klasifikasyonu. *Turkderm* 2001; 35:300-306.
43. Wetherington RW, Cockerell CJ. The "dysplastic" nevus: an update at 25 years. *Adv Dermatol* 2003; 19:237-248.
44. Goldstein AM, Tucker MA, Crutcher WA, Hartge P, Sagebiel RW. The inheritance pattern of dysplastic naevi in families of dysplastic nevus patients. *Melanoma Res* 1993; 3(1):15-22.
45. Matsumura Y, Nishigori C, Miyachi Y. Analysis of the p16 gene status of non-familial dysplastic nevus syndrome patients. *Arch Dermatol Res* 2001; 293(10):540-542.
46. Goldstein AM, Martinez M, Tucker MA, Demenais F. Gene-covariate interaction between dysplastic nevi and the CDKN2A gene in American melanoma-prone families. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9(9):889-894.
47. Turner DJ, Zirvi MA, Barany F, Elenitsas R, Seykora J. Detection of the BRAF V600E mutation in melanocytic lesions using the ligase detection reaction. *J Cutan Pathol* 2005; 32(5):334-339.
48. Fears TR, Bird CC, Guerry D 4th, Sagebiel RW, Gail MH, Elder DE, et al. Average midrange ultraviolet radiation flux and time outdoors

- predict melanoma risk. *Cancer Res* 2002; 62(14):3992-3996.
49. Zalaudek I, Hofmann-Wellenhof R, Cerroni L, Kerl H. White dysplastic melanocytic naevi. *Lancet* 2002; 359(9322):1999-2000.
50. Tripp JM, Kopf AW, Marghoob AA, Bart RS. Management of dysplastic nevi: a survey of fellows of the American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(5):674-682.