

Bijlage Informatie voor pathologen

Naevi zijn benigne clonale proliferaties van melanocyten. Naevuscellen zijn afkomstig van melanocyten in de neurale lijst, van waaruit ze migreren naar het overliggende ectoderm. Proliferatie, differentiatie en migratie van melanocyten wordt gereguleerd door een complex netwerk van signaalmoleculen. Bij CMN kan alleen de huid zijn aangedaan (zowel epidermis, dermis als het subcutane weefsel kunnen geïnfiltriseerd zijn met naevuscellen), of ook het centraal zenuwstelsel. De pathogenese van CMN is nog niet geheel opgehelderd, maar recent zijn wel belangrijke nieuwe inzichten verschenen.

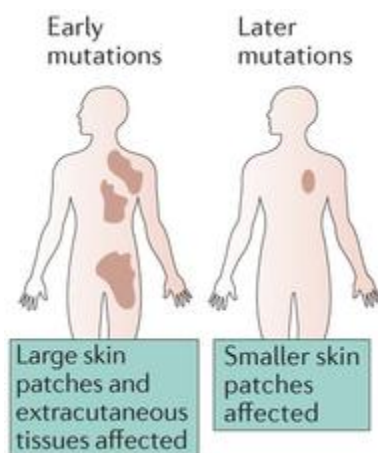
Kinsler et al. onderzochten en vergeleken in patiënten met multipale CMN meerdere weefsels van zowel huid als centraal zenuwstelsel met elkaar (Kinsler, 2013). Bij 80% werd een NRAS-mutatie gevonden, en bleek in dezelfde patiënten dezelfde mutatie aanwezig in meerdere aangedane gebieden van de huid ÉN het centraal zenuwstelsel (zowel melanocytair als niet-melanocytair), terwijl deze afwezig was in de niet-aangedane gebieden en in het bloed. Bovenstaande bevindingen wijzen op:

- **somatisch mosaïcisme**; er is sprake van een lethale mutatie die overleefd door mosaïcisme (theorie van Happle, 1987);
- indien er sprake is van zowel betrokkenheid van huid als hersenen, deze mutaties optreden in het zich ontwikkelend **neuro-ectoderm** vroeg in de embryogenese.

Charbel et al. vonden met 'whole-exome sequencing' in grote CMN dat somatische NRAS mutaties voldoende zijn om te zorgen voor melanocytair proliferatie in utero, er werden geen andere mutaties gevonden naast NRAS (Charbel, 2014).

De heersende gedachte is nu dat postzygotisch, vroeg in de embryogenese voorlopercellen van melanocyten een enkele somatische mutatie krijgen, resulterend in een mozaïek patroon van melanocyten die de huid en leptomeningen kunnen coloniseren (van Engen-van Grunsven, 2014). Deze ontstaanswijze is voor NRAS aangetoond in een muismodel (Pedersen, 2013).

Waarschijnlijk bepaalt '**timing**' van de mutatie voor een belangrijk deel hoe uitgebreid een CMN zich presenteert. Een mutatie vroeg in de embryonale ontwikkeling leidt tot wijde verspreiding van naevuscellen naar de huid (reuze CMN en satellieten of enkel multipale CMN) en ook het centraal zenuwstelsel, structuren die beide uit het ectoderm ontstaan. Een mutatie pas laat in de embryogenese geeft kleinere, alleen cutane CMN, in een omschreven gebied, zonder satellieten (Fernandez, 2016; oral communication Kinsler). Zie ook figuur 1.



Figuur 1. 'Timing' van de postzygotische somatische mutatie bepaalt het fenotype van CMN
(Bron: Fernandez, 2016; Nature Reviews)

In de meeste studies zijn **NRAS** (codon 61) of **BRAF** (V600E) mutaties beschreven in CMN. NRAS en BRAF zijn beide onderdeel van de RAS/RAF/MEK/ERK 'pathway', betrokken bij o.a. celgroei, -differentiatie en -overleving. Beide mutaties zijn bekend van melanomen, mogelijk daarom zijn deze ook het meest onderzocht in naevi. Er lijkt een genotype-fenotype correlatie te zijn tussen grootte van CMN en het type mutatie (van Engen-van Grunsven, 2014). Grotere CMN hebben vaker NRAS-mutaties, kleinere naevi zijn minder vaak NRAS gemuteerd en hebben (net als verworven naevi) vaker een BRAF mutatie (Roh, 2015). Van NRAS-mutaties was reeds bekend dat dezelfde mutatie zich in zowel aangedane huid als zenuwweefsel bevindt (Kinsler, 2013), dit blijkt ook te gelden voor incidentele BRAF-mutaties in grotere CMN hoewel dit slechts zelden voorkomt (Salgado, 2015).

Niet in alle patiënten kan een NRAS of BRAF mutatie worden gevonden. Eerdere studies beschrijven andere mutaties: in MC1R, TP53, GNAQ (Kinsler, 2014). Mogelijk dat deze de expressie van NRAS/BRAF moduleren, of nog een andere rol spelen in de pathogenese. Er zullen meerdere 'pathways' betrokken zijn in de pathogenese van CMN dan nu beschreven of bekend.

Hoe vanuit naevuscellen in de huid en het centraal zenuwstelsel melanoom ontstaat is nog niet opgehelderd. Theoretisch is in CMN een eerste 'hit' reeds aanwezig (BRAF/NRAS mutatie), er is nog een tweede 'hit' nodig voor het ontstaan van melanoom. Daarvoor zijn additionele 'driver' mutaties nodig. Deze theorie is aangetoond voor verworven naevi (Shain, 2015). Welke mutaties dit zijn bij CMN is nog onduidelijk, er wordt o.a. een mogelijke rol toebedacht aan 'Wnt signaling' (Pawlikowski, 2015; Shakhova, 2012).

In recente studies blijkt in in vitro en in muismodellen verder dat de naevuscellen in CMN zowel cutaan als in het centraal zenuwstelsel na de geboorte en tot op latere leeftijd nog verscheidene proliferatieve, klonogene en tumerogene eigenschappen bevatten (Charbel, 2015; Basu, 2015). Guégan vergeleken dit tussen middelgrote CMN (1,5~10cm PAS) en grote CMN (20~40cm PAS). De hoeveelheid stamcelachtige cellen lijken per zelfde oppervlakte significant meer aanwezig in grote CMN dan in kleinere CMN (Guégan, 2016). De hypothese hierbij is dat om deze reden in grotere CMN eerder een tweede somatische activatie ('second hit') kan optreden die leidt tot melanoom (of mogelijk proliferatieve leptomeningeale melanocytose). Ook is denkbaar dat repigmentatie en de vorming van proliferatieve noduli hier mogelijk verband mee houden.

Verder onderzoek naar zowel de pathogenese van CMN, als van het ontstaan van melanoom uit CMN is nodig.

Histologie

Histologisch gezien is het onderscheid tussen congenitale en verworven naevi lastig, met name met betrekking tot kleine congenitale naevi. Naevi bestaan uit een neoplastische populatie melanocyten, aanwezig in de epidermis en/of dermis. In de epidermis worden veelal nesten en/of lentigineuze verdeelde proliferaties langs het dermo-epidermale grensvlak aangetroffen, terwijl de dermale component vaak bestaat uit nesten en meer verspreid verdeelde cellen, in oppervlakkige delen vaak wat groter en vaker pigment houdend dan in diepere delen (Viana, 2013).

In het algemeen kunnen CMN van verworven naevi worden onderscheiden door een grotere omvang en de verspreiding van naevuscellen in diepere lagen van de huid en zelfs de subcutis. Het voorkomen van naevuscellen in talgklieren, zenuwen en bloedvaten diep in de reticulaire dermis is vrijwel bewijzend voor congenitale (i.p.v. verworven) naevus (Mark, 1973; Rhodes, 1985). Hoewel deze kenmerken aanwezig kunnen zijn in CMN van alle groottes zijn ze aanzienlijk frequenter in reuze CMN. In grotere CMN reiken naevuscellen bij vrijwel 100% tot in de reticulaire dermis, en bij 75% tot in de subcutis (Barnhill, 1995). In kleine naevi zijn deze karakteristieke kenmerken vaak niet aanwezig, deze bevinden zich ook vaak oppervlakkiger (Magana, 2015).

Er doet zich een moeilijkheid voor bij het beoordelen van noduli in CMN. Bij geboorte of in het spontane beloop kunnen in CMN proliferatieve noduli (PN's) ontstaan. Het is lastig deze (klinisch en) histopathologisch te onderscheiden van melanomen, hetgeen grote consequenties kan hebben. Beide kunnen zich histologisch presenteren met verhoogde mitotische activiteit, nucleaire atypie en zelfs de aanwezigheid van atypische mitosefiguren en van necrose. Er zijn wel enkele kenmerken die bij benigne PN's vaker lijken voor te komen dan bij melanomen (zoals multifocaliteit) en andersom, maar er zijn geen eenduidige criteria om deze entiteiten van elkaar te onderscheiden (Leech, 2004; Yelamos, 2015). De laatste jaren worden moleculaire technieken vaker ingezet om benigne melanocytair laesies van melanomen te onderscheiden, zoals CGH-array ('comparative genomic hybridization') en FISH ('fluorescence in situ hybridization'). Hierbij geldt in het algemeen dat in PN's vaker complete 'copy number gains en 'losses' van chromosomen worden gezien, terwijl dit in melanomen (soms naast numerieke afwijkingen) vaak meer complexe structurele en partiële afwijkingen zijn (Yelamos, 2015; Bastian, 2002).

Stellen van de diagnose CMN

Expert opinion

Het stellen van de diagnose congenitale melanocytair naevus (CMN) is meestal vrij eenvoudig. Een melanocytair naevus die aanwezig is bij de geboorte of zichtbaar wordt in de eerste drie maanden is een congenitale melanocytair naevus (Barnhill, 1995). Ook wanneer uit de anamnese niet duidelijk naar voren komt of een moedervlek bij (of kort na) de geboorte reeds aanwezig was, gaat men ervanuit dat elke melanocytair naevus van >1,5cm grootste diameter bij een kind of >3cm bij een volwassene congenitaal is (de Blik, 1990). Naast grootte is de diagnose van grotere CMN meestal vrij duidelijk door de typische morfologische aspecten van een CMN. Bij kleinere naevi is het onderscheid met een verworven melanocytair naevus soms lastig. Dit geldt op latere leeftijd, een pasgeborene heeft normaalgesproken geen huidafwijkingen en dus ook geen naevi, en een melanocytair naevus zichtbaar in de eerste 3 maanden is dan altijd congenitaal.

Er zijn geen dermatoscopische items voldoende specifiek voor het stellen van de diagnose CMN of deze te differentiëren van een verworven melanocytair naevus.

De meest voorkomende patronen bij CMN zijn een globulair, reticulair of diffuus patroon (Seidenari, 2006), waarbij op de kinderleeftijd vaker een globulair patroon wordt gezien (Changchien, 2007). Dominante patronen per lokalisatie zijn gelijk aan die bij verworven naevi: een meestal reticulair patroon op de onderste extremiteiten (Changchien, 2007), globulair patroon op het hoofd, nek en romp (Changchien, 2007; Seidenari, 2006), en parallel patroon op de acra (Chuah, 2015). In de literatuur is niet goed te onderscheiden welk patroon bij welke grootte vaak voorkomt. Kutlu et al. vonden in hun studie dat wanneer een "cobblestone patroon" werd gezien dit bij 83% een kleine CMN betrof en een diffuus patroon bij 78% een middelgrote CMN (Kutlu, 2007). Andere dermatoscopische kenmerken die vaak voorkomen bij CMN zijn focale verdikking van de "network lines", globuli, hypertrichose en perifolliculaire hypopigmentatie (Alikhan, 2012). Alle bovenstaande kenmerken en patronen kunnen ook voorkomen bij verworven naevi. Er zijn twee studies die daadwerkelijk de dermatoscopische kenmerken bij congenitale en verworven naevi hebben vergeleken (Stinco, 2011; Seidenari, 2006). Stinco et al. vonden geen significante verschillen in dermatologische kenmerken. Seidenari et al. vonden wel verschillen, maar geen van deze structuren was specifiek.

Biopsie puur voor het stellen van de diagnose CMN is slechts zelden aangewezen. Een biopt kan eventueel worden overwogen indien men bij een grotere moedervlek sterk twijfelt aan de diagnose (bv mongolenvlek, naevus van Becker, naevus van Ota, café au lait macula, naevus spilus) én dit consequenties heeft voor het beleid. Met biopsie kan dan worden aangetoond of het een melanocytair laesie betreft. Voor het maken van het onderscheid congenitale of verworven naevus wordt biopsie afgeraden, omdat histologische kenmerken onvoldoende specifiek zijn voor CMN [zie ook de module 'Achtergrond van CMN']. Bovendien betreft het dan vrijwel altijd kleine naevi waarbij

het geen consequenties heeft te weten of een naevus al dan niet congenitaal is. Bij kleine CMN is vaak alleen de anamnese leidend in het onderscheid met verworven naevi.

Voor het stellen van de diagnose NCM zie de module '[Neurocutane melanocytose \(NCM\)](#)' en '[Follow-up van CMN](#)'.

Biopsie/excisie focale verandering naevus

Expert opinion

De werkgroep is van mening dat er in geval van verdachte focale veranderingen in CMN een indicatie bestaat voor het afnemen van bipten ten behoeve van histologisch onderzoek, om een maligniteit uit te sluiten. Histologische bevestiging is gewenst omdat op basis van het klinisch en dermatoscopisch beeld bij CMN niet te zeggen is of een verandering een maligne transformatie betreft. Eerder gemaakte foto's kunnen behulpzaam zijn bij de inschatting of er inderdaad sprake is van een verandering.

Hoewel de richtlijn Melanoom 2012 aangeeft dat er grote voorkeur is voor het in toto excideren van alle naevocellulaire laesies, wordt een uitzondering gemaakt voor CMN indien die bezwaarlijk in één keer te excideren zijn [Richtlijn melanoom 2012]. Bij kleine CMN wordt wél een diagnostische excisie geadviseerd. Bij grotere CMN kiest men indien mogelijk liever voor een incisiebiopsie dan een stansbiopsie. Het is dan noodzakelijk de patholoog volledig te informeren dat het een (incisie)biopsie betreft en ook de plaats van het biopsie binnen de laesie duidelijk te vermelden, liefst met behulp van een foto [zie richtlijn melanoom].

Het histologisch beoordelen van mogelijk maligne transformatie in CMN kan bijzonder lastig zijn. Bij ongeveer 25% van de bipten is geen zekere uitslag te geven, ook na consultatie van experts. Om dit probleem zo klein mogelijk te houden is het belangrijk dat de patholoog ook informatie heeft over morfologische kenmerken van de verdachte laesie, liefst in de vorm van dermatoscopische foto's naast de macroscopische foto's. Deze foto's dienen dan beschikbaar te zijn voor de patholoog op het moment van beoordelen van het biopsie. Tevens dient de rechtstreekse aanleiding voor het nemen van het biopsie goed te worden beschreven op de aanvraag.

Excisie nieuwe nodus

Expert opinion

Voorgesteld beleid bij nieuwe noduli is de patiënt op zeer korte termijn te beoordelen, binnen twee weken. Bij deze beoordeling wordt de nodus gefotografeerd met een schaalverdeling en de patiënt uitgebreid onderzocht. Omdat klinisch vrijwel geen onderscheid te maken is tussen melanoom en een benigne proliferatieve nodus geldt bij een nieuwe of veranderende nodus in principe altijd diagnostische excisie.

Patiënten met reuze CMN kunnen meerdere goedaardige proliferatieve noduli (PN's) ontwikkelen. Het merendeel van nieuwe noduli in reuze CMN zal stabiliseren en worden in principe niet maligne. Bij patiënten met meerdere PN's kan bij een nieuwe nodus, na uitgebreide beoordeling (incl. lymfeklieren), ook even worden afgewacht. Als er geen verdere afwijkingen zijn wordt de patiënt dan vier weken later teruggezien. Indien de nodus dan gegroeid of veranderd is dient de nodus te worden geëxideerd. Individuele benadering is hierbij wel van groot belang, bij een niet pluis gevoel tijdens het eerste bezoek of tussentijds is resectie in een eerder stadium aangewezen. Bovenstaand beleid voorkomt continue resecties in patiënten die veel noduli aanmaken (overgenomen van beleid dr. Kinsler, oral communication).

Routing biopt

Expert opinion

Gezien de moeilijkheid van het beoordelen van de histologie van CMN, en dan met name het opsporen van een melanoom, heeft de werkgroep aanbevelingen opgesteld over wie in welke situatie het PA-materiaal zou moeten beoordelen.

Vooraf bij jonge patiënten is er kans op overdiagnostiek (m.n. door proliferatieve noduli, 'ascensie' van naevuscellen in de epidermis) (Nguyen, 2013; Phadke, 2011; Zayour, 2011; Tannous, 2005). Sommige maligniteiten die in CMN bij jonge kinderen ontstaan hebben een afwijkend fenotype (ontstaan in diepe delen CMN, ontbreken van melanocytair differentiatiekenmerken) en kunnen daardoor diagnostisch problemen geven.

De werkgroep is van mening dat in principe de beoordeling van CMN-preparaten door elke patholoog kan worden gedaan, mits deze zich voldoende bekwaam hiertoe acht. Indien er histologisch verdachte bevindingen zijn en er klinisch een verdenking is op een maligniteit, is het van belang de expertise van een patholoog met speciale expertise op dit terrein in te winnen, al dan niet na bespreking in een regionaal melanoompanel.