

LA QUESTIONE SPITZOIDE: APPROCCIO TEORICO-PRATICO AI TUMORI DI SPITZ ALLA LUCE DELLE NUOVE ACQUISIZIONI

C. URSO

U.O. Anatomia Patologica - Dermatopatologia, Ospedale S. Maria Annunziata, Azienda Sanitaria di Firenze

 ${f N}$ el 1948 Sophie Spitz (Fig. 1) pubblicò un articolo sui melanomi dell'infanzia (melanomi giovanili), distinguendoli dal melanoma dell'adulto [1]; poco dopo, per il loro decorso benigno, tali lesioni furono classificate come nevi (nevi di Spitz) [2]. Il nevo di Spitz fu considerato una variante del nevo melanocitico, ma, poiché mostrava atipia istologica, fu riguardato come una pseudomalignità, ovvero, come un simulatore del melanoma [2,3]. Nel 1989, Smith et al. descrissero 6 lesioni con le caratteristiche del nevo di Spitz e metastasi linfonodali, ma, anziché riclassificarle come melanomi, secondo l'uso comune [3], le considerarono una variante maligna del nevo di Spitz con capacità di metastasi (nevi di Spitz maligni) [4]. In seguito, Barnhill et al. riportarono altri casi simili, etichettandoli come tumori di Spitz atipici [5]. Piepkorn, così, ha ipotizzato uno spettro, con il nevo di Spitz classico e il nevo di Spitz maligno agli estremi opposti, separati da lesioni intermedie, di controversa diagnosi (nevi di Spitz atipici) [6]. Ackerman e altri, però, hanno rigettato tali impostazioni, ribadendo l'opinione tradizionale che i nevi di Spitz sono nevi, e quindi benigni; che i casi metastatizzanti sono melanomi non diagnosticati; che il nevo di Spitz atipico non esiste, perché le uniche diagnosi possibili sono nevo e melanoma [7].

Le difficoltà nella diagnosi dei tumori di Spitz, eccessive se paragonate alle difficoltà di altre diagnosi, devono avere una causa, che deve necessariamente risiedere nelle lesioni stesse, nel cervello umano che le valuta o nei criteri adottati per valutarle. Può essere che la diagnosi sia difficile o impossibile, perché i nevi di Spitz hanno un fenotipo troppo simile ai melanomi; in questo caso il problema non sarà risolto, se non da future più specifiche tecniche. Secondo Mones & Ackerman, il problema è nel cervello umano, che sbaglia nell'applicare i criteri [7]; ma, senza negare che il cervello possa sbagliare, rimane difficile da capire come mai esso sbagli così frequentemente in questa diagnosi e non sbagli con la stessa frequenza nella diagnosi di altre lesioni. Se la percentuale di errore nella diagnosi dei tumori di Spitz è più alta che in altre lesioni, è più probabile che la causa non risieda nel cervello umano (che è sempre lo stesso), ma nei criteri usati (che sono diversi nelle diverse lesioni).



Fig. 1. Sophie Spitz (1910-1956).

I criteri istologici impiegati nella diagnosi dei tumori di Spitz sono gli stessi usati nella diagnosi tra nevo comune e melanoma, ma sempre nuovi dati suggeriscono che tali tumori sono diversi sotto i profili morfologico, molecolare e genetico [8-10]. Questi dati fanno apparire sempre più i tumori di Spitz nel loro complesso (nevi di Spitz e mela-nomi spitzoidi) come una classe di lesioni autono-ma con caratteristiche sue proprie (Fig. 2A-E). Se è così, quindi, la ragione della eccessiva difficoltà e delle alte percentuali di errore in queste diagnosi potrebbe risiedere nell'uso, in questa classe spe-cifica, di criteri diagnostici generici, usati per nevi e melanomi convenzionali. Occorre quindi cercare criteri più specifici e appropriati.

Nei casi di difficile diagnosi, etichettati provvisoriamente *tumori di Spitz atipici*, la biopsia del linfonodo sentinella ha dimostrato la presenza di lesioni linfonodali in alta percentuale dei casi [11-15]; la natura di tali tumori è ancora controversa,

ma potrebbero essere tumori a bassa malignità o tumori maligni a minore espressività istologica [13].

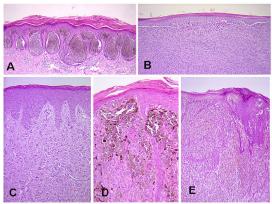


Fig. 2. A. Nevo di Spitz (M-27): nidi giunzionali di cellule fusate, modicamente polimorfi. B. Tumore di Spitz atipico (F-38): ampie lamine di cellule fusate dermiche, assottigliamento epidermico e distacco giunzionale. C. Tumore di Spitz atipico (F-26): grandi cellule epitelioidi dermiche con atipia (linfonodo sentinella positivo). D. Tumore di Spitz atipico (M-2): grandi cellule epitelioidi atipiche subepidermiche e paracheratosi (linfonodo sentinella positivo). B. Melanoma spitzoide (F-17): crescita nodulare nel derma (metastasi linfonodali).

Bibliografia

- 1. Spitz S. Melanoma of childhood. *Am J Pathol* 1948; 24: 591-609.
- Allen AC, Spitz S. Malignant melanoma: A clinicopathological analysis of criteria for diagnosis and prognosis. *Cancer* 1953; 6: 1-45.
- Kernen JA, Ackerman LV. Spindle cell nevi and epithelioid cell nevi (so-called juvenile melanomas) in children and adults: a clinicopathologic study of 27 cases. Cancer 1960; 13: 612-625.
- 4. Smith KJ, Barrett TL, Skelton HG, et al. Spindle cell and epithelioid cell nevi with atypia and metastasis (malignant Spitz nevus). *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 931-939.

- 5. Barnhill RL, Flotte TJ, Fleischli M, et al. Cutaneous melanoma and atypical Spitz tumors in children. *Cancer* 1995; 76: 1833-1845.
- Piepkorn M. On the nature of histologic observations: The case of the Spitz nevus. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 248-254.
- 7. Mones JM, Ackerman AB. "Atypical" Spitz's nevus, "Malignant" Spitz's nevus, and "Metastasizing" Spitz's nevus: a critique in historical perspective of three concepts flawed fatally. *Am J Dermatopathol* 2004; 26: 310-333.
- 8. Kapur P, Selim MA, Roy LC, et al. Spitz nevi and atypical Spitz nevi/tumors: a histologic and immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 2005; 18: 197-204.
- Gill M, Cohen J, Renwick N, et al. Genetic similarities between Spitz nevus and Spitzoid melanoma in children. *Cancer* 2004; 101: 2636-2640.
- 10. Da Forno PD, Pringle JH, Fletcher A., et al. BRAF, NRAS and HRAS mutations in spitzoid tumours and their possible pathogenetic significance. *Br J Dermatol* 2009; 161: 364-372.
- 11. Lohmann CM, Coit DG, Brady MS et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with diagnostically controversial spitzoid tumors. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 47-55.
- 12. Su LD, Fullen DR, Sondak VK et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with problematic melanocytic lesions. A report on 18 patients. *Cancer* 2003; 97: 499-507.
- 13. Urso C, Borgognoni L, Saieva C, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with "atypical Spitz tumors". A report on 12 cases. *Hum Pathol* 2006; 37: 816-823.
- 14. Murali R, Sharma RN, Thompson JF, et al. Sentinel lymph node biopsy in histologically ambiguous melanocytic tumors with spitzoid features (so-called atypical spitzoid tumors). *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 302-309.
- 15. Ludgate MW, Fullen DR, Lee J, et al. The atypical Spitz tumor of uncertain biologic potential: a series of 67 patients from a single institution. *Cancer* 2009; 115: 631-641.