

Diagnostika pigmentových névov u detí

MUDr. Katarína Soršáková Trnovská, PhD.^{1,2}, doc. MUDr. Dušan Buchvald, PhD.¹, MUDr. Zuzana Velická, CSc.¹

¹Detská dermatovenerologická klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava

²Katedra dermatovenerológie SZU, Bratislava

V článku uvádzame prehľad základných diagnostických vyšetrení, ktoré nám v dennej praxi pomáhajú odlíšiť pigmentové kožné prejavy od nepigmentových, benígne lézie od malígnych a zvýšiť diagnostické skóre pre malígnu melanóm. U pacientov s mnohopočetnými znamienkami nám tieto metódy napomáhajú v rozhodovaní, ktorú léziu je potrebné chirurgicky extirpovať a ktorú je ešte možné klinicky sledovať. Makroskopické hodnotenie pigmentových prejavov pomocou ABCDEF kritérií je základnou diagnostickou metódou, ktorú si vie veľmi ľahko osvojiť lekár prvého kontaktu, ale aj rodič a pacient sám. Dermatoskopia už vyžaduje tréning a skúsenosti. Výhodou makroskopického a mikroskopického hodnotenia pigmentových kožných lézií je ich opakovateľnosť a dostupnosť. Definitívne stanovisko však určí až biopsia tkaniva a detailné histologické vyšetrenie.

Kľúčové slová: ABCDEF kritériá, dermatoskopia, melanóm, kongenitálne névy

Pigmented nevi diagnosis in children

In the article we present an overview of basic diagnostic examination methods that help us in our daily practice to distinguish pigmented skin lesions from non-pigmented, benign ones from malignant and to increase diagnostic score for malignant melanoma. In patients with multiple pigmented lesions, these methods help us decide which lesion needs to be surgically removed and which can still be monitored clinically. Macroscopic evaluation of pigmented skin lesions using ABCDEF rules is a basic diagnostic method that can be very easily used by the physicians, but also by the parents and their children. Dermatoscopy already requires training and experiences. The advantage of macroscopic and microscopic evaluation of pigmented skin lesions is their repeatability and availability. However, the final opinion will be determined only by a tissue biopsy and a detailed histological examination.

Key words: ABCDEF rules, dermatoscopy, melanoma, congenital nevi

Pediatr. prax, 2020;21(5):200-203

Úvod

Melanóm sa aj u detí a adolescentov stále považuje za najzhubnejší nádor kože s vysokou mierou úmrtnosti a za druhú najčastejšiu formu rakoviny v tejto vekovej skupine. Ide o zhubný nádor kože, ktorý vzniká malígnou transformáciou melanocytov. Incidencia melanómu u detí vo veku 1 až 4 roky je 1,1 na milión detí. Incidencia melanómu vo vekovej skupine 15 – 19-ročných dosahuje až 10,4 na milión adolescentov (1). V USA je ročne diagnostikovaných 300 detských melanómov (2). Od roku 1970 incidencia melanómu v pediatrickej populácii narástla, s ročným prírastkom 2 až 2,9 %. Naproti tomu, Campbell et al. (3) na základe sledovania pacientov, epidemiologických údajov a prežívania stanovili v rokoch 2004 až 2010 ročný pokles o 11,6 % vo výskyte malígneho melanómu v pediatrickej populácii detí do 20. roku života. Podľa týchto údajov sa melanóm vyskytoval viac vo vekovej skupine adolescentov ako u menších detí. Určité rozdiely boli opísané aj medzi pohlaviami. Častejšie bol melanóm pozorovaný

u dievčat ako u chlapcov. U dievčat starších ako 4 roky života sa melanóm najčastejšie vyskytoval na dolnej časti tela, u chlapcov starších ako 10 rokov na krku a v oblasti hlavy. 85 % detí s melanómom tvorili belosi kaukazského typu (1).

Diagnostické metódy

Makroskopické hodnotenie pigmentových névov

Kým pri väčšine kožných ochorení si pri fyzikálnom vyšetrení lekár postačí s makroskopickou inšpekciou povrchu kože a palpáciou, pri pigmentových névoch tento postup nestačí. Aby sme mohli pigmentovú kožnú léziu adekvátne posúdiť, potrebujeme zhodnotiť nielen kožný povrch, ale aj príslušné kožné štruktúry v hĺbke. Mnohé kožné lézie sa z diaľky pri vyšetrení voľným okom javia ako indiferentné, a len priblížením sa k lézii vieme oddiferencovať jej benígnu či malígnu povahu.

Pre melanóm je typická jeho mnohotvárnosť. V 80 % prípadov na rastúci melanóm upozorní údaj meniaceho sa zna-

mienka. Pacienti si všimajú zmenu tvaru, okrajov, farby, krvácanie či svrbenie. Na makroskopické vylúčenie zhubného procesu prebiehajúceho na pigmentovom néve využívame hodnotenie pomocou ABCDE kritérií. Dermatológovia používajú tento systém hodnotenia už od roku 1985. V klinickom obraze hodnotíme A (asymetry) – symetriu znamienka, podozrivé znamienko má asymetrický tvar, iný ako ostatné lézie, B (border) – okraje lézie, ich pravidelnosť, ohraničenie, prítomnosť výbežkov na periférii znamienka, C (colour) – farbu vyšetřovaného znamienka, intenzitu sfarbenia, prítomnosť viacerých odtieňov hnedej a čiernej farby, modré sfarbenie, zazávojovanie, prítomnosť farebných zhlukov v rámci jednej lézie, ktoré najčastejšie pozorujeme práve pri vrodených znamienkach, D (diameter) – veľkosť znamienka, za rizikové sa považujú lézie väčšie ako 6 mm v priemere, E (evolution) – vývoj znamienka v časovom rozmedzí, jeho rast, ošupovanie, krvácanie, svrbenie, tvorba ulcerácií. Novinkou je pridanie písmena F (funny looking sign) – kritérium tzv. smiešne vyzerajú-

ceho znamienka, ktoré má vyšetrujúceho upozorniť na fakt, že podozrivé znamienko sa od ostatných odlišuje (4, 5). Kritérium F nahradilo predchádzajúci doplnkový systém „ugly ducking sign“ alebo „znamenie škaredého káčatka“, ktoré malo pacientom uľahčiť identifikáciu potenciálne zhubného znamienka a nezaťažovať ich ABCDE kritériami. Ak pacient pri samovyšetovaní vyhodnotil niektoré znamienko ako iné podľa kritéria „ugly ducking sign“, odporúčalo sa vyhľadať odbornú lekársku pomoc a ďalej už znamienko nehodnotiť podľa ABCDE kritérií (6).

U detí sú povrchovo šíriace sa melanómy menej časté, prevažná časť melanómov má nodulárny charakter a je amelanotická. Diagnostiku sťažuje aj fakt, že melanómy u detí sú zradné, správajú sa atypicky, rastú a vyvíjajú sa rýchlo. Pri diagnostikovaných melanómoch v pediatickej populácii boli ABCDE kritériá prítomné len v 40 % u detí do 10 rokov a v 60 % u adolescentov. Vzhľadom na uvedené zistenia v roku 2013 Cordoro et al. (1) upravil ABCD kritériá pre detský vek nasledovne: A (amelanotic) – névus má farbu kože alebo odtieň červenej farby, B (bleeding) – krvácajúca lézia, C (colour uniformity) – podozrivá lézia je rovnomerne sfarbená jedným odtieňom, D (*de novo*, any diameter) – melanóm vzniká *de novo* na úplne zdravej koži, nie z pre-existujúcej kožnej lézie, na veľkosti lézie nezáleží (tabuľka 1) (1, 7).

Mikroskopické hodnotenie pigmentových névov

Makroskopické hodnotenie ako prvý krok v diagnostike pigmentových névov posúva celý vyšetrovací proces dopredu cca o 40 %. Ďalším krokom je mikroskopická analýza (dermatoskopia) kožného povrchu podozrivej lézie. Dermatoskopické vyšetrenie hodnotí mnohé kritériá, vypočítavajú sa rozličné skóre, ktorých senzitivita a špecificita je pomerne vysoká (senzitivita 89 %, špecificita 79 %) (8).

Dermatoskopia, tiež známa ako epiluminiscenčná mikroskopia alebo mikroskopia kožného povrchu *in vivo*, je neinvazívna diagnostická metóda určená na vyšetrenie pigmentových névov. Pomocou dermatoskopie vieme odlišiť melanocytárne lézie od nemelanocytár-

Tabuľka 1. ABCD kritériá pre detský vek

A	Amelanotic	Lézia bez pigmentu
B	Bleeding	Krvácanie
C	Colour uniformity	Farebná jednotnosť
D	<i>De novo</i> /any diameter	Vznik <i>de novo</i> /na veľkosti nezáleží

nych, benígne lézie od malígnych a zvýšiť diagnostické skóre pre melanóm. U pacientov s mnohopočetnými névami nám napomáha v rozhodovaní, ktorú léziu je potrebné chirurgicky exstirpovať a ktorú je ešte možné sledovať klinicky (9, 10, 11).

Mikroskopia kožného povrchu vôbec nie je novinkou. Prvýkrát ju použil Dr. Kolhaus už v roku 1663, o použitie imerzného oleja ju vylepšil Dr. Ernst Abbim v roku 1878 a o svetelný zdroj metódu doplnil nemecký dermatológ Johann Saphler. Od roku 1971 sa dermatoskopia používa na hodnotenie pigmentových névov pred chirurgickým výkonom (12).

Pomocou dermatoskopu je možné vizualizovať kožné štruktúry v epidermis, dermo-epidermálnej junkčnej zóne a papilárnej časti dermis. Hlbšie štruktúry v retikulárnej časti dermy už touto metódou nie je možné spoľahlivo zobraziť.

Dermatoskopy využívajúce nepolarizovaný zdroj svetla vyžadujú kontakt s kožou a použitie spojovacej tekutiny (imerzný olej, olivový olej, voda, dezinfekčné prostriedky) medzi sklenenou časťou prístroja a rohovatejúcou vrstvou kože pre lepší prienik svetla tkanivom. Prístroje využívajúce polarizované svetlo kontakt s kožou nepotrebujú a prienik svetla tkanivom je hlbší.

Dermatoskopom hodnotíme mikromorfologické znaky lézie, distribúciu pigmentu – pigmentovú sieť, farbu a prítomnosť alebo naopak chýbanie typických štruktúrnych znakov (obrázok 1, obrázok 2, obrázok 3).

Za melanóm špecifické znaky sa považuje atypická pigmentová sieť, nepravidelné hnedočierne bodky, globule, pružky a pigmentácie. Prídatnými kritériami typickými pre invazívny rast nádoru sú modrobiely závoj a prítomnosť cievnej zložky. Významným diagnostickým problémom je amelanotický melanóm, pri ktorom vyššie opísané typické znaky nie sú prítomné. Na malígnu zmenu znamienka môže niekedy upozorniť len polyvaskulárny vzhľad. Osobitne sa hodnotia névy na tvári, dlaniach a stu-

pajách, kde má pigmentová sieť svoje typické znaky a usporiadanie (obrázok 4).

Vývoj znamienka a jeho zmeny v čase je možné sledovať digitálnym dermatoskopom. Digitálny dermatoskop pomocou videomikroskopie kože vyšetruvanú léziu zaznamená, automaticky zhodnotí a archivuje v databáze počítača. Pri kontrolnom vyšetrení tak umožňuje vyšetrujúcemu personálu objektívne sledovať dynamický vývoj lézie.

Z ďalších prebioptických vyšetrení je možné pigmentové névy neinvazívne vyšetriť pomocou sonografie kože, konfokálnej mikroskopie, optickej koherentnej tomografie a magnetickej rezonancie. Tieto vyšetrenia sú však v bežnej praxi málo dostupné a ich špecificita je značne nízka. Použitie má skôr doplnkový charakter (9, 10, 11).

Typy pigmentových névov u detí

Predpokladá sa, že vznik melanómov v pediatickej populácii súvisí s poškodením DNA buniek kože UV žiarením a závisí od jeho kumulatívnej dávky. Dávka žiarenia, ktorú dieťa prijme počas svojho detstva, sa v koži kumuluje a prispieva k zvýšenému riziku vzniku melanómu v adolescentnom a mladom dospelom veku. Kumulatívny efekt UV žiarenia spolu s ďalšími rizikovými faktormi ako familiárny výskyt melanómu v rodine, genetická predispozícia, prítomnosť vrodených pigmentových névov naopak prispieva vo zvýšenej miere k vzniku melanómu u menších detí (1, 7).

Pri familiárnych, ale aj niektorých sporadických melanómoch boli genetickou analýzou potvrdené chromozómové aberácie na chromozómoch 1, 6, 7, 9, 10 a 11. V genóme pacientov boli identifikované dva podozrivé gény, ktoré ovplyvňujú reguláciu cyklín dependentných kináz (CDKN2A) na chromozóme 9p21 sprostredkované kódujúcom proteín p53 a CDK4 na chromozóme 12q14. Opísaná mutácia CDKN2A génu pravdepodobne zohráva svoju úlohu pri familiárnych a viacpočetných melanómoch.

Obrázok 1. Globulárna pigmentová sieť – dermatoskopický obraz (archív autora)



Významným zistením je aj fakt, že 40 – 60 % melanómov obsahuje mutácie BRAF génu. Táto mutácia má za následok nekontrolované rozmnožovanie buniek a ich novotvorbu. Zhruba 90 % týchto mutácií sa označuje ako BRAF V600E. BRAF je súčasťou mitogén aktivovanej proteínkinázovej (MAPK) dráhy. Táto dráha slúži na prenos signálov z aktivovaných rastových receptorov na povrchu buniek k rôznym vnútrobunkovým efektorom (transkripčné faktory, regulátory apoptózy).

Mutácie v BRAF géne pravdepodobne súvisia so vznikom povrchovo sa šíriaceho melanómu, mutácie v NRAS géne (15 – 20 %) s nodulárnym melanómom. Mutácie onkogénov (BCL-2, BRAF, NRAS) sú predmetom výskumu posledných rokov. Ich význam spočíva nielen v odlíšení povrchovo sa šíriaceho melanómu od melanómu vychádzajúceho z vrodených névov, ale aj v tom, že slúžia ako terapeutické ciele (13, 14, 15, 16).

U detí sa melanómy delia do 3 kategórií: superficiálne šíriaci sa melanóm typický pre adolescentov, melanóm vychádzajúci z kongenitálneho névu častejší u detí do 10. roku života a raritný spitzoidný melanóm bez vekových preferencií s mediánom výskytu okolo 9,94 rokov u detí (17, 18, 19).

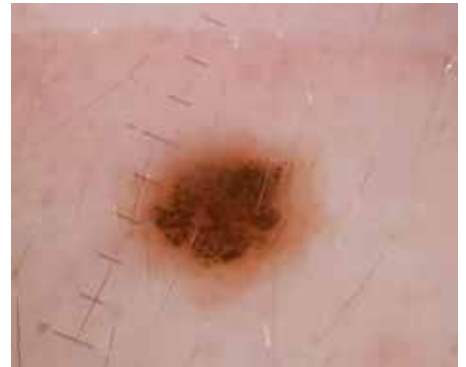
Niektoré typy névov sa vyvíjajú už počas vnútromaternicového vývinu v rozmedzí 5. – 28. týždňa gravidity pravdepodobne v dôsledku geneticky podmienenej lokálnej abnormalnej proliferácii melanoblastov (20).

Kongenitálne melanocytárne névy sú viditeľné na tele novorodenca hneď po

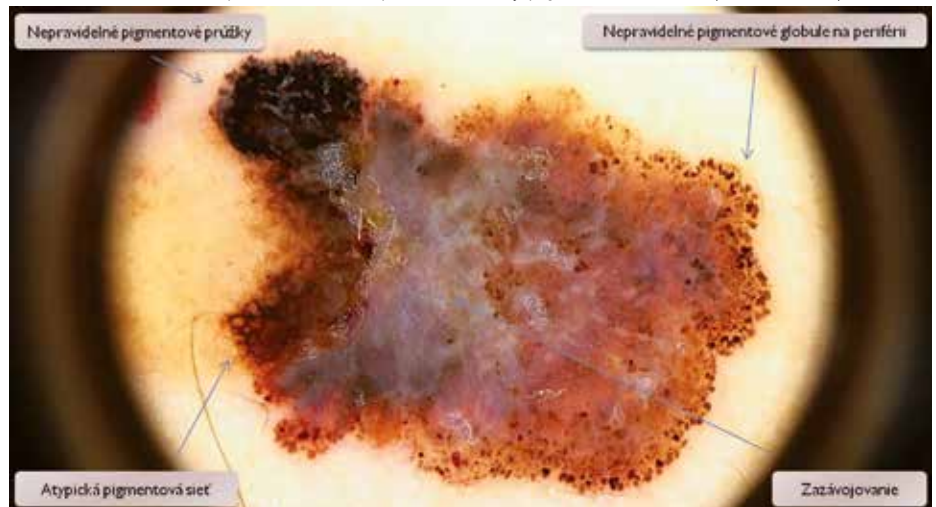
Obrázok 2. Retikulárne uložená pigmentová sieť – dermatoskopický obraz (archív autora)



Obrázok 3. Pigmentová sieť uložená do tzv. dlaždicovitého (Cobble stone pattern) vzoru – dermatoskopický obraz (archív autora)



Obrázok 4. Dermatoskopické melanóm špecifické znaky pigmentového névu (archív autora)



narodení. Obdobie vzniku kongenitálnych melanocytárných névov je značne široké a predpokladá sa, že névy väčších rozmerov a zväčša hlbšie uložené vznikajú *in utero* počas prvého trimestra gravidity. Névy stredných a malých rozmerov naopak vznikajú neskôr. Platí, že čím je znamienko menšie, tým sa predpokladá, že vzniklo bližšie k 24. týždňu gravidity a je lokalizované povrchovejšie (obrázok 5, obrázok 6, obrázok 7). Melanoblasty zo spoločnej vývojovej neurálnej lišty nemusia abnormálne vycestovať len do kože, ale môžu vycestovať aj do iných tkanív, napr. do mozgu, kostí či subkutánneho tkaniva. Preto je častým nálezom pri kongenitálnych névoch veľkých až obrovských rozmerov aj prítomnosť extrakutánnej melanózy (obrázok 8, obrázok 9) (20, 21, 22, 23, 24, 25).

Zhruba do 2 rokov života vznikajú po narodení u detí oneskorené alebo **tardivne melanocytárne névy**, ktoré neboli prítomné pri narodení, ale klinicky aj histologicky majú charakter kongenitálneho névu.

Obrázok 5. Malý kongenitálny melanocytárny névus (archív autora)



Po 2. roku života vznikajú **získané melanocytárne névy**, ktoré sú štrukturálne veľmi podobné névom dospelých.

Špeciálnu skupinu tvoria „**congenital like**“ névy, ktoré vznikajú po 2. roku života dieťaťa, ale klinicky majú črty kongenitálneho névu (20).

Záver

Prebiopické vyšetrenia pigmentových névov nás približujú k stanoveniu presnej diagnózy. Definitívne sta-

Obrázok 6. Stredné kongenitálne melanocytárne névy s nehomogénnou štruktúrou (archív autora)



Obrázok 8. Obrovské kongenitálne melanocytárne névy s mnohopočetnými satelitnými névami (archív autora)



Obrázok 7. Stredné kongenitálne melanocytárne névy s nehomogénnou štruktúrou (archív autora)



Obrázok 9. Obrovské kongenitálne melanocytárne névy s mnohopočetnými satelitnými névami (archív autora)



novisko však určuje až biopsia tkaniva a detailné histologické vyšetrenie (8, 9, 10). Výhodou makroskopického a mikroskopického hodnotenia pigmentových kožných lézií je ich opakovateľnosť a dostupnosť. Špeciálne u detského pacienta je vítané oddialenie traumatizujúceho chirurgického výkonu len na nevyhnutné prípady.

Vďaka aktívnej osвете si rodičia čoraz viac uvedomujú riziko vzniku melanómu nielen u dospelých, ale aj u detí. Kampane zamerané na prevenciu prostredníctvom médií im každoročne pripomínajú závažnosť tohto ochorenia a zdôrazňujú nutnosť pravidelných kontrol pigmentových névov.

Každého pacienta s pigmentovými névami by mal dermatológ preventívne vyšetriť 1-krát ročne. Pacienti s vrodenými pigmentovými névami, s mnohopočetnými léziami, s geneticou predispozíciou, pozitívnu rodinnou anamnézou na malígny melanóm alebo pigmentovými léziami väčších rozmerov, prípadne léziami, ktoré sa menia (krvácajú, svrbia, bolia), sú sledovaní v kratších

intervaloch. Vrodené pigmentové névy je vhodné sledovať u dermatológa so skúsenosťami s detským pacientom.

Okrem pravidelných preventívnych vyšetrení pigmentových névov je veľmi dôležitá aj ochrana detí pred UV žiarením – fotoprotekcia. Deti do 3. rokov života by nemali byť vystavované slnečnému žiareniu. Koža všetkých detí by mala byť ošetrená minimálne 20 minút pred pobytom na slnku ochrannými opaľovacími prostriedkami s SPF 50+. Nechránená koža by mala byť prekrytá certifikovaným oblečením s UV ochranou UPF 50+, klobúkom a slnečnými okuliarmi.

Vyhlasenie o bezkonfliktnosti:
Autor nemá potenciálny konflikt záujmov v súvislosti s informáciami uvedenými v texte.

Literatúra

1. Cordero KM, Gupta D, Frieden IJ, et al. Pediatric melanoma: result of a large cohort study and proposal for modified ABCD detection criteria for children. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Jun;68(6):913-25.
2. Slade AD, Austin MT. Childhood Melanoma: An Increasingly Important Health Problem in the USA. *Curr Opin Pediatr.* 2014 Jun;26(3):356-61.

3. Campbell LB, Kreicher KL, Gittleman HR, et al. Melanoma incidence in children and adolescents: Decreasing trends in the United States. *J Pediatr.* 2015 Jun;166(6):1505-13.
4. Murárová Z, Borecká D. Maligný melanóm – etiopatogenéza, klinický obraz, diagnostika a manažment pacienta. *Onkológia (Bratisl.)* 2016;11(6):342-347.
5. Piazza CD, Yamada S, Marcassi AP, Maciel MG, Seize MP, Cestari CP. Dermoscopic patterns of melanocytic nevi in children and adolescents: a cross-sectional study. *An Bras Dermatol.* 2017 May-Jun;92(3):340-344.
6. Jensen JD, Elewski BE. The ABCDEF Rule: Combining the "ABCDE Rule" and the "Ugly Duckling Sign" in an Effort to Improve Patient Self-Screening Examinations. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2015 Feb;8(2):15.
7. Saiyed FK, Hamilton EC, Austin MT. Pediatric melanoma: incidence, treatment, and prognosis. *Pediatric Health Med Ther.* 2017;8:39-45.
8. Borecká D. Etiopatogenéza, klinická diagnostika melanómu. *Dermat. prax.* 2016;10(2):63-67.
9. Murárová Z. Dermatoskopia a digitálna dermatoskopia. *Dermatol. prax.* 2009;3(2):83-87.
10. Poláková K. Vrodené, získané, dysplastické a rizikové melanocytárne névy. *Via pract.* 2011;8(3):132-135.
11. Bowling J. Diagnostic dermoscopy: the illustrated guide. 2nd ed. West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2012.
12. Domínguez-Espinosa AE. History of Dermoscopy. *Dermatología Rev Mex.* 2014;58(2):165-172.
13. Salama AK, Flaherty KT. BRAF in melanoma: current strategies and future directions. *Clin Cancer Res.* 2013;19(16):4326-34.
14. Šálek T. Výskyt a liečba metastatického alebo neresekateľného melanómu s mutáciou BRAFV600 génu. *Farmakoterapia.* 2018;8(2):65-128.
15. Janega P, Szemes T, Minárik G. Maligný melanóm – nové aspekty výskumu. *NewsLab.* 2017;8(1):44-47.
16. Charbel C, Fontaine RH, Malouf GG, Picard A, Kadlub N, El-Murr N, How-Kit A, Su X, Coulomb-L'Hermine A, Tost J, Mourah S, Aractingi S, Guégan S. NRAS mutation is the sole recurrent somatic mutation in large congenital melanocytic nevi. *J Invest Dermatol.* 2014;134(4):1067-74.
17. Han D, Zager JS, Han G, Marzban SS, Puleo CA, Sarnaik AA, Reed D, Messina JL, Sondak VK. The unique clinical characteristics of melanoma diagnosed in children. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(12):3888-95.
18. Paradelo S, Fonseca E, Prieto VG. Melanoma in children. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135(3):307-16.
19. Danilla T., Terekova V. Névy kože u detí I. Pigmentové névy. *Pediatr. prax.* 2015;16(4): 159-165.
20. Marghoob AA, Malvey J, Braun RP. Atlas of dermoscopy. 2nd ed. London, UK: Informa healthcare; 2012.
21. Viana ACL, Gontijo B, Bittencourt FV. Giant congenital melanocytic nevus. *An Bras Dermatol.* 2013;88(6):863-78.
22. Kovalyshyn I, Braun R, Marghoob A. Congenital melanocytic naevi. *Aust J Derm.* 2009;50:231-40.
23. Krengel S, Scope A, Dusza SW, Vonthein R, Marghoob AA. New recommendations for the categorization of cutaneous features of congenital melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(3):441-51.
24. Krengel S, Hauschild A, Schäfer T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2006;155(1):1-8.
25. Vourc'h-Jourdain M, Martin L, Barbarot S. Large congenital melanocytic nevi: therapeutic management and melanoma risk: a systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(3):493-8.e-14.

MUDr. Katarína Soršáková Trnovská, PhD.

Detská dermatovenerologická
klinika LF UK a NÚDCH
Limbová 1, 833 40 Bratislava
katarinasorsakova@gmail.com

