

terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Juana Benedetto: Aprovação da versão final do manuscrito; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Catalina Silva-Hirschberg: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Raúl Cabrera: Aprovação da versão final do manuscrito; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Alex Castro: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

- Mori T, Hanami Y, Yamamoto T. Vesiculo-bullous dermatomyositis in association with internal malignancy. *Actas Dermosifiliogr*. 2022;113:1017–9.
- Muro Y, Sugiyama K, Akiyama M. Cutaneous manifestations in dermatomyositis: key clinical and serological features—a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51:293–302.
- Zangrilli A, Papoutsaki M, Bianchi L, Teoli M, Chimenti S. Bullous dermatomyositis: a marker of poor prognosis and aggressive internal malignancy? *Acta Derm Venereol*. 2008;88:393–4.
- Mitsuya J, Hara H, Hattori A, Matsunaga A, Terui T. Vesicle formation in dermatomyositis associated with colon carcinoma. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34:e221–2.
- McCullough ML, Cockerell CJ. Vesiculo-bullous dermatomyositis. *Am J Dermatopathol*. 1998;20:170–4.
- Kubo M, Sato S, Kitahara H, Tsuchida T, Tamaki K. Vesicle formation in dermatomyositis associated with gynecologic malignancies. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34:391–4.
- Wu H, Diao L, Xue K, Zhao Q, Zhao X, Xia Q, et al. Case report: concurrence of dermatomyositis and autoimmune blistering diseases: two case reports and a literature review. *Front Immunol*. 2022;13:855408.
- Khanna U, Galimberti F, Li Y, Fernandez AP. Dermatomyositis and malignancy: should all patients with dermatomyositis undergo malignancy screening? *Ann Transl Med*. 2021;9:432.
- Calonje E, Brenn T, Lazar A, McKee PH. McKee's pathology of the skin: with clinical correlations. Elsevier/Saunders; 2012.
- Montagnon CM, Tolkachjov SN, Murrell DF, Camilleri MJ, Lehman JS. Intraepithelial autoimmune blistering dermatoses: clinical features and diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84:1507–19.
- Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. Dermatomyositis. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, editors. *Dermatology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 681–92.

Francisca Reculé ^a, Juana Benedetto ^a, Catalina Silva-Hirschberg ^{a,*}, Raúl Cabrera ^a e Alex Castro ^b

^a Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

^b Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

* Autor para correspondência.

E-mail: casilvah@udd.cl (C. Silva-Hirschberg).

Recebido em 16 de outubro de 2022; aceito em 25 de janeiro de 2023

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2023.11.005>
2666-2752/ © 2023 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome de Sociedade Brasileira de Dermatologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Nevo de Spitz eruptivo disseminado: relato de caso e revisão do aspecto genético da doença ^{☆,☆☆}

Prezado Editor,

Os nevos de Spitz são geralmente proliferações benignas e solitárias de melanócitos epitelioides. Vários subtipos clínicos e histopatológicos de nevos de Spitz foram relatados na literatura ao longo do tempo. A variante eruptiva do nevo de



Spitz foi relatada em 34 casos até agora. A análise genética foi realizada em sete deles. No presente relato, os autores apresentam uma paciente com centenas de nevos de Spitz em seu corpo com surgimento em apenas dois meses e revisam a literatura atual incluindo estudos genéticos.

Uma jovem de 17 anos apresentou múltiplos nevos começando na região glútea e espalhando-se pela região dorsal e pernas nos últimos dois meses. Ela era saudável e não tinha histórico de uso de drogas. Não apresentava queixas de prurido ou sangramento nas lesões. Não havia sardas em seu rosto, e a paciente não descreveu fotossensibilidade. Não foram identificadas síndromes caracterizadas por múltiplos lentigos, nenhuma doença genética conhecida na família, nenhuma exposição solar intermitente ou contínua nas regiões anatômicas comprometidas. No exame dermatológico, foram observados centenas de nevos papulosos, de coloração marrom-avermelhada, com diâmetro < 0,5 cm, nas pernas e na parte superior do tronco, principalmente nas regiões glúteas (fig. 1). Algumas lesões compatíveis com

DOI do artigo original:

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2023.02.010>

[☆] Como citar este artigo: Zekey E, Darakci S. Eruptive disseminated spitz nevus: a case report and review of the genetic aspect of the disease. *An Bras Dermatol*. 2024;99:307–11.

^{☆☆} Trabalho realizado no Departamento de Patologia, Sivas Numune Hospital, Sivas, Turquia.

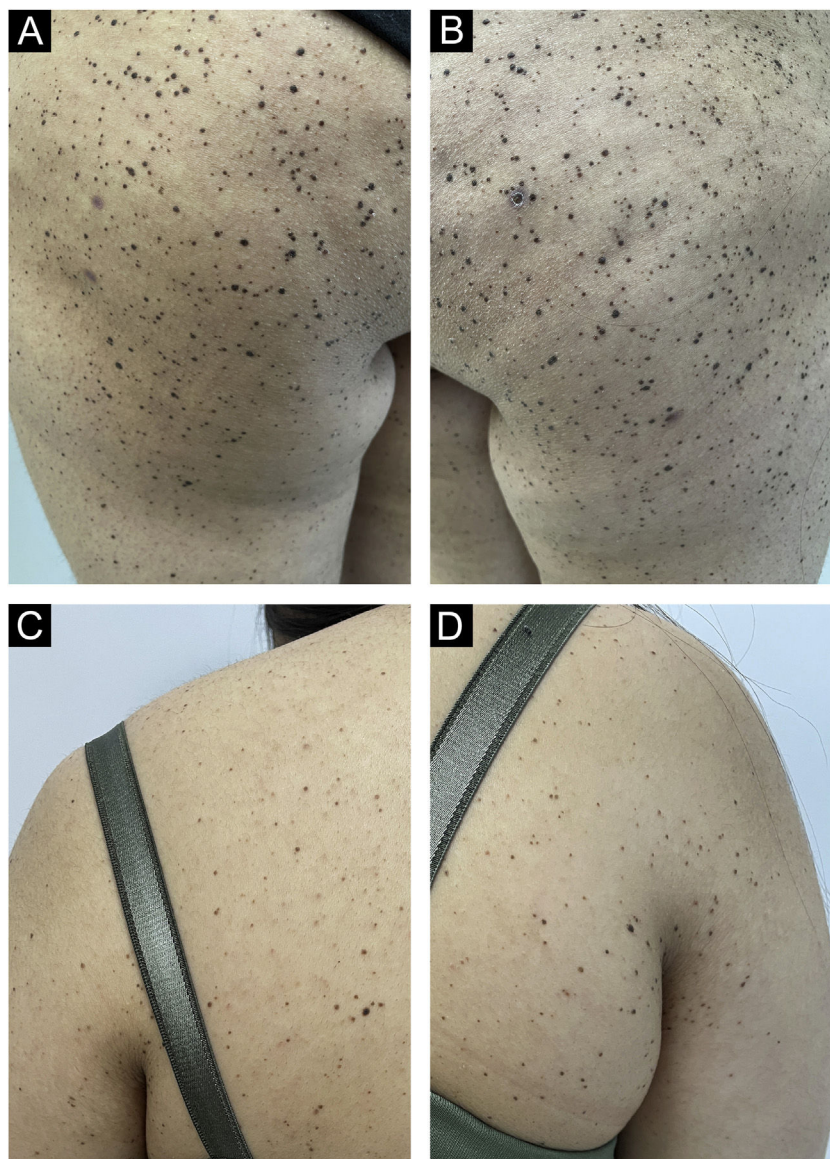


Figura 1 Centenas de nevos hiperpigmentados em forma de cúpula na região dos quadris, pernas e tronco bilateralmente (A-D).

nevo de Spitz foram observadas na região cervical, com relato de aparecimento recente.

Ao exame dermatoscópico, observava-se padrão reticular, mais escuro no centro e mais claro na periferia, além de glóbulos na periferia das lesões (fig. 2).

Na histopatologia em cortes de quatro lesões corados com hematoxilina & eosina (HE) foram observados ninhos melanocíticos discoesivos simétricos, juncionais, localizados e pigmentados, com células fusiformes e áreas de disseminação pagetoide (fig. 3). Atipia de pequeno grau foi observada em alguns melanócitos. Foi observada imunorreatividade difusa e forte com S100, MelanA, e HMB45. Além disso, foi observado PRAME negativo, sem perda de expressão do BAP-1. Assim, foram excluídos os diagnósticos de melanoma metastático e de nevos de Spitz com perda de expressão de BAP-1, que são considerados no diagnóstico diferencial (fig. 4).

Uma lesão maior que as outras foi excisada para análise genética. Nenhuma mutação foi detectada na sequência do gene HRAS no sequenciamento de próxima geração (Next-GENE e Geneticist Assistant) e no gene ROS1 em análises FISH (CytoCell ROS1 Breakapart FISH Probe).

À luz dos dados clínicos e patológicos, a paciente foi diagnosticada com nevo de Spitz eruptivo disseminado. Foi recomendada forte proteção contra a luz solar e seguimento em intervalos de seis meses.

Os nevos de Spitz são lesões melanocíticas papulosas geralmente observadas na cor vermelho-rosada, mas também podem apresentar tons marrons. As formas solitárias são a variante mais comum dos nevos de Spitz. A forma eruptiva é extremamente rara e tem sido relatada principalmente na adolescência mas também posteriormente. Nos casos relatados, as lesões geralmente se formaram e se espalharam ao longo de meses a anos. Curiosamente, neste

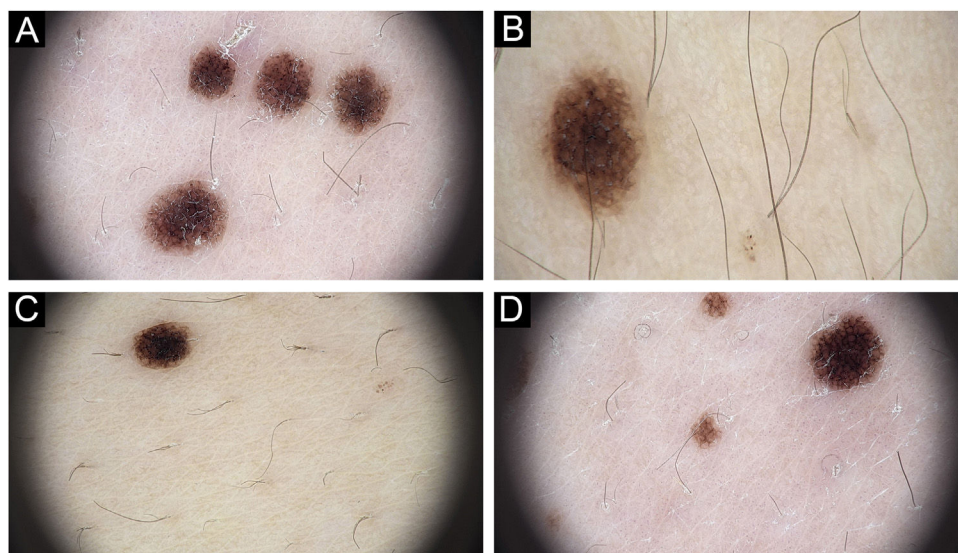


Figura 2 Imagens dermatoscópicas de diferentes lesões mostrando padrão reticular típico (A-D).

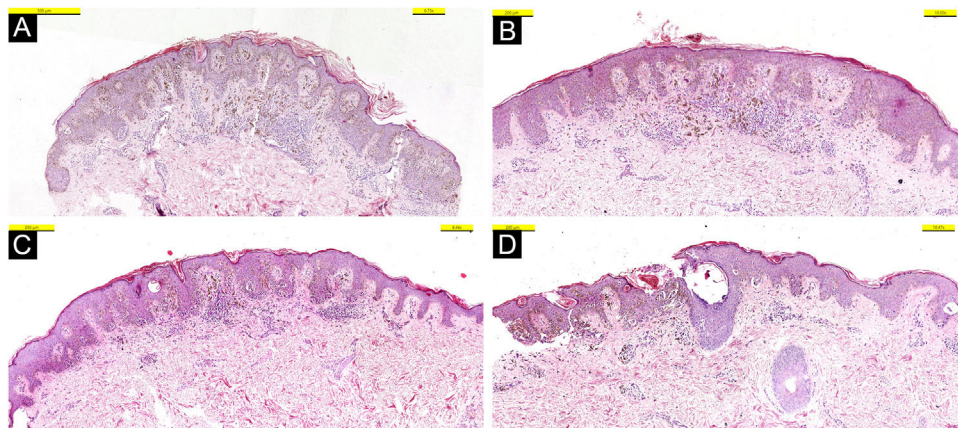


Figura 3 Histopatologia na coloração pela Hematoxilina & eosina de quatro lesões diferentes (A-D). Nevos de Spitz juncionais simétricos sem atipia/com atipia de pequeno grau.

caso, as lesões espalharam-se muito rapidamente num curto período de dois meses.

Embora a etiopatogenia exata não seja conhecida, existem algumas teorias. Alguns fatores como medicamentos, uso de citocinas, imunossupressão, condições inflamatórias, gravidez, dermatite atópica e radioterapia são considerados responsáveis pela formação de lesões, que também foram relatadas em pessoas completamente saudáveis, como no presente caso.¹⁻⁶

Até o momento, algumas teorias sobre a etiopatogenia foram propostas. Uma delas é que os nevos provavelmente se espalham ao longo das redes neurovasculares e linfáticas. Biopsias de linfonodo sentinela positivas são consideradas como evidência favorável a essa teoria.⁷ Mosaïcismo embrionário foi sugerido em virtude do padrão de disseminação cutânea.⁷ De acordo com outra teoria, foi sugerido tropismo das células dos nevos para os locais onde ocorrem as lesões, e afirmou-se que essas permanecem latentes na pele até que ocorra um fator desencadeante.⁸

Mutações nos genes HRAS, ROS1, NTRK1, ALK, BRAF e RET foram demonstradas em muitos casos de nevo de Spitz. Como essas mutações genéticas não são encontradas em todas as formas eruptivas evoca a ideia de que possa haver outras vias genéticas.^{7,9-11} Nenhuma mutação foi detectada nos genes HRAS e ROS1 neste caso de nevo de Spitz eruptivo.

A **tabela 1** apresenta o resumo dos resultados das análises demográficas, clínicas e genéticas dos casos de nevo de Spitz eruptivo que foram submetidos à análise genética. A etiopatogênese do nevo eruptivo de Spitz ainda não foi totalmente elucidada. Considerando a faixa etária das pessoas afetadas, a ideia de que os melanócitos spitzoides proliferam como resultado de um gatilho ainda desconhecido no contexto genético apropriado parece plausível. O fato de haver grande diferença na velocidade de formação dos nevos nos casos relatados pode indicar processos diferentes em pessoas diferentes, ao invés de um único processo fisiopatológico. Já existe grande variedade de análises genéticas porém mais estudos

Tabela 1 Características gerais e resultados de análises genéticas dos casos de nevos de Spitz eruptivos analisados geneticamente até o momento

	Idade/sSexo	Número de lesões	Localização	Tempo de formação	Análises imuno-histoquímicas e genéticas	
Morgan et al. ¹²	30/M	Várias centenas	Tronco e extremidades	Últimos 2 anos	S100 e MIB-1: baixa atividade mitótica	A análise do cariótipo do sangue e dos fibroblastos nevoides foi normal
Boone et al. ¹³	17/F	Mais de 50	Cabeça, região cervical, braços, coxas e regiões glúteas	Último ano		As células tetraploides mostraram ganhos equilibrados em 6p25 (RREB1), 6q23 (MYB), 11q13 (ciclina D1) e Cep6, com todas as células tendo três ou quatro cópias identificáveis de cada segmento cromossômico
Boone et al. ¹³	51/F	Várias	Regiões inguinais, região glútea esquerda, quadril direito, parte superior da coxa	Últimos 16 anos		Sem ganhos ou perdas dos cromossomos 11 e 16
Gantner et al. ¹¹	16/M	Várias	Tronco, face, braços, pernas e região peniana	Vários meses anteriores		Mutações em <i>hotspot</i> nos genes <i>BRAF</i> , <i>HRAS</i> , <i>KRAS</i> e <i>NRAS</i>
Feito-Rodríguez et al. ¹⁴	Vários meses/F	Múltiplas	Extremidades	Desde o décimo dia do nascimento		Sem mutações nos genes <i>BRAF</i> , <i>RAS</i> e <i>CDKN2A</i>
Raghavan et al. ⁷	49/F	Mais de 100	Regiões glúteas, tronco, extremidades.	Por 4 anos após o diagnóstico de nevo de Spitz		Nenhuma mutação foi detectada na análise comparativa de hibridização genômica
Fernandez-Flores et al. ¹⁵	29/F	Dúzias	Por todo o corpo	Últimos 19 anos	PRAME-ROS-1-PDL-1- panTRK-ALK-	Rearranjo TMP3-ROS1 com <i>breakpoints</i> intrônicos idênticos
Presente caso	16/F	Centenas	Espalhando-se na região dos quadris até as pernas e tronco	Últimos 2 meses	HMB45 + S100 + MelanA + PRAME-, sem perda de expressão com BAP-1	Perda do cromossomo 12q
						Sequenciamento de próxima geração: sem fusões NTRK1, NTRK2 ou NTRK3
						FISH para PTEN não mostrou alteração
						Nenhuma mutação foi detectada na sequência do gene HRAS no sequenciamento de próxima geração e no gene ROS1 nas análises com FISH.

Adaptada e ampliada de Fernandez-Flores et al.¹⁵

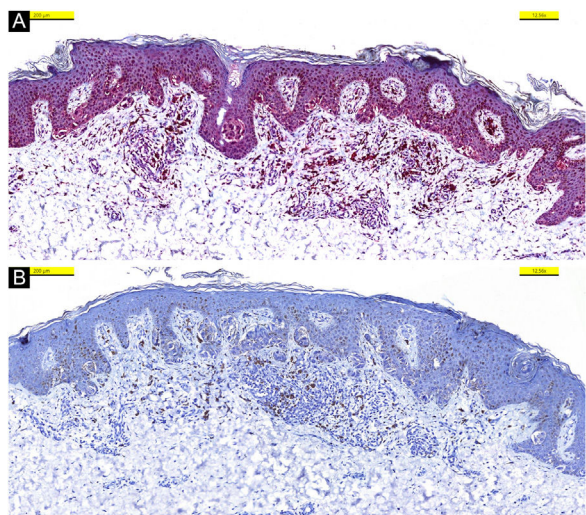


Figura 4 (A) Expressão nuclear de BAP-1 em queratinócitos e melanócitos. (B) Ausência de imunorreatividade com PRAME.

são necessários para entender completamente esse fenômeno.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Emre Zekey: Pesquisa de literatura, concepção do estudo e redação do manuscrito.

Seher Darakçı: Exame histopatológico.

Conflito de interesses

Nenhum.

Agradecimentos


Os autores gostariam de agradecer ao Prof. Dr. Cuyan Demirkesen, pela ajuda durante o exame histopatológico e com a documentação fotográfica.

Referências

1. Betlloch I, Amador C, Chiner E, Pasquau F, Calpe JL, Vilar A. Eruptive melanocytic nevi in human immunodeficiency virus infection. *Int J Dermatol*. 1991;30:303.
2. López V, Molina I, Martín JM, Santonja N, Forner MJ, Jordá E. Eruptive nevi in a patient receiving cyclosporine A for psoriasis treatment. *Arch Dermatol*. 2010;146:802–4.

3. Lanschuetzer CM, Emberger M, Hametner R, Klausegger A, Pohla-Gubo G, Hintner H, et al. Pathogenic mechanisms in epidermolysis bullosa naevi. *Acta Derm Venereol*. 2003;83:332–7.
4. Cardones AR, Grichnik JM. alpha-Melanocyte-stimulating hormone-induced eruptive nevi. *Arch Dermatol*. 2009;145:441–4.
5. Onsun N, Saraçoğlu S, Demirkesen C, Kural YB, Atilganoğlu U. Eruptive widespread Spitz nevi: can pregnancy be a stimulating factor? *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:866–7.
6. Fass J, Grimwood RE, Kraus E, Hyman J. Adult onset of eruptive widespread Spitz's nevi. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:S142–3.
7. Raghavan SS, Kapler ES, Dinges MM, Bastian BC, Yeh I. Eruptive Spitz nevus, a striking example of benign metastasis. *Sci Rep*. 2020;10:16216.
8. Ross AL, Sanchez MI, Grichnik JM. Nevogenesis: a benign metastatic process? *ISRN Dermatol*. 2011;813513.
9. Wiesner T, He J, Yelensky R, Esteve-Puig R, Botton T, Yeh I, et al. Kinase fusions are frequent in Spitz tumours and spitzoid melanomas. *Nat Commun*. 2014;5:3116.
10. Bastian BC, LeBoit PE, Pinkel D. Mutations and copy number increase of HRAS in Spitz nevi with distinctive histopathological features. *Am J Pathol*. 2000;157:967–72.
11. Gantner S, Wiesner T, Cerroni L, Lurkin I, Zwarthoff EC, Landthaler M, et al. Absence of BRAF and HRAS mutations in eruptive Spitz naevi. *Br J Dermatol*. 2011;164:873–7.
12. Morgan CJ, Nyak N, Cooper A, Pees B, Friedmann PS. Multiple Spitz naevi: a report of both variants with clinical and histopathological correlation. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31:368–71.
13. Boone SL, Busam KJ, Marghoob AA, Fang Y, Guitart J, Martini M, et al. Two cases of multiple spitz nevi: correlating clinical, histologic, and fluorescence in situ hybridization findings. *Arch Dermatol*. 2011;147:227–31.
14. Feito-Rodríguez M, Lucas-Laguna R, Bastian BC, Leboit P, González-Beato MJ, López-Gutiérrez JC, et al. Nodular lesions arising in a large congenital melanocytic naevus in a newborn with eruptive disseminated Spitz naevi. 2011; 165:1138-42.
15. Fernandez-Flores A, Cassarino D. Genetic studies on a case of eruptive disseminated spitz nevus and review of other 33 cases. *Am J Dermatopathol*. 2022;44:989–1002.

Emre Zekey  *

e Seher Darakçı 

Departamento de Patologia, Sivas Numune Hospital, Sivas, Turquia

* Autor para correspondência.

E-mail: emre.zekey@gmail.com (E. Zekey).

Recebido em 23 de dezembro de 2022; aceito em 3 de fevereiro de 2023

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2023.11.017>

2666-2752/ © 2023 Sociedade Brasileira de Dermatologia.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).