

Atypisch junctioneel melanocytoma met pagetoïde spreiding bij een jong paard

Atypical junctional melanocytoma with pagetoid spreading in a young horse

L. Sonck, M. Haspeslagh, R. Ducatelle

Vakgroep Pathologie, Bacteriologie en Pluimveeziekten, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133, 9820 Merelbeke, België

laurien.sonck@ugent.be

SAMENVATTING

Huidtumoren, met name melanocyttaire tumoren, zijn frequent voorkomende neoplasieën bij het paard. In deze casus wordt een atypisch geval van een melanocytoma bij een bijna vijf jaar oude Andalusiër beschreven. Histopathologisch onderzoek toonde een opvallende epidermale component bestaande uit multifocale tot miliaire nestjes van epitheloïde cellen. Deze waren discontinu verspreid over alle lagen van de epidermis, inclusief de haarfollikelwand. Dit patroon wordt ook pagetoïde spreiding of “buckshot pattern” genoemd en is een kenmerk van verschillende humane tumoren waaronder melanoma’s, “Paget disease” en “Bowen’s disease”. Volgens de auteurs is de onderstaande casus de eerste beschrijving van pagetoïde spreiding van een equine melanocyttaire tumor.

ABSTRACT

Melanocytic tumors are commonly encountered neoplasms in horses. In this case report, an atypical case of a melanocytoma in an almost five-year-old Andalusian horse is described. Histopathological examination showed a striking epidermal component consisting of multifocal to miliary nests of epitheloid cells, which were spread discontinuously in all layers of the epidermis, including the outer root sheath of the hair follicles. This phenomenon is called pagetoid spreading or buckshot pattern and is a feature of multiple human neoplasms, among which are melanomas, Paget disease and Bowen’s disease. To the authors’ knowledge, this is the first case report to describe pagetoid spreading in an equine melanocytic tumor.

INLEIDING

Huidtumoren zijn de meest frequent voorkomende tumoren bij paarden, waarbij melanoma’s, na sarcoïd, een prominente tweede plaats innemen (Knottenbelt et al., 2015; Goldschmidt, 2017). Equine melanocyttaire tumoren werden klassiek opgedeeld volgens Valentine (1995) in vier categorieën: melanocyten naevus, dermaal melanoma, dermale melanomatose en anaplastisch maligne melanoma. De huidige classificatie streeft naar een speciesoverbruggende naamgeving, waarbij er gesproken wordt over (benigne) melanocytoma’s en (maligne) melanoma’s (Goldschmidt, 2017). Het dermale melanoma vormt een uitzondering hierop gezien dit eerder een continuüm betreft, waarbij een initieel benigne tumor kan transformeren naar maligniteit (Philips en Lembcke, 2013). Het is tevens veruit de meest gediagnosticeerde categorie

en bestaat uit een solitaire, traaggroeiende massa, typisch gezien bij schimmels van middelbare tot oudere leeftijd. In het geval van uitgebreide, multifocale tot samenvloeiende dermale nodules wordt de term dermale melanomatose gebruikt. De voornaamste lokalisaties zijn perineaal, de onderzijde van de staart en externe genitalia, evenals lipcommissuren, het ooglid, parotis speekselklier en de hoofd/hals-regio (Johnson, 1998; Knottenbelt et al., 2015; Goldschmidt, 2017). Histologisch worden ze gekenmerkt door een dense populatie van meestal sterk gepigmenteerde melanocyten die zich (diep) dermaal bevinden als een goed omschreven, niet-omkapselde massa (Goldschmidt, 2017). De prognose is goed indien snel en adequaat ingegrepen wordt door middel van chirurgische excisie. Er wordt namelijk beschreven dat ongeveer één tot twee derden van de melanoma’s metastaseert indien ze langdurig aanwezig zijn (Valentine, 1995;

Johnson, 1998; Phillips en Lembcke, 2013). Disseminatie naar diverse interne organen wordt regelmatig gedocumenteerd (Phillips en Lembcke, 2013; Knottenbelt et al., 2015).

Het melanocytoma, i.e. de vroegere melanocyten naevus, is een goedaardige variant die meestal gezien wordt bij jonge paarden en is niet gelinkt aan een bepaalde haarkleur (Foley et al., 1991; Valentine, 1995; Knottenbelt et al., 2015). Vaak wordt deze ook op een eerder atypische plaats waargenomen (een andere dan de bovenvermelde locatie voor dermale melanoma's). Het neoplastisch infiltraat is voornamelijk gelokaliseerd in de oppervlakkige dermis of op de dermo-epidermale overgang (Valentine, 1995; Johnson, 1998; Phillips en Lembcke, 2013). Sommige tumoren vertonen eveneens een opvallende epidermale component (Foley et al., 1991; Johnson, 1998) of kunnen histologische kenmerken vertonen, normaliter gelinkt met maligne tumoren, zoals cellulair pleomorfisme, intraepidermale infiltratie of mitotische activiteit (Valentine, 1995).

Het anaplastisch maligne melanoma wordt als meest agressieve variant gekenmerkt door een gereserveerde prognose en wordt voornamelijk gediagnosticeerd bij oudere, niet-schimmel paarden (Knottenbelt et al., 2015). Ze bestaan uit sheets van pleomorfe epitheloïde cellen met opvallende nucleaire atypie, variabele (tot verlies van) pigmentatie en een hoge mitotische activiteit (Valentine, 1995; Johnson, 1998; Goldschmidt, 2017).

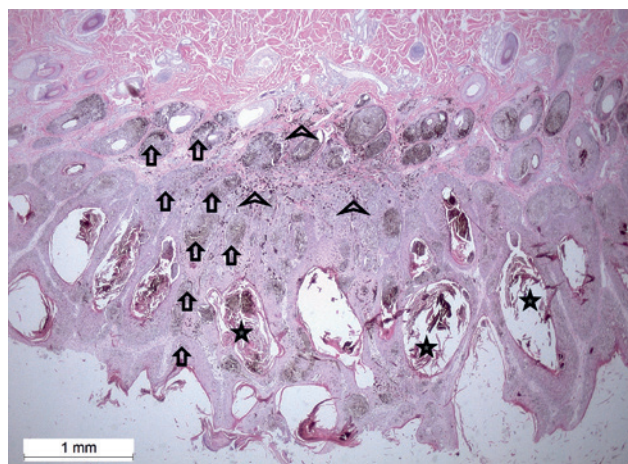
Voor huidbiopten geldt een specifieke terminologie naargelang de lokalisatie van het letsel. De term junctioneel wordt gebruikt indien het letsel zich ter hoogte van de dermo-epidermale (of dermofolliculaire) overgang bevindt. Compound of samengesteld refereert aan de aanwezigheid van zowel een dermale als epidermale component. Dermaal duidt logischerwijs op een uitsluitend dermale aanwezigheid van (in dit geval neoplastische) cellen (Smith et al., 2002; Goldschmidt, 2017).

CASUÏSTIEK

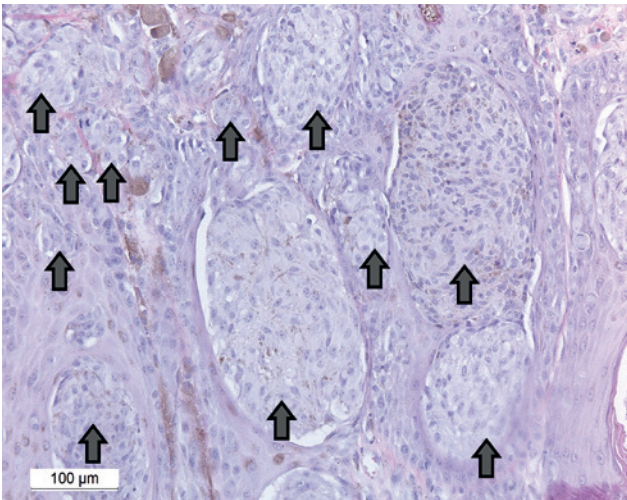
Een vier jaar en zeven maanden oude hengst, donkervos, Andalusiër, werd aangeboden voor routine-castratie. Er werd gevraagd om tijdens de anesthesie eveneens een huidknobbeltje te verwijderen dat reeds twee maanden aanwezig was, gelokaliseerd in de huid boven de linkerschouder. Het betrof een traag-groeiende, 3,4 mm verheven, zwart gepigmenteerde nodule met een diameter van 8 mm. De massa vertoonde geen ulceratie of zwelling, noch was er opzetting van de drainerende lymfeknopen voelbaar. Een melanocyttaire tumor werd als provisoire diagnose gesteld; qua differentiaaldiagnose kon een focaal hemangiosarcoma of een huidtumor met secundaire bloeding in aanmerking komen. Het gezwelletje werd chirurgisch verwijderd met rondom een 3 mm wijde marge. Het werd onmiddellijk gefixeerd in 4% gebuf-

ferde formaldehyde en routinematig verwerkt in het histologielabo van de dienst Pathologie van de Faculteit Diergeneeskunde (UGent). Naast de standaard HE-kleuring werden er eveneens gedepigmenteerde coupes aangemaakt en immunohistochemische kleuringen werden uitgevoerd voor cytokeratine, Ki67 en E-cadherine. Dit laatste is een van de belangrijkste cell-celladhesie-moleculen in epithelia en fungeert op die manier eveneens als tumorsuppressor-gen (van Roy en Berx, 2008). Ook de adhesie tussen normale melanocyten en de omringende epitheelcellen wordt gemedieerd door E-cadherine.

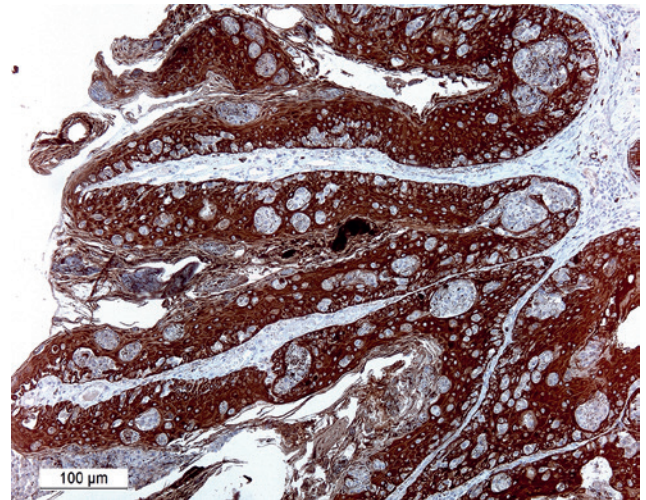
Er werden meerdere dwarse sneden van het ontvangen huidfragment onderzocht met daarin een goed omschreven, niet-omkapselde, dens cellulaire, mild infiltratieve en verheven nodule gelokaliseerd in de epidermis en oppervlakkige dermis (Figuur 1). De massa was opgebouwd uit een monomorfe celpopulatie met een epidermale component van multifocale tot miliaire nestjes van epitheloïde cellen, verspreid doorheen alle lagen van de epidermis en gradueel kleiner wordend naar het stratum corneum (pagetoïde spreading). De grootste nestjes bevonden zich ter hoogte van de basale cellaag. De cellen vertoonden een polygonaal tot spoelvormig uitzicht met een matige tot ruime hoeveelheid bleek eosinofiel cytoplasma met een variabel aantal zwart gepigmenteerde granules (melanine), onduidelijke celranden en een grote, centraal gelegen, rond tot ovale, licht basofiele kern met een fijn chromatinepatroon en 1 (tot 3) nucleoli. De dermale component was veel beperkter en bestond uit eenzelfde celtype met tussenliggend een matige hoeveelheid sterk gepigmenteerde melanofagen. De neoplastische nestjes bevonden zich eveneens in de



Figuur 1. H&E van de hyperplastische epidermis die diepe en plompe “rete ridges” vormt, waarin zich multifocale tot miliaire nestjes van (variabel gepigmenteerde) epitheloïde cellen bevinden (enkele zijn aangeduid met een pijl). Deze intraepidermale eilandjes zijn diffuus verspreid over de volledige epidermis en zijn kenmerkend voor pagetoïde spreading. Dermaal zijn er aggregaten van sterk gepigmenteerde melanofagen zichtbaar (pijlhoofd). Er is opvallende folliculaire dyskeratose (ster).



Figuur 2. H&E van gedepigmenteerde coupe. Sterkere vergroting van de neoplastische eilandjes (pijl), waardoor de cellulaire kenmerken beter te beoordelen zijn. De tumorcellen hebben een epithelioïde morfologie met een ruime hoeveelheid bleek basofiel cytoplasma en een meestal centraal gelegen, ronde kern conform de beschrijving van pagetcellen.



Figuur 3. Immunohistochemische kleuring voor cytokeratine accentueert de pagetoïde spreiding doordat enkel cellen van epitheliale oorsprong bruin aangekleurd worden; dit in tegenstelling tot de negatief aangekleurde eilandjes van neoplastische melanocyten.

wand van de haarfollikels en induceerden een hyperplastische respons van zowel epidermis als haarfollikels. De epidermis vertoonde diffuse hyperpigmentatie, vormde diepe en plompe dermale uitstulpingen (“rete ridges”). Er was ook hyperkeratose van het folliculair infundibulum (folliculaire keratosis). Op de gedepigmenteerde coupe was de celmorfologie duidelijker zichtbaar (Figuur 2).

Via een immunohistochemische kleuring voor cytokeratine werden de intraepidermale neoplastische cellen zeer opvallend zichtbaar als negatieve eilandjes in het positieve epitheel (Figuur 3). KI67 toonde een laag aantal proliferatieve cellen (2 per 10 “high power fields”). Immunohistochemie voor E-cadherine toonde een duidelijke en vaak zeer intense membraanre aankleuring van de melanocyten aan. Dit laatste was ook het geval voor de hyperplastische keratinocyten in vergelijking met de naastliggende normale epidermis, waar de E-cadherine-aankleuring een normale intensiteit vertoonde.

DISCUSSIE

Vergelijkend met de huidige classificatie van equine melanocytair tumoren vormt de voorliggende case een atypisch geval. Qua signalement en macroscopisch uitzicht valt deze onder het (goedaardig) melanocytoma. Histologisch zijn er echter kenmerken die eerder zelden waargenomen worden bij equine melanocytair tumoren, zoals de sterk uitgesproken epidermale component. De massa vertoont eveneens een opvallende pagetoïde spreiding, oftewel “buckshot pattern”, een kenmerk dat zowel in de diergeneeskundige literatuur door Goldschmidt (2017)

als in de humane literatuur voornamelijk als maligne gekarakteriseerd wordt. Deze term is afgeleid van pagetcellen en staat voor grote epithelioïde cellen met bleek cytoplasma en onregelmatige grote kern met prominente nucleoli. Ze werden als eerste beschreven door Sir James Paget in een maligne neoplasie van de tepel en werden nadien gerapporteerd in andere regio's met apocrien klierweefsel (Nagle et al., 1985). Pagetoïde spreiding is een kenmerk dat frequent wordt in bepaalde humane maligne neoplasieën waaronder melanoma, de ziekte van Bowen en de ziekte van Paget. Het wordt ook regelmatig waargenomen bij humane, benigne melanocytair neoplasieën, weliswaar minder uitgesproken en eerder centraal in de massa gelokaliseerd in plaats van uitbreidend naar de laterale randen (Petronic-Rosic et al., 2004). Bij equine melanoma's worden er soms wel intraepidermale nestjes van melanocyten beschreven maar werd dit tot nog toe niet vermeld als een buckshot pattern. Dit geval voldoet aan de criteria opgesteld door Haupt en Stern (1995) voor pagetoïde melanocytosis bij de mens. Deze zijn: (a) de aanwezigheid van duidelijk herkenbare melanocyten in de epidermis, (b) de cellen vertonen een discontinu patroon en vormen geen directe verderzetting van de (normale) junctionele populatie (“free floating pagetoid melanocytosis”) en (c) de melanocyten moeten zich boven een denkbeeldige lijn parallel aan het huidoppervlak bevinden, namelijk deze boven de basale cellaag van de meest oppervlakkige dermale papillen.

De pathogenese van dit buckshot pattern is onduidelijk maar berust op twee hypothesen voorgesteld door Petronic-Rosic et al. (2004). Enerzijds lijkt het logisch dat de neoplastische cellen een actief infiltratief proces kunnen vertonen, waarbij ze zich door-

heen de epidermis verspreiden en er focale haardjes van proliferatie ontstaan, waardoor er nestjes cellen gevormd worden. Hiervoor dienen de cellen zich ontdaan te hebben van hun normale adhesiemoleculen; in het geval van melanocyten zijn dit voornamelijk E-cadherine en in mindere mate P-cadherine (Tang et al., 1994). Een andere hypothese is een passieve flow via de normale maturatie van keratinocyten die geleidelijk opschuiven naar het (meest oppervlakkige) stratum corneum en in deze beweging ook de neoplastische cellen kunnen meevoeren. Gezien het hier aangetoond sterk positief en duidelijk membranair immunohistochemisch expressiepatroon voor E-cadherine ter hoogte van de neoplastische cellen, lijkt de tweede hypothese bij deze casus het meest aannemelijk.

CONCLUSIE

In deze casus wordt het histologisch voorkomen beschreven van een gekend humaan groeipatroon typisch gelinkt aan maligniteit van een goedaardige tumor bij het paard. Immunohistochemische kleuring voor E-cadherine kon een deel van de pathogenese verklaren door aan te tonen dat de pagetoïde spreiding in dit geval veroorzaakt werd door een passieve opwaartse beweging van de neoplastische cellen tijdens de normale epidermale differentiatie.

REFERENTIES

- Foley G.L., Valentine B.A., Kincaid A.L. (1991). Congenital and acquired melanocytomas (benign melanomas) in eighteen young horses. *Veterinary Pathology* 28, 363-369.
- Goldschmidt M.H., Goldschmidt K.H. (2017). Epithelial and melanocytic tumors of the skin. In: Meuten D.J. (editor). *Tumors in Domestic Animals*. Fifth edition, Wiley Blackwell, Iowa, 123-131.
- Haupt H.M., Stern J.B. (1995). Pagetoid melanocytosis - histologic features in benign and malignant lesions. *American Journal of Surgical Pathology* 19, 792-797.
- Johnson P.J. (1998). Dermatologic tumours (excluding sarcomas). *Veterinary Clinics: Equine Practice* 14, 625-658.
- Knottenbelt D.C., Patterson-Kane J.C., Snalune K.L. (2015). Tumours of the skin. In: Knottenbelt D.C., Patterson-Kane J.C., Snalune K.L. (editors). *Clinical Equine Oncology*. First edition, Elsevier, Edinburgh, 568-575.
- Nagle R.B., Lucas D.O., McDaniel K.M., Clark V.A., Schmalzel G.A. (1985). Paget's Cells. New evidence linking mammary and extramammary paget cells to a common cell phenotype. *American Journal of Clinical Pathology* 83, 431-438.
- Petronic-Rosic V., Shea C.R., Krausz T. (2004). Pagetoid melanocytosis: when is it significant? *Pathology* 36, 435-444.
- Phillips J.C., Lembcke L.M. (2013). Equine melanocytic tumors. *Veterinary Clinics: Equine practice* 29, 673-687.
- Smith S.H., Goldschmidt M.H., McManus P.M. (2002). A comparative review of melanocytic neoplasms. *Veterinary Pathology* 39, 651-678.
- Tang A., Eller M.S., Hara M., Yaar M., Hirohashi S., Gilchrist B.A. (1994). E-cadherin is the major mediator of human melanocyte adhesion to keratinocytes in vitro. *Journal of Cell Science* 107, 983-992.
- Valentine B.A. (1995). Equine melanocytic tumors: a retrospective study of 53 horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 9, 291-297.
- van Roy F., Berx G. (2008). Review: the cell-cell adhesion molecule E-cadherin. *Cellular and Molecular Life Sciences* 65, 3756-3788.