

TINJAUAN PUSTAKA

Gambaran dan Pendekatan Klinis Terhadap Nevus Melanositik Atipikal

Nita Andrini

Bagian Ilmu Kesehatan Kulit Dan Kelamin, Fakultas Kedokteran
Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Email: nitaandrini@umsu.ac.id

Abstrak: Nevus melanositik atipikal atau disebut juga nevus displastik bukan hanya sebagai penanda, tetapi merupakan prekursor dari melanoma maligna. Oleh karena itu, lesi ini penting untuk dikenali secara klinis. Pertama kali dikenal sebagai gambaran lesi berpigmen dengan penilaian klinis melanoma dan terdapat riwayat keluarga. Tata nama yang berhubungan dengan lesi – lesi ini juga termasuk *B-K moles* (dikenal sebagai 2 kelompok yang awalnya katanya dimulai dari B dan K), *mole* multiple atipikal familial dan sindroma melanoma, sindrom *mole* atipikal, Clark's nevus, *mole* atipikal, dan nevus dengan gangguan bentuk (dengan derajat yang bervariasi dari melanositik atipia). Istilah nevus displastik (ND) lebih sering digunakan pada saat sekarang, baik pada diagnosis secara klinis ataupun histologis. Untuk menegakkan nevus melanositik atipikal dibutuhkan kumpulan dari gambaran klinis dan temuan dermoskopis. Namun, semakin besar jumlah abnormalitas klinis yang dijumpai, semakin besar kemungkinan lesi terbukti atipikal. Setiap lesi berpigmen yang mencurigakan dan setiap lesi yang terus-menerus dan secara signifikan berubah, harus dilakukan eksisi sempurna dengan batas sekitar 2 mm untuk pemeriksaan histopatologi untuk menyingkirkan dugaan melanoma.

Kata kunci: Melanoma, nevus displastik, nevus melanositik atipikal

Overview and Clinical Approach to Atypical Melanocytic Nevus

Abstract: *Atypical melanocytic nevus or also called dysplastic nevus is not only a marker, but a precursor of malignant melanoma. Therefore, these lesions are important to be recognized clinically. First known as a pigmented lesion with clinical assessment of melanoma and a family history. Nomenclature associated with these lesions also includes BK moles (known as 2 groups which were initially said to start from B and K), familial atypical multiple moles and melanoma syndromes, atypical mole syndrome, Clark's nevus, atypical mole, and nevus with impairment shape (with varying degrees of atypical melanocytes). The term dysplastic nevus (ND) is used more frequently at the present time, both at diagnosis clinically or histologically. To establish an atypical melanocytic nevus a collection of clinical features and dermoscopic findings is needed. However, the more clinical abnormalities encountered, the more likely the lesions being proven atypical. Any suspicious pigmented lesions and each lesion that was continuous and significantly changed, excision should be done perfectly with a limit of about 2 mm for histopathological examination to rule out melanoma.*

Keyword: *Atypical melanocytic nevus, dysplastic nevus, melanoma*

PENDAHULUAN

Nevus melanositik atipikal yang disebut juga dengan nevus displastik (ND), atau nevus Clark merupakan lesi melanositik yang didapat dan umum terjadi. Merupakan lesi berpigmen pada dewasa, prevalensi terutama pada pasien berusia dibawah 30 – 40 tahun; namun lesi ini dapat muncul pada orangtua dan anak prepubertas.⁴

Secara klinis ND merupakan lesi dinamik, dengan penurunan jumlah lesi yang terkait dengan meningkatnya usia.⁵ ND paling sering pada melanoma yang terkait dengan keluarga di Amerika Utara, Eropa, dan Australia. Mayoritas keturunan Eropa Utara (Inggris, Perancis, Belanda, Amerika Utara, Skotlandia, dan Swedia), keturunan Spanyol dan Italia.¹

Clark et al pertama sekali melaporkan berbagai variasi dari lesi melanositik ini, berkisar mulai dari kurang 10 sampai lebih dari 100, terutama pada daerah badan atas dan ekstremitas, dan bentuk warna dan ukurannya bervariasi (5-15 mm). Meskipun pada banyak artikel tentang ND, gambaran klinisnya masih belum jelas, dan penjelasan detail dari banyaknya gambaran dermoskopis belum dipublikasikan.⁶⁻⁸

ISI

Etiologi dari ND masih belum diketahui secara luas. Muncul pada pola penurunan keluarga, beberapa studi menunjukkan penurunan secara autosomal dominan. Perkembangan ND dikatakan didasari oleh integrasi genetik dan faktor lingkungan. Perubahan genetik pada ND dapat dibagi dalam: kehilangan alel, perubahan dalam gen supresor tumor (TSGs), perubahan dari proto-onkogen, instabilitas mikro satelit (MSI), perubahan dari ekspresi *mismatch repair proteins* (MRP), dan peningkatan aktivitas telomerase.^{1,9}

ND terjadi dalam pola familial; sebuah analisis terbatas yang terpisah menduga terdapatnya ciri transmisi autosomal dominan. Namun gen yang disangkakan *germ-line* belum diidentifikasi untuk ND. Pengujian mutasi *germ-line* untuk gen kandidat melanoma (misalnya, PTEN, BRAF, dan CDK4) tidak menunjukkan hubungan dengan ND. Polimorfisme *germ line* pada BRAF juga tidak berhubungan dengan nevus atau *freckles*. Selama keluarga memiliki mutasi *germ-line* CDKN2A, ND menjadi faktor risiko independen terjadinya melanoma. Sebelumnya, hubungan analisis dalam studi kembar menemukan bukti gen yang meningkatkan jumlah nevus di daerah

sekitar CDKN2A dan studi terkait genom terkini menduga hal ini dekat dengan MTAP. Terdapat kemungkinan bahwa ND, seperti melanoma, adalah kompleks, bersifat heterogen.^{1,10}

Analisis genetik sel pada ND menunjukkan aktivasi mutasi BRAF atau NRAS, serta delesi hemizygous p16 dan p53. Namun tidak ada mutasi somatik yang konsisten yang tercatat dapat menentukan ND.^{1,10}

Beberapa bukti menunjukkan bahwa paparan matahari atau sinar ultraviolet (UV) penting dalam etiologi ND. Pertama, lesinya terutama muncul pada daerah terpapar matahari, terutama pada daerah yang terpapar secara intermiten, tetapi ND dapat juga terjadi pada daerah yang tidak terpapar. Daerah yang paling sering terkena ND adalah pada trunkus, awalnya pada punggung. ND sedikit terjadi pada daerah tubuh yang tertutup seperti pada bokong.^{11,12}

Nevus dapat terjadi dimana saja pada permukaan kulit atau mukosa ras Kaukasian sebagaimana pada akril dan permukaan mukosa pada ras lainnya. Tidak ada gambaran tunggal yang menjadi diagnostik ND; kumpulan dari gambaran klinis dan temuan dermoskopis dibutuhkan untuk menegakkannya. Namun, semakin besar jumlah abnormalitas klinis yang

dijumpai, semakin besar kemungkinan lesi terbukti atipikal.^{2,3}

Gambaran morfologis yang sering dijumpai pada ND:²

- a. Asimetris: ND sering tidak simetris seperti gambaran di cermin. Semakin asimetris semakin menandakan tipikal.
- b. Ukuran: ND dapat berukuran berapa saja, tetapi umumnya diameter berkisar dari 3 – 15 mm. Terdapat korelasi positif yang umum diantara peningkatan ukuran dan semakin atipikal.
- c. Pinggir: ND pinggirnya sering ireguler dan batasnya tidak jelas, tetapi pinggir yang berlekuk atau bergerigi bukan merupakan tanda khas melanoma.
- d. Pewarnaan: ND seringnya memiliki banyak warna. Seringnya menunjukkan pigmentasi yang ireguler dengan dua atau tiga warna coklat, misalnya, kecoklatan, coklat, dan coklat gelap. Dapat juga memiliki daerah kulit berwarna pink, abu – abu, atau coklat kehitaman. Sebagai catatan, beberapa ND muncul dengan warna yang seragam dan gambaran yang eritematosa.

Daerah yang sering terlibat ND adalah trunkus dan *scalp*, sedikit pada daerah badan yang tertutup (payudara wanita dan daerah *bathing-trunk* pada pria).

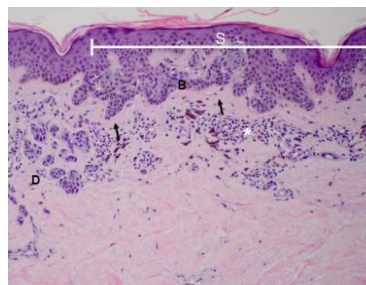
Jumlahnya bervariasi dari satu atau dua sampai ratusan. Jika dijumpai beberapa lesi yang besar, hal ini harus menjadi perhatian, dan meskipun nevus tersebut memiliki beberapa variasi, pasien sering memiliki tanda nevus, secara klinis dan histologis. Pola yang lokalisata seperti jalur linier ataupun berkelompok dapat juga dijumpai pada pasien dengan nevus yang banyak.^{1,13}



Gambar 1. Gambaran klinis nevus melanositik atipikal¹⁴

Nevus melanositik atipikal dapat berupa *compound* atau *junctional*, dan diagnosis histologis membutuhkan kombinasi gangguan arsitektural dan sitologi melanositik atipikal acak. Gangguan arsitektural berupa asimetris, fibroplasia subepidermal, dan pola *rete ridge* yang terdistorsi dengan menjembatani antara *rete ridge* yang berdekatan. Lesi *compound* memiliki perpanjangan dari komponen *junctional* diluar kumpulan melanosit dermis, yang disebut *shouldering*. Respon *host* dengan

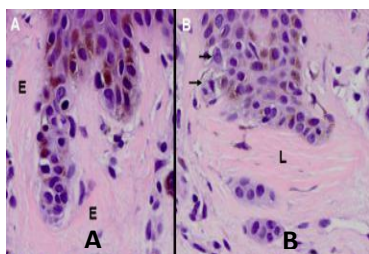
infiltrat limfositik dermis yang bervariasi seringnya merupakan komponen ND.¹⁵



Gambar 2. Nevus melanositik *compound* dengan kelainan arsitektural dan *shouldering* (S), atau perpanjangan dari komponen *junctional* diluar melanosit dermis berkumpul (D). *Rete ridge* bentuknya irregular dan terdistorsi dengan jembatan (B) dan fibrosis eosinofilik (panah). Infiltrat limfositik yang tersebar sering dijumpai (*).¹⁵

Melanositik atipikal dikenal sebagai sel tunggal dan sebagai sekumpulan yang berbentuk iregular sepanjang *dermal-epidermal junction* dan pada ujung dari *rete ridge*. Fibroplasia subepidermal dapat mengelilingi *rete ridge* (konsentris dari fibrosis eosinofilik) atau berbatasan dengan ujung *rete ridge* sebagai tumpukan serat kolagen (fibrosis lamellar). Atipikal nukleus melanosit yang acak ditandai dengan pleomorfisme, anisokromatisme, serta variasi dalam ukuran, bentuk, dan intensitas pewarnaan. Derajat keparahan ND dibagi atas ringan, sedang dan berat berdasarkan tingkatan sitologi atipikal dari

melanosit yang awalnya dinilai di taut dermal-epidermal.¹⁶



Gambar 3. Dua gambaran histologis dari ND termasuk: (A) konsentris fibrosis eosinofilik (E), dimana fibrosis mengelilingi *rete ridge*; dan (B) fibroplasia lamellar (L), dimana fibrosis berbatasan dengan ujung *rete ridge* sebagai tumpukan serat kolagen. Kumpulan melanosit pada taut dermal-epidermal menunjukkan sitologi atipikal acak (panah).¹⁶

Sitologi atipikal acak yang ringan ditentukan sebagai lesi dengan inti yang berbentuk oval-elips, yang lebih kecil dari keratinosit basal, dengan inti yang hiperkromatik, tanpa dijumpai atau dijumpainya nukleolus yang kecil.¹⁷

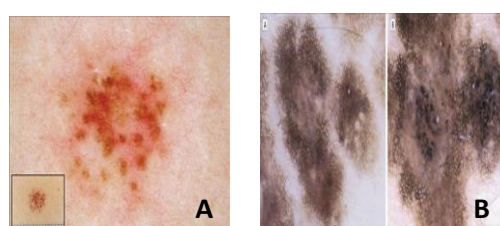
Sitologi atipikal sedang ditentukan sebagai inti melanosit yang besarnya sama dengan keratinosit basal (1-2 kali ukuran inti keratinosit basal), hiperkromatik, bentuk elips atau jajaran genjang, dengan inti kecil yang tampak pada tengah nukleus.¹⁷

Sitologi atipikal berat ditentukan berdasarkan melanosit yang melebar,

berbentuk spindle dan epiteloid dengan nukleus melanosit yang hiperkromatik, biasanya lebih besar dari keratinosit basal (2 kali atau lebih besar dari inti keratinosit basal), dengan nucleolus yang berbeda.¹⁷

Pada gambaran dermoskopis pola pigmentasi ND seringkali terganggu oleh bercak kecoklatan yang letaknya tidak beraturan. Bentuk ND biasanya irregular, asimetris, dan warnanya bervariasi, serta berbatas tegas sampai terkadang tidak jelas batasnya.¹⁸

Untuk membedakan gambaran dermoskopis ND dengan melanoma dibutuhkan interpretasi oleh seorang ahli, dan terkadang interpretasi tersebut bisa tidak tepat. ND memiliki pola distribusi pigmen yang tidak teratur, tetapi hal ini bukan merupakan gambaran spesifik melanoma. Namun, bisa sangat sulit atau tidak mungkin untuk membedakan



melanoma dari nevus melanositik atipikal.¹⁹

Gambar 4. Gambaran dermoskopis ND. (A) ND dengan bercak kecoklatan multiple dengan dasar eritematosa. (B) Pola jaringan yang difusa dan *patchy*¹⁸

Berdasarkan studi terhadap 829 ND pada 23 pasien ND di Amerika didapatkan klasifikasi ND berdasarkan gambaran dermoskopis terdiri atas 26,7% reticular, 20,1% reticular-homogen, 17,9% globular-homogen, 13,5% reticular-globular, 10,7% homogeny, 10,1% globular, dan 1% tidak terklasifikasi.²⁰

ND terutama didiagnosis banding dengan:¹

1. Nevus umum yang didapat
2. Nevus kongenital atau tipe kongenital
3. Dermatofibroma
4. Keratosis seboroik

Dan yang dapat dipertimbangkan sebagai diagnosis banding ND adalah:

1. Nevus kombinasi
2. Nevus Spitz/varian Spitz
3. *Pigmented spindle cell nevus*
4. Nevus biru
5. Keratosis aktinik berpigmentasi

DISKUSI

Yang pertama sekali harus dilakukan dokter adalah jangan melakukan hal yang membahayakan. Pendekatan seperti ini sangat erat dengan pasien ND, untuk menghindari prosedur yang terlalu agresif, operasi dan melakukan *follow up*. Pengobatan bergantung pada apakah pasien memiliki satu atau beberapa nevus atau apakah terdapat riwayat melanoma, serta apakah dalam silsilah keluarga

terdapat ND dan/atau melanoma. Risiko melanoma kemungkinan dapat meningkatkan progresifitas peningkatan jumlah lesi pada ND, dan kejadian personal atau familial dari nevus atipikal atau melanoma.²

Terlepas dari kelompok risiko, setiap lesi berpigmen yang mencurigakan dan setiap lesi yang terus-menerus dan secara signifikan berubah, harus dilakukan eksisi sempurna dengan batas sekitar 2 mm untuk pemeriksaan histopatologi. Beberapa penulis telah menganjurkan eksisi *shaving* dalam (*sucerization*) untuk lesi superfisial, dengan membuang dasar lesi. Harus diingat bahwa nevus baru akan terus berkembang dan nevus dapat membesar dan berubah seiring waktu, terutama pada usia muda. Kita harus dapat menilai hal ini sebagai evolusi normal dari nevus, dan jangan terlalu agresif untuk membuang nevus. Hal yang dapat dilakukan adalah untuk menindak lanjuti pasien adalah dengan melakukan pemeriksaan kulit seluruh tubuh secara regular, ditambah dengan melakukan pemeriksaan dermoskopi, fotografi, dan/atau dermoskopi digital. Frekuensi untuk pemeriksaan tindak lanjut sesuai dengan masing-masing orang dan berdasarkan faktor risiko, jumlah, dan klinis atipia

nevus, stabilitas nevus, dan riwayat pribadi dan keluarga terhadap melanoma.²

KESIMPULAN

Nevus melanositik atipikal etiologinya belum jelas, namun dikatakan mengikuti pola familial secara autosomal dominan dan dipengaruhi juga oleh faktor lingkungan. Tidak ada gambaran tunggal yang menjadi diagnosis ND namun dapat dideskripsikan berdasarkan morfologinya. ND sering melibatkan daerah trunkus dan *scalp*, sedikit pada daerah badan yang tertutup (payudara wanita dan daerah *bathing-trunk* pada pria). Derajat keparahan ND dibagi atas ringan, sedang dan berat berdasarkan tingkatan sitologi atipikal dari melanosit yang awalnya dinilai di taut dermal-epidermal. Pengobatan bergantung pada apakah pasien memiliki satu atau beberapa nevus atau apakah terdapat riwayat melanoma, serta apakah dalam silsilah keluarga terdapat ND dan/atau melanoma, dimana risiko melanoma dapat meningkatkan progresifitas peningkatan jumlah lesi pada ND.

UCAPAN TERIMA KASIH

Saya ucapkan terima kasih kepada Dekan serta Kepala Progran Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran

Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara yang telah mendukung saya dalam penulisan tinjauan pustaka ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Grichnik JM, Rhodes AR, Sober AJ. Benign Neoplasias and Hyperplasias of Melanocytes. Dalam : Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. Editor: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, Ed. 8, New York, McGraw-Hill, 2012.
2. Rabinovitz HS, Barnhill RL. Benign Melanocytic Neoplasms. Dalam: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Editor: Dermatology, Ed. 3, Elsevier, 2012.
3. Shah J, Feintisch AM, Granick MS. Congenital Melanocytic Nevi. Eplasty: New Jersey Medical School. New Jersey, 2016. 16:ic4
4. Lewandrowski CC. Risk factors for the development of melanoma. Diunduh dari: <https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-the-development-of-melanoma#H1907897> . Update terakhir tanggal 16 Januari 2019.
5. McCalmont T. Melanocytic Nevi. Diunduh dari:

- <http://emedicine.medscape.com/article/1058445-overview>
6. Friedman RJ, Heilman ED, Rigel DS, et al. The dysplastic nevus. *Clinical Dermatology*. 2009;27(1):103-15
 7. Velderbran M. Atypical Mole (Clark Nevus or Dysplastic Nevus) Clinical Presentation. Diunduh dari: <https://emedicine.medscape.com/article/1056283-clinical> Update terakhir tanggal 4 April 2017
 8. Elghblawi E. The Dysplastic Nevus, the True Myth. *ARC Journal of Dermatology*. Australia, (1)11-12, 2016
 9. Curry JL, Prieto VG, Torres-Cabala CA. Pathology of Displastic (Atypical) Melanocytic Nevi. Diunduh dari: <http://emedicine.medscape.com/article/1960604-overview>. Update terakhir tanggal 2 Juni 2011.
 10. Lin J et al. Polyclonality of BRAF mutations in acquired melanocytic nevi. *J Natl Cancer Inst* 101:1423, 2009
 11. Harrison SL, MacLennan R, Buettner PG. Sun exposure and the incidence of melanocytic nevi in young Australian children. *American Association for Cancer Research*. Australia, 2008
 12. Carrera C, Puig-Butille JA, Aguilera P, et al. Impact of Sunscreens on preventing UVR Induced Effects in Nevi. *JAMA Dermatology*. 2013; 149(7):803-813
 13. Russak JE, Rigel DS. Melanoma and Pigmented Lesions. Dalam: *Melanoma and Pigmented Lesions; Dermatologic Clinics*. Editor: Thiers BH. Elsevier Saunders, Vol. 30, 2012.
 14. Ngan V. Atypical Melanocytic Nevus. Diunduh dari: <https://www.dermnetnz.org/topics/atypical-melanocytic-naevus/>
 15. Elder DE. Precursor to melanoma and their mimics: Nevi of special sites. *Modern Pathol*. 19:54,2006.
 16. Barnhill RL: Melanocytic nevi and tumor progression: Perspectives concerning histomorphology, melanoma risk, and molecular genetics. *Dermatology*. 187:86, 1993
 17. Cesinaro AM. Clinico-pathological impact of fibroplasia in melanocytic nevi: a critical revision of 209 cases. *APMIS*. 2012. 120(8):658-65
 18. Hale C. Skin Melanocytic Tumor Nevi. Diunduh dari: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/skintumormelanocyticdysplasticnev>

- us.html . *Update* terakhir tanggal 21 Februari 2017.
19. Wang SQ, Kopf AW, Koenig K, Polsky D, Nudel K, Bart RS. Detection of melanomas in patients followed up with total cutaneous examinations, total cutaneous photography, and dermoscopy. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Jan;50(1):15-20
 20. Hofmann-Wellenhof R, Blum A, Wolf IH, Zalaudek I, Piccolo D, Kerl H, Garbe C, Soyer HP. Dermoscopic classification of Clark's nevi (atypical melanocytic nevi). *Clin Dermatol.* 2002 May-Jun;20(3):255-8