

Halo Nevo *Spilus**

*Halo Nevus Spilus**

Flávio Barbosa Luz¹Beatriz França da Mata²Mayra Carrijo Rochoael³

Resumo: Os autores descrevem o caso de paciente de 15 anos que apresenta um componente junctonal de seu nevo spilus envolto por halo acrômico na coxa direita. O mecanismo imunológico constante no fenômeno halo e a resposta imune ao melanoma estão intimamente relacionados. Aparentemente, o fenômeno halo representa uma reação imunológica mediada por células contra um antígeno desconhecido presente nas lesões melanocíticas. Há também presença de anticorpos nessa reação.

Palavras-chave: imunidade; melanoma; nevo pigmentado.

Summary: A patient with a junctional component from a nevus spilus surrounded by an achromic halo on the right thigh is reported. The link between the immune response to melanoma and the mechanism responsible for halo nevus is closely related. There is evidence that the halo phenomenon results from a mediated cell immunologic reaction against an unknown antigen present in melanocytic lesions. Antibodies are also found in these lesions.

Key words: immunity; melanoma; nevus, pigmented.

INTRODUÇÃO

O halo nevo é fenômeno relativamente comum, que ocorre sobretudo em adolescentes, em especial no dorso, e pode ser múltiplo. Sua evolução é característica: um nevo melanocítico preexistente é circundado por halo despigmentado que gradualmente desaparece com o nevo. Na tabela 1 observa-se essa progressão do ponto de vista histopatológico. Frank e Cohen¹ relataram que pelo menos 50% dos halos nevos desaparecem espontaneamente. As áreas de despigmentação podem permanecer por meses ou anos, bem como repigmentar totalmente.^{2,3}

A malignização das lesões do nevo *spilus* é conhecida. Foram encontrados descritos na literatura 15 casos de melanoma oriundos de lesões dessa natureza.⁴⁻¹⁸

O nevo *spilus* é um tipo especial de nevo melanocítico congênito. Alguns autores crêem que nevos melanocíticos pequenos apresentam risco aumentado de evolução

INTRODUCTION

Halo nevus is a relatively common phenomenon that occurs mainly in adolescents, especially in the back and can be multiple. Its clinical course is characteristic: a preexisting melanocytic nevus is surrounded by a depigmented halo that gradually disappears with the nevus. Table 1 shows this progression from the histopathological standpoint. Frank and Cohen¹ reported that at least 50% of the halo nevi disappear spontaneously. However, areas of depigmentation can persist for months and even years or become totally repigmented.^{2,3}

The malignant potential of nevus spilus lesions has been recognized. Fifteen cases were found in the literature of melanoma originating from this type of lesion.⁴⁻¹⁸

Nevus spilus is a special type of congenital melanocytic nevus. Some authors believe that small melanocytic nevi present an increased risk of coursing to melanoma.

Recebido em 07.01.2002. / Received in January, 07th of 2002.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 05.10.2002. / Approved by the Consultive Council and accepted for publication in October, 05th of 2002.

* Trabalho realizado nos serviços de Dermatologia e Anatomia Patológica da Universidade Federal Fluminense-UFF. / Work done at "the services of Dermatology and Pathologic Anatomy, Fluminense Federal University – UFF"

¹ Sócio Efetivo SBD/ SBDC; Mestre em Dermatologia - UFF; Doutor em Dermatologia - UFRJ; Responsável pela Disciplina de Dermatologia Cirúrgica e Oncologia Cutânea - PGRJ/IPGMCC. / Effective Member SBD/SBDC; M.Sc. in Dermatology – UFF; Ph.D. in Dermatology – UFRJ; Responsible for the Department of Surgical Dermatology and Cutaneous Oncology – PGRJ/IPGMCC.

² Especialista em Dermatologia pela UFF / Dermatology Specialist – UFF

³ Sócia Colaboradora SBD; Professora Adjunta do Departamento de Patologia da UFF; Doutora em Anatomia Patológica - UFF; Pós-Doutorado em Dermatologia - A. B. Ackermann - Institute for Dermatopathology - Thomas Jefferson University / Collaborating Member of the SBD; Adjunct Professor, Department of Pathology – UFF; Ph.D. in Pathologic Anatomy – UFF; Post-Doctorate in Dermatology – A. B. Ackermann – Institute of Dermatopathology – Thomas Jefferson University

©2004 by Anais Brasileiros de Dermatologia

An Bras Dermatol, Rio de Janeiro, 79(3):323-327, maio/jun. 2004.

Tabela 1: Estágios para regressão de um halo nevo / *Table 1: Stages in the regression of a halo nevus*

Estágio I ou pré-regressão <i>Stage I or pre-regression</i>	o nevo é envolto por número moderado de células T, B e macrófagos. <i>the nevus is surrounded by a moderate quantity of T and B cells and macrophages.</i>
Estágio II ou regressão precoce <i>Stage II or precocious regression</i>	grande número de linfócitos T estão em contato com sítio de ligação de células névicas. <i>a great number of T lymphocytes are in contact with the site at which the nevoid cells are binded.</i>
Estágio III ou regressão tardia <i>Stage III or tardive regression</i>	aumento do número de linfócitos T, macrófagos e células de Langerhans. <i>an increase in the number of T lymphocytes, macrophages and Langerhan's cells.</i>
Estágio IV ou regressão completa <i>Stage IV or complete regression</i>	ausência de células névicas e poucos linfócitos T. Macrófagos contendo células névicas. <i>absence of nevoid cells and few T lymphocytes. Macrophages containing nevoid cells.</i>

adaptado de Zeff et al.²¹

para melanoma. Tal risco de malignização aumenta após a puberdade. Estima-se entre 0,8 e 4,9% a probabilidade cumulativa em pacientes com mais de 60 anos.^{19,20}

RELATO DE CASO

Adolescente de 15 anos, parda, estudante, solteira apresentando desde a infância uma mácula hipercrômica de limites precisos, porém irregulares, localizada na face posterior da coxa direita (Figura 1). Um exame mais minucioso evidenciou máculas puntiformes enegrecidas na superfície da lesão. Há seis meses notou o surgimento de uma mácula acrômica numular de limites bem definidos no interior da lesão. O exame histopatológico mostrou tratar-se de uma reação tipo nevo halo de Sutton sobre um nevo juncional envolto por lentigo simples.

DISCUSSÃO

A reação tipo halo nevo é caracterizada clinicamente pelo surgimento de mácula acrômica em torno de lesão melanocítica tumoral, assemelhando-se a uma mancha de vitiligo. Do ponto de vista histopatológico, essa reação é formada por infiltrado mononuclear ao redor de células névicas, as quais vão sendo progressivamente destruídas.

Em 1952, Ito e Hamada¹⁹ descreveram o nevo *spilus* como uma mácula castanho-clara de limites nítidos e irregulares com pontos enegrecidos em seu interior. Histopatologicamente, a área castanho-clara corresponde a um lentigo simples, e os pontos mais escuros a nevos juncionais ou compostos. O nevo *spilus* é uma lesão melanocítica congênita. A lesão costuma surgir no primeiro ano de vida, e os pontos mais escuros entre os seis e os 39 anos de idade.

Nessa reação vitiligóide tipo halo nevo de Sutton sobre uma lesão de nevo *spilus* não há sinais histológicos de atipia. Tal achado pode representar tanto uma resposta eficaz contra um melanoma bem inicial quanto um forte argumento contra a hipótese de esse tipo de resposta signi-

The risk of becoming malignant increases after puberty, the cumulative probability in patients aged over 60 years is considered to be between 0.8 and 4.9%.^{19,20}

CASE REPORT

Adolescent 15 years old, mixed race, student and single, presenting from infancy a hyperchromic stain with precise though irregular margins, located in the subsequent face of the right thigh (Figure 1). A more meticulous exam revealed punctiform and blackened stains in the surface of the lesion. Six months previously she had noticed the appearance of an achromic nummular stain with very well defined edges within the lesion. Histopathological exam demonstrated that this was a Sutton's halo nevus type lesion in a junction nevus surrounded by lentigo simplex.

DISCUSSION

Halo nevus type lesion is clinically characterized by the appearance of a nonpigmented patch bordering a melanocytic tumoral lesion, resembling a vitiligo stain. From the histopathological point of view, this lesion is formed by a mononuclear infiltrate around nevoid cells, which are progressively destroyed.

In 1952, Ito and Hamada¹⁹ described nevus spilus as a light-chestnut patch with precise but irregular edges and with blackened spots inside. Histopathologic exam shows that the light-chestnut area corresponds to a lentigo simplex and the darker points to junctional or compound nevi. Nevus spilus is a congenital melanocytic lesion. The lesion tends to appear within the first year of life and the darker points between six and 39 years of age.

In such a Sutton's nevus type vitiliginous lesion within a nevus spilus lesion there are no histological signs of atypia. Such a finding could represent both an effective response against a very initial melanoma and a strong argument against the hypothesis that this type of response means a defense mechanism against a malignant process.

Figura 1:
Fenômeno halo
ocorrendo sobre o
componente juncional
de um nevo *spilus*



Figure 1:
Halo phenomenon
occurring on the
junctional component
of a nevus *spilus*

ficar um mecanismo de defesa contra um processo de malignização.

A presença de mecanismos imunológicos na patogênese do halo nevo pode ser evidenciada por dois fatores: infiltrado celular mononuclear envolvendo progressivamente as células névicas em degeneração e a presença de anticorpos direcionados aos antígenos que reagem com células névicas e melanócitos *in vitro*.²¹

A imunidade mediada por células T no desenvolvimento do halo nevo pode ser comprovada por estudos imuno-histoquímicos, os quais revelam que a maioria dos linfócitos do infiltrado é derivada da linhagem linfóide T, estimando que, em sua maior parte, sejam células T CD8+.²²

As células *natural killer* foram encontradas em pequenas quantidades, e linfocinas por elas ativadas não têm muita influência na citotoxicidade dos melanócitos no vitiligo,²³ permitindo supor que as mesmas não estejam envolvidas em reações imunes que levam à despigmentação.

Embora nenhuma demonstração direta de morte dos melanócitos pelas células efetoras presentes no halo tenha sido observada, a abundância de células apresentadoras de antígeno no nevo em regressão e a presença de linfócitos T no local de despigmentação sugerem a participação dessas células no fenômeno halo. Dentro desta última população de células, as evidências apontam para envolvimento de células T CD8+ como importantes agentes destruidores de nevos melanocíticos. Possíveis fatores deflagradores da migração e ativação de linfócitos em nevos aparentemente sem alterações permanecem inexplicados.²¹ Mooney *et al.*,²⁴ estudando 142 halos nevos, observaram que o fenômeno de despigmentação ocorre numa variedade de tipos de nevos histologicamente atípicos. Esse estudo demonstra que pode haver um amplo espectro de atipia entre os halos nevos, sendo que naqueles com intensa atipia pode ser difícil sua diferenciação do raro fenômeno halo do melanoma maligno.

O estudo do fenômeno halo no melanoma é de fundamental importância para o entendimento de sua regressão, bem como daquela do halo nevo. Copeman e Eliot²⁵ evidenciaram a presença de anticorpos contra componentes citoplasmáticos de células de melanoma em pacientes com halo nevo em involução. Eles concluíram que anticorpos circulantes contribuem para a ocorrência do halo nevo e que tal fato sugere que a reação vitiligóide possa significar uma rejeição do organismo a um melanoma inicial que esteja se

The presence of immunological mechanisms in the pathogenesis of halo nevus can be demonstrated by two factors: mononuclear cell infiltrate progressively involving the nevoid cells in dege-

neration and the presence of antibodies directed to the antigens that react *in vitro* with nevoid and melanocytic cells.²¹

The immunity mediated by T cells in the development of halo nevus can be demonstrated by immunohistochemical studies, which reveal that the majority of the lymphocytes of the infiltrate are derived from the T lymphoid lineage and it is estimated that the largest part of which, are CD8+ T cells.²²

Natural killer cells were found in small amounts and the lymphokines they activate have little influence in the cytotoxicity of the melanocytes in vitiligo,²³ enabling the supposition that the same are not involved in the immune reactions that lead to the depigmentation.

Although no direct demonstration of death of the melanocytes due to the effector cells present in the halo has been observed, the abundance of antigen presenter cells within the nevus in regression and the presence of T lymphocytes in the site of the depigmentation suggest the participation of these cells in the halo phenomenon. Within the latter population of cells, evidence points to the involvement of CD8+ T cells as important destructive agents of melanocytic nevi. Possible factors unchaining the migration and activation of lymphocytes in nevi apparently without alterations have yet to be clarified.²¹ Mooney *et al.*,²⁴ studying 142 halo nevi, observed that the depigmentation phenomenon occurs in a variety of types of histologically atypical nevi. This study demonstrates that there can be a broad spectrum of atypia among the halo nevi and in those with intense atypia it can be difficult to differentiate them from the rare phenomenon of malignant halo melanoma.

Research into the halo phenomenon in melanoma is of fundamental importance for the understanding of its regression, as well as that of halo nevus. Copeman and Eliot²⁵ demonstrated the presence of antibodies against cytoplasmic components of melanoma cells in patients with halo nevus in involution. They concluded that circulating antibodies contribute to the occurrence of halo nevus and that this fact suggests the vitiligous reaction could signify a rejection of the organism to an initial melanoma that is growing in a nevoid lesion. Grispan *et al.*²⁶ have also sug-

desenvolvendo sobre uma lesão névica. Grispan *et al.*²⁶ também sugerem que esse fenômeno ocorra sobre lesões displásicas de nevos *spilus*.

A tirosinase é um auto-antígeno em potencial envolvido na resposta contra melanócitos no vitiligo auto-imune²⁷ e células malignas do melanoma.²⁸ Outro estudo comprova que em ambas as doenças ocorre produção de anticorpos devida aos antígenos comuns aos melanócitos e melanoma.²⁹ Como bem conhecido na prática clínica, anticorpos direcionados contra o melanoma são citotóxicos também para melanócitos normais, podendo desencadear lesões de vitiligo em pacientes com melanoma.

Apesar de existir relação entre a despigmentação do halo nevo e a produção de anticorpos contra células névicas, a regressão do nevo não ocorre simultaneamente com o surgimento de anticorpos circulantes reagentes contra o citoplasma das células do melanoma. Krebs *et al.*³⁰ sugeriram que a citotoxicidade imunologicamente mediada destruiria células névicas que, por sua vez, produziriam anticorpos. A lesão da célula alvo por linfócitos T citotóxicos parece ser o evento primário na formação do halo nevo.

Após estudar 46 casos de nevos halo e melanomas em regressão, baseando-se em aspectos imuno e histopatológicos, Campos³¹ concluiu que o fenômeno halo aparenta ser determinado por antígenos que não especificam o tipo nem o caráter benigno ou maligno das lesões, uma vez que o halo nevo, o melanoma e os melanócitos normais compartilham alguns dos alvos moleculares responsáveis pelo fenômeno de regressão.

Os autores relatam o caso de uma paciente com nevo *spilus* no qual foi observado fenômeno halo clínica e histopatologicamente. A possibilidade de reação auto-imune contra células atípicas ou mesmo típicas presentes nessas lesões, à semelhança do que ocorre no melanoma, tem sido apresentada por alguns autores, embora sua causa permaneça inexplicada. □

gested that this phenomenon occurs against dysplastic lesions of nevus spilus.

Tyrosinase is an auto-antigen in potential involved in the response against melanocytes in the auto-immune vitiligo²⁷ and malignant melanoma cells.²⁸ Another study has demonstrated that in both diseases there is a production of antibodies due to the antigens common to both the melanocytes and melanoma.²⁹ As is well known in clinical practice, antibodies directed against the melanoma are also cytotoxic to normal melanocytes and can unchain vitiligo lesions in patients with melanoma.

Although there is a relationship between depigmentation of the halo nevus and production of antibodies against nevoid cells, regression of the nevus does not occur simultaneously with the appearance of circulating reactive antibodies against the cytoplasm of the melanoma cells. Krebs et al.³⁰ have suggested that the immunologically mediated cytotoxicity could destroy nevoid cells that, in turn, would produce antibodies. Lesion of the cell targeted by cytotoxic T lymphocytes appears to be the primary event in the formation of the halo nevus.

After studying 46 cases of halo nevus and melanomas in regression, based on immune and histopathological aspects, Campos³¹ concluded that the halo phenomenon appears to be determined by antigens that do not specify the type nor benign or malignant character of the lesions, since the halo nevus, melanoma and normal melanocytes share some of the molecular targets responsible for the regression phenomenon.

The authors report the case of a patient with nevus spilus in which the clinical and histopathological halo phenomenon was observed. The possibility of an auto-immune reaction against atypical or even typical cells present in these lesions together with the similarity to that which occurs in the melanoma, has been presented by some authors, although its cause continues to be unexplained. □

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Frank SB, Cohen HJ. The halo nevus. *Arch Dermatol* 1964;89:367.
2. Rhodes AR. Neoplasms: benign neoplasias, hyperlasias and dysplasias of melanocytes. In: Fitzpatrick TB, Eisen az, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF, EDS. *Dermatology in general medicine: textbook and atlas*. New York: McGraw-Hil Book Company, 1987:915.
3. Wayte DM, Heelwig EB. Halo nevi. *Cancer* 1968;22:69
4. Rhodes AR, Mihm MC Jr. Origin of cutaneous melanoma in a congenital dysplastic nevus spilus. *Arch Dermatol* 1990;126:500-5.
5. Casanova D, Bardot J, Aubert JP, Andrac L, Magalon G. Management of nevi Spilus. *Pediatr Dermatol* 1996;13:233-8.
6. Vion B, Belaich S, Grossin M et al. Les aspects evolutifs du naevus sur naevus: revue de la litterature a propos de 7 observations. *Ann Derm Venereol* 1985;112:813-9.
7. Kopf AW, Levine LL, Rigel DS et al. Congenital nevus-like nevi, nevi spili, and café-au-lait spots in patients with malignant melanoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1985;275-80.
8. Brufau C, Moran M, Armijo M. Naevus sur naevus. A propos de 7 observations, trois associees a d'autres dysplasies et une a un melanome malin invasif. *Ann Derm Venereol* 1986;113:409-18.
9. Wagner RF, Cotel WI. In situ malignant melanoma arising in a speckled lentiginous nevus. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:125-6.
10. Stern JB, Haupt HM, Aaronson CM. Malignant melanoma in a speckled zosteriform lentiginous nevus. *Int J Dermatol* 1990;29: 583-4.
11. Rutten A, Goos M. Nevus spilus with malignant melanoma in a patient with neurofibromatosis. *Arch Dermatol* 1990;126:539-40.
12. Bolognia JL. Fatal melanoma arising in a zosteriform speckled lentiginous veus. *Arch Dermatol* 1991;127:1240-1.
13. Breuillard F, Duthoit DP. Melanome malin *in situ* sur naevus spilus. *Ver Eur Dermatol* 1991;3:476-8.
14. Guillot B, Bessis D, Barneon G et al. Malignant melanoma occurring on a "naevus on naevus". *Br J Dermatol* 1991;124:610-11.
15. Kurban RS, Preffer FL, Sober AJ et al. Occurrence of melanoma in "dysplastic" nevus *spilus*: report of case and analysis by flow cytometry. *J Cutan Pathol* 1992;19:423-8.
16. Vazquez-Doval J, Sola MA, Contreras-Mejuto F *et al*. Malignant melanoma developing in a speckled lentiginous nevus. *Int J Dermatol* 1985;34:637-8.
17. Breilkopf C, Ernst K, Hundeiker M. Neoplasms in nevus *spilus*. *Hautarzt* 1996;47:759-62.
18. Krahn G, Thoma E, Peter RU. Two superficially spreading malignant melanomas on nevus *spilus*. *Hautarzt* 1992;43:32-4.
19. Ito M, Hamaada Y. Nevus *spilus* en nappe. *Tohoku J Exp Med* 1952;55:44-8.
20. Cohen LM, Bennion SD, Johnson TW, Golitz LE. Hypermelanotic nevus: clinical, histopathologic, and ultrastructural features in 316 cases. *Am J dermatol* 1997;19(1):23-30.
21. Zeff RA, Freitag A, GrincM, Grant-Kels JM. The immune response in halo nevi. *J Am acad Dermatol* 1997;37(4):620-4.
22. Akasu R, Fron L, Kahn HJ. Characterization of the mononuclear infiltrate involved in regression of halo nevi. *J Cutan Patholl* 1994;21:302-11.
23. Durham-Pierre DG, Walters CS, Halder RM et al. Natural killer cell and lymphokine-activated killer cell activity against melanocytes in vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:26-30.
24. Mooney MA, Barr RJ, Buxton MG. Halo nevus or halo phenomenon? A study of 142 cases. *J Cutan Pathol* 1995;22:342-8.
25. Copeman PWM, Elliot PG. Melanoma cytoplasmic humoral antibody test. *Br J Dermatol* 1976;94:565.
26. Grispan D et al. Melanoma on dysplastic nevus *spilus*. *Int J Dermatol* 1997;36:499-502.
27. Song YH, Connor E, Li Y et al. The role of tyrosinase in autoimmune vitiligo. *Lancet* 1994;344:1049-52.
28. Merimsky O, Baharav E, Schoenfeld Y *et al*. Anti-tyrosinase antibodies in malignant melanoma. *Cancer Immunol Immunother* 1996; 42:297-302.
29. Cui J, Bystryn J-C. Melanoma and vitiligo are associated with antibody responses to similar antigens on pigment cells. *Arch Dermatol* 1995;121:314-8.
30. Krebs JÁ, Roenigk HH, Deodhar SD et al. Halo nevus: Competent surveillance of potential melanoma? *Cleve Clin Q* 1976;43:11-5.
31. Campos MGSC. Nevo halo e melanoma em regressão – uma avaliação da imunorreatividade com os marcadores HMB-45, Melan A e tirosinase. Tese de Doutorado. Rio de Janeiro: Rio de Janeiro, 2000.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: / MAILING ADDRESS:

Flávio Barbosa Luz

**Rua Desembargador Izidro, 28 / 606 - Tijuca
20521-160 Rio de Janeiro RJ**

Tel.: (21) 2298-2013 / 2570-5841

E-mail flavioluz@dermatologista.net