



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA
HOSPITAL CIVIL DE CULIACÁN
CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA EN CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS

**“CORRELACIÓN CLÍNICA E HISTOPATOLÓGICA DE NEVOS MELANOCÍTICOS
DISPLÁSICOS”**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN DERMATOLOGÍA

PRESENTA:
ANDREA BARRAGÁN SÁNCHEZ

DIRECTORES DE TESIS:

DRA. EDNA AZUCENA GAXIOLA ÁLVAREZ
DERMATÓLOGA Y DERMATOPATÓLOGA

DR. FELIPE PERAZA GARAY

DR. EDGAR DEHESA LÓPEZ

CULIACÁN SINALOA, FEBRERO 2020.

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN DEL CÓMITE DIRECTIVO DE TESIS

Los presentes hemos revisado el trabajo del médico residente de cuarto año Andrea Barragán Sánchez y lo encuentran adecuado para continuar su proceso de titulación para obtener su grado médico especialista en Dermatología.

DR. CARLOS FERNANDO CORONA SAPIEN

DIRECTOR

CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA EN CIENCIAS DE LA SALUD

DRA. ERIKA MARÍA CELIS AGUILAR

SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA

HOSPITAL CIVIL DE CULIACÁN

CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA EN CIENCIAS DE LA SALUD

DR. EDGAR DEHESA LÓPEZ
SUDDIRECTOR DE INVESTIGACIÓN
HOSPITAL CIVIL DE CULIACÁN
CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA EN CIENCIAS DE LA SALUD

DRA. EDNA AZUCENA GAXIOLA ÁLVAREZ
DIRECTOR DE TESIS
HOSPITAL CIVIL DE CULIACÁN
CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA EN CIENCIAS DE LA SALUD

DR. FELIPE PERAZA GARAY
CODIRECTOR DE TESIS
CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA EN CIENCIAS DE LA SALUD

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer a Dios por darme la vida, por guiarme a lo largo del camino, ser el apoyo y fortaleza en aquellos momentos de dificultad y de debilidad. Gracias a mis padres Manuel y Carmen por apoyarme en todo momento y ser ejemplo de fortaleza y perseverancia y confiar en mí en todo momento, por sus consejos, valores y principios que me han inculcado. Gracias a mis hermanos por ser mis compañeros de vida y apoyarme en cada etapa, y gracias a mi novio por su compañía en toda esta etapa, por compartir los momentos difíciles y apoyarme siempre.

Gracias a la universidad Autónoma de Sinaloa, al Hospital Civil de Culiacán y al Centro de investigación y Docencia en Ciencias de la Salud por todo el conocimiento y apoyo brindado para llevar a cabo este trabajo.

Gracias al Servicio de Dermatología, a la Dra. Edna Gaxiola por su paciencia, apoyo y tiempo brindado para la realización de esta tesis, Al Dr. Muñoz por ser un gran ejemplo para nosotros y darnos la oportunidad de terminar esta etapa para ser al fin Dermatóloga, a mis adscritos y compañeros por su amistad, enseñanzas y tiempo compartido.

Gracias al Dr. Peraza y Dehesa por su apoyo en todo momento.

RESUMEN

CORRELACIÓN CLÍNICA E HISTOPATOLÓGICA DE NEVOS MELANOCÍTICOS DISPLÁSICOS

Introducción: Los nevos melanocíticos displásicos corresponden a nevos con características histológicas de atipia que pueden surgir de nevos benignos preexistentes o como nuevas lesiones, aunque son lesiones benignas, es importante detectarlos ya que la presencia de estos se considera un factor de riesgo para la aparición de un melanoma.

Objetivo: Determinar la correlación clínica e histopatológica de nevos melanocíticos displásicos de la población sinaloense.

Metodología: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo y transversal. Se incluyeron las muestras de patología con diagnóstico histológico de nevo melanocítico y se realizó la correlación entre las características clínicas y el estudio histológico.

Resultados: De 169 nevos melanocíticos 17% correspondieron a nevos displásicos y las características clínicas que presentan mayormente fueron asimetría y bordes irregulares con un VPP de 24.4%; sin embargo la concordancia entre los criterios clínicos de atipia con el diagnóstico histológico de nevos displásicos fue baja.

Conclusiones: la correlación clínica e histológica de los nevos melanocíticos es baja y sigue siendo controversial. De acuerdo a nuestros resultados las características clínicas principales fueron asimetría y borde irregular, sin embargo; ante cualquier lesión sospechosa se debe realizar el estudio histológico.

Palabras clave: Nevo, displásico, nevo displásico, nevo melanocítico atípico, correlación.

INDICE

❖ Capítulo 1: Marco Teórico.....	8
• Definición.....	8
• Aspectos históricos.....	9
• Epidemiología.....	10
• Etiopatogenia.....	12
• Clínica.....	14
• Diagnóstico.....	16
• Tratamiento.....	24
❖ Capítulo 2: Planteamiento del problema.....	25
❖ Capítulo 3: Justificación.....	26
❖ Capítulo 4: Objetivos.....	28
❖ Capítulo 5: Material y Métodos.....	29
❖ Capítulo 6: Aspectos éticos.....	37
❖ Capítulo 7: Recursos y financiamiento.....	40
❖ Capítulo 8: Resultados.....	41
❖ Capítulo 9: Discusión.....	49
❖ Capítulo 10: Conclusiones.....	53
❖ Referencias bibliográficas.....	55

CAPÍTULO 1: MARCO TEÓRICO

Definición

Los nevos melanocíticos son neoplasias benignas, habitualmente pigmentadas, derivadas de la proliferación de melanocitos, que casi siempre se originan en la unión dermoepidérmica y desde aquí, a medida que evolucionan, tienen tendencia a penetrar en la dermis, estos tienen riesgo de transformación maligna, como es el caso de los nevos melanocíticos displásicos. ¹

El término "nevo displásico" (ND) se deriva del griego "dys" (malo o mal funcionamiento) y "plasia" (desarrollo o alteración en el crecimiento).¹

Los nevos melanocíticos displásicos son una variante de los nevos melanocíticos que corresponden a nevos con características atípicas en relación con su forma, tamaño y color, como un marcador clínico que incrementa el riesgo de transformación maligna, por lo que se consideran potenciales precursores de melanomas; sin embargo, la definición de nevo displásico debe ser exclusivamente dermatopatológica, se entiende como un concepto intermedio entre nevo melanocítico común y melanoma. ¹⁻⁴

Un nevo atípico es un nevo clínicamente >5mm de diámetro, de forma irregular, con bordes irregulares y varios tipos de pigmentación, las lesiones pueden ser de aspecto macular o papular y los sitios de mayor presentación suelen ser el tronco, cara y brazos. ⁴

Los nevos atípicos son más frecuentes en pacientes con síndrome del nevo displásico. Aquellos con fenotipo clínico del síndrome del nevo displásico y 2 familiares directos con melanoma tienen un riesgo del 100% de desarrollar 1 o más melanomas durante toda su vida, estos pacientes presentan nevos clínicamente atípicos y pueden variar de 1 a 2 hasta cientos. ⁴

El término nevo displásico se ha ido imponiendo a las otras denominaciones: nevus displásico, nevo B-K, nevo de Clark, nevo atípico y nevo con trastorno de la arquitectura, síndrome del nevo melanocítico familiar.^{1,3,5}

La importancia y relevancia de los nevos displásicos sigue siendo controversial sin embargo mediante numerosos estudios epidemiológicos se ha confirmado su relación como un marcador de riesgo alto para desarrollar melanoma.⁶

De los tipos de cáncer de piel que se presentan, el melanoma es el de menor incidencia; sin embargo, es altamente invasivo por su capacidad de generar metástasis y guardar relación histogénica con el nevo melanocítico displásico.⁷

El principal desafío en relación con los nevos se encuentra en su controvertida nomenclatura, clínica, diagnóstico, criterios dermoscópicos, diagnóstico histopatológico y aspectos moleculares.⁸

Aspectos históricos

El nevo displásico fue originalmente descrito como una lesión clínica y dermatopatológica en familias propensas al melanoma.⁹

A Cawley se le atribuye la primera descripción de melanoma familiar basado en casos de melanoma en un padre y dos de sus tres hijos.¹⁰

En 1820, Norris describe en familias en las que había pacientes con múltiples lesiones melanocíticas, la presencia de melanoma.¹

Lo que actualmente conocemos como nevo displásico fue descrito y reportado por primera vez por Clark en 1978, quien acuñó el término en pacientes con historia familiar y personal de melanoma.⁵

El primer reporte de síndrome del nevo displásico familiar así como su relación con el aumento en la incidencia de melanoma fue publicado por Clark et al. en 1978. Utilizaron el término "síndrome B-K" (iniciales del apellido de cada paciente de las dos familias en el que fue observado) para referirse a la presencia de múltiples lesiones pigmentadas con ciertas características clínicas e histológicas que incrementaban el riesgo de desarrollar melanoma; que incluyen la presencia desde uno hasta cientos de 5 a 15mm de diámetro.^{2,4,5,6,8,9}

En 1983, Elder et al, describieron los nevos displásicos en un contexto no familiar. Posteriormente, Ackerman y Magaña García denominaron a estas lesiones nevos melanocíticos de Clark.^{1,11}

El término de nevo displásico fue aceptado por el consenso del Instituto Nacional de Salud (NIH) en 1992.⁸

En 1992, el NIH en la conferencia de desarrollo convocada, concibe el estudio debido a varias controversias en torno a nevo displásico para establecer recomendaciones en relación a su validez, el diagnóstico y tratamiento sobre esta lesión, se concluyó que el nevo displásico es una entidad que representa una lesión pigmentada con características clínicas e histológicas distintas de las comunes.⁶

Aspectos epidemiológicos

Los nevos displásicos los encontramos comúnmente en la población general; la prevalencia oscila del 2 al 53%; sin embargo, es difícil de documentar debido a la gran variabilidad de criterios diagnósticos empleados en los diferentes estudios que han sido realizados, por lo que estas cifras dependen de sus características tanto clínicas como histológicas utilizados.^{1,6,12}

El riesgo de transformación maligna de un nevo melanocítico congénito en rangos generales acordes a la literatura oscila entre 5 a 40%.¹³

Los pacientes con nevos displásicos tienen un mayor riesgo de desarrollar melanoma; sin embargo, a pesar de esto se discute su papel como lesión precursora. La incidencia de melanoma es 15 veces mayor en pacientes con nevos clínicamente atípicos en comparación con la población en general.^{1,14}

La frecuencia de nevos atípicos en pacientes con antecedentes de melanoma se ha informado que varían entre el 34% y 59%.⁶

El melanoma representa el 4% de todos los tipos de cáncer de piel y es responsable del 80% de las muertes, se considera una forma peligrosa de cáncer cutáneo y su incidencia se encuentra en aumento en todo el mundo.^{1,15}

Los melanomas intraepidérmicos o *in situ* se asocian a mejor pronóstico que los melanomas invasivos, por lo que el diagnóstico precoz del melanoma implica una mayor supervivencia y una menor morbimortalidad.¹⁶

La Sociedad Americana de Cáncer estima que 76.100 nuevos casos de melanoma se diagnosticará en los E.U. Y se espera que 9.710 personas morirán de enfermedad metastásica.^{14,17}

Los nevos displásicos pueden presentarse esporádicamente o en un entorno familiar, en la población caucásica; los nevos displásicos esporádicos son identificados en hasta el 50% en los adultos, los nevos displásicos en el entorno familiar se calculan en alrededor de 32.000 casos en los Estados Unidos.¹⁶

Factores de riesgo

Existe evidencia que sugiere que la exposición solar aunado a la susceptibilidad genética, puede contribuir al desarrollo de nevos displásicos.⁶

La predilección de los nevos displásicos en áreas fotoexpuestas especialmente en el tronco está presente en relación con la historia de quemaduras solares durante la infancia o adolescencia, en personas con piel sensible al sol.⁸

La incidencia de nevos displásicos es mayor en pacientes con fototipos I y II de Fitzpatrick, comparado con los fototipos III y IV, lo que también explica el aumento en el riesgo de melanoma en estos individuos. En la raza negra, o en individuos con una alta carga de melanina (fototipos altos), son menos frecuentes.^{6,7}

Los fototipos cutáneos de acuerdo a la clasificación de Fitzpatrick son los siguientes:¹⁸

- Tipo I Siempre se queman, nunca se broncean
- Tipo II Generalmente se queman, a veces se broncean
- Tipo III Algunas veces se queman, siempre se broncean
- Tipo IV Nunca se queman, siempre se broncean
- Tipo V Personas con pigmentación moderada
- Tipo VI Personas con pigmentación acentuada

La presencia de un nevo displásico implica un riesgo dos veces mayor para el desarrollo de melanoma, mientras que la presencia de 10 o más nevos displásicos aumenta la probabilidad hasta 12 veces.^{1,3}

El nevo displásico parece ser un marcador de riesgo para el paciente más que una lesión de riesgo en sí misma, por lo que por su posible transformación maligna, es necesaria la detección precoz de nevos de riesgo para su seguimiento.^{1,3,6}

Aspectos etiológicos

La predisposición genética favorece el desarrollo de nevos displásicos, los sitios asociados con susceptibilidad genética se encuentran sobre todo en los cromosomas 9p21 y 1p36; también se ha observado en el cromosoma 7q21. La presencia de nevos

displásicos aumenta el riesgo de melanoma en pacientes con mutaciones en la línea germinal CDKN2A, que se han descrito en nevos displásicos y que es el principal locus genómico de la susceptibilidad al melanoma familiar.^{2,14,18,19,20}

Han sido descritas líneas germinales genéticas similares para nevo displásico como para melanoma. Los genes de susceptibilidad al melanoma incluyen CDKN2A y BRAF.^{2,19}

Mutaciones somáticas de BRAF también se han detectado en pacientes con nevos displásicos y melanomas. Se ha postulado que las mutaciones BRAF son el paso inicial en el desarrollo de neoplasia melanocítica, pero por sí sola no puede desarrollar melanoma.^{2,14,18,19,20}

El análisis genético de las células de los nevos displásicos reveló mutaciones activadoras de BRAF o NRAS así como deleciones hemicigóticas de p16 y p53, sin embargo no se detectó una mutación somática uniforme que defina el patrón de nevos displásicos.^{2,18-21}

Los nevos melanocíticos congénitos resultan predominantemente de una alteración postcigótica NRAS somática o mutación BRAF. La línea molecular difiere ligeramente dependiendo del tamaño del nevo, en la mayoría de los casos, una mutación NRAS se describe en grandes nevos melanocíticos congénitos en los estudios más recientes.²¹⁻²³

La exposición a la luz solar o a la luz ultravioleta (UV) es importante en la etiología del nevo displásico. En pacientes con mutaciones en el gen p16 los nevos displásicos tienen disminuida la habilidad de reparar el daño del DNA producido por la radiación UV.^{14,18}

Otros cambios genéticos descritos en los nevos displásicos incluyen inestabilidad microsatélite y disminución en la actividad de la telomerasa.¹⁹

Recientemente se ha informado de que los canales T-Ca²⁺ + (TT-Cs) se encuentran regulados en el melanoma humano y juegan un papel importante en la proliferación celular.¹⁵

Aspectos clínicos

Los nevos displásicos los encontramos mayormente en cara posterior del tronco y de este en la parte superior, sin embargo pueden estar presentes en cualquier topografía incluyendo áreas foto protegidas, como en la piel cabelluda, el pecho y los glúteos.^{1,6}

Las diferentes regiones anatómicas del cuerpo tienen diferentes características en cuanto a su microanatomía en la piel como es el espesor epidérmico, estructura de la unión dérmico-epidérmica, la estructura dérmica y el suministro de sangre. Además, existen variaciones en los patrones histológicos observados en los nevos entre los individuos, dentro de los diferentes estadios fisiológicos, como en la niñez, los adolescentes, ancianos o durante el embarazo.²⁴

Los lugares anatómicos asociados con atipia relacionados con el sitio anatómico incluyen el oído, la conjuntiva, piel cabelluda, la piel flexible, como las axilas y los pliegues inguinales, la piel de los genitales, incluyendo la vulva y el pene, las extremidades inferiores, piel acral, y la espalda y el hombro de los ancianos.²⁴

Las características específicas del sitio anatómico son componentes a tener en cuenta en la evaluación histopatológica de lesiones melanocíticas, ya que existen topografías conocidas como factor de riesgo para producir lesiones melanocíticas con características atípicas, o también llamado nevo del sitio especial. Hay que poder distinguir entre características atípicas aceptables, es decir, lesiones que clínicamente actúan de forma benigna y las lesiones críticas que deben eliminarse mediante cirugía. La evaluación de los hallazgos histopatológicos junto con la historia clínica son un componente clave para la evaluación completa de las lesiones melanocíticas.²⁴

Los nevos displásicos son más comunes en personas jóvenes menores de 30 años, aunque pueden aparecer en personas después de los 40 años.⁶

La clasificación de los nevos melanocíticos es una ciencia evolutiva y se han establecido diferentes sistemas de clasificación dependiendo del método de obtención de información morfológica.²⁵

Para el abordaje clínico de lesiones pigmentadas sospechosas, se puede aplicar la regla del ABCDE que es utilizada para la detección de melanoma.^{6,8}

Se consideran lesiones atípicas si tienen dos o más de las siguientes características:

1,6

- (A = asimetría) una forma asimétrica.
- (B = bordes) bordes irregulares o policíclicos.
- (C = color) dos o más tonos de color.
- (D = diámetro) diámetro mayor a 5 mm.
- (E = evolución) nevo que se ve diferente del resto o que está cambiando en tamaño, forma o color.

Este método tiene inconsistencias ya que fue diseñado para diferenciar entre nevos melanocíticos comunes y melanoma y no es específico para distinguir nevos displásicos.¹

Desde el punto de vista clínico, los nevos atípicos pueden evolucionar a partir de un nevo melanocítico común o mostrar características atípicas desde su origen.¹

Clark et al ⁵ inicialmente definieron nevo atípico como un nevo mayor de 5 mm de diámetro con variaciones en su pigmentación y bordes irregulares.⁶

Kelly et al ²⁶ clasificaron los nevos atípicos como lesiones de componente macular que mostrarán al menos tres de cinco criterios que son: pigmentación irregular, bordes irregulares o mal definidos, antecedentes de eritema y tamaño mayor que 5 mm.⁶

Otros investigadores han corroborado esta definición, haciendo hincapié en el criterio de tamaño de 5 mm, estar mínimamente elevado y mostrar dos de tres características adicionales, incluyendo contorno irregular o asimétrico, pigmentación variable y bordes mal definidos.⁶

El síndrome de nevos displásicos que fue descrito por Clark y colaboradores, y se caracteriza por la siguiente tríada: ¹

- Presencia de 100 nevos o más.
- Al menos un nevo mayor de 8 mm con características clínicas atípicas.
- Pacientes con antecedentes familiares de melanoma.

Según el NIH en el consenso de 1992, se considera como síndrome de nevo displásico cuando cumple con las siguientes características:¹

- Antecedentes de melanoma en uno o más familiares de primero o segundo grado.
- Más de 50 nevos melanocíticos, algunos de los cuales con características clínicas atípicas.
- Alteraciones histológicas en varios de los nevos melanocíticos.

Métodos diagnósticos

Durante años se ha utilizado el algoritmo del ABCDE clínico para el diagnóstico precoz del melanoma, pero esta regla no es de utilidad para el control de todas las lesiones pigmentadas y no siempre permite distinguir las lesiones melanocíticas de las que no lo son. Además, en el caso de las lesiones de menor tamaño no siempre es un método fiable.¹⁶

La falta de consenso entre los patólogos, así como en el NIH la presencia de atipia (trastorno arquitectónico) para establecer un diagnóstico de un nevo displásico promueve la necesidad de pruebas auxiliares para el mismo.¹⁴

El examen histopatológico es considerado el estándar de oro para el diagnóstico y clasificación de los nevos melanocíticos; sin embargo, existen limitaciones para distinguir entre nevos displásicos y melanomas en estadios tempranos ^{1,25} por lo que es necesaria la toma de biopsia en este tipo de lesiones para excluir melanoma como parte de la atención al paciente.⁶

La dermatoscopia y microscopia confocal de reflectancia (RCM), han enriquecido profundamente el conocimiento sobre la variabilidad morfológica en los nevos.^{25,27}

La dermatoscopia es un gran avance para el diagnóstico de las lesiones pigmentadas, aunque también se utiliza para otras lesiones ya sean melanocíticas o no.^{16,18} Se trata de un sistema de magnificación de la imagen que mediante una fuente de luz convencional o polarizada para conseguir la visualización de una imagen de mayor tamaño que la real, optimizando el diagnóstico clínico entre un 10 y un 30%.¹⁶

La dermatoscopia es el paso intermedio entre la clínica y el estudio histopatológico de una lesión pigmentada, con esta herramienta podemos aumentar nuestra precisión diagnóstica del 5 al 30%.^{1,27}

Dermatoscópicamente, los nevos se clasifican en cuatro grupos principales (es decir, globular, reticular, en estallido de estrellas, sin estructura, nevos azules) y dos subgrupos incluyendo nevos de sitio especial (acral, uña, cara) y nevo con características especiales.²⁵

Existen varios algoritmos diagnósticos; de los cuales el más utilizado es el de los dos pasos.¹

El primer paso consiste en diferenciar si una lesión es melanocítica o no melanocítica; si definimos a la lesión como melanocítica, se aplica el segundo paso el cual se centra en el diagnóstico diferencial entre un melanoma, una lesión melanocítica benigna o de una lesión melanocítica sospechosa o atípica.¹

Los criterios para lesiones melanocíticas son:¹

- Retículo pigmentado: red de líneas cafés o negras sobre un fondo claro
- Pseudoretículo pigmentado: se caracteriza por áreas hiperpigmentadas con zonas ovaladas no pigmentadas en su interior que corresponden con las aperturas foliculares.
- Agregado de glóbulos marrones-negro-grisáceos: estructuras redondas u ovales mayores a 0.1mm.
- Proyecciones lineales y pseudópodos: son estructuras lineales, localizadas en la periferia, que nacen del cuerpo de la lesión.
- Pigmentación azul homogénea: pigmentación azul, sin estructuras, en ausencia de retículo pigmentado u otros hallazgos.
- Patrón paralelo: distribución del pigmento en forma lineal o a lo largo de los surcos o de las crestas de la piel acral; éste puede presentar dos variantes:
 - A. Patrón paralelo del surco: si la pigmentación se encuentra en el surco profundo del dermatoglifo; es característico de los nevos melanocíticos.
 - B. Patrón paralelo de la cresta: en éste, las células pigmentadas se sitúan en la cresta intermedia del dermatoglifo; característico de nevos displásicos y melanoma.

En el segundo paso se pueden aplicar algoritmos diagnósticos como el análisis de patrones (Pehamberger), el método ABCD de Stolz, el método de Menzies de los 11 puntos, la lista de los siete puntos de Argenziano o la regla de los 3 puntos de Soyer.^{1,28}

El modelo de diagnóstico de análisis de patrones, posee la misma sensibilidad, pero mayor especificidad que otros algoritmos, aunque este método requiere mayor

entrenamiento para ser utilizado, tiene una precisión diagnóstica del 76% en comparación con el 58% del examen clínico sin dermatoscopia.^{1,28}

Los criterios dermatoscópicos de nevos sospechosos o atípicos (análisis de patrones) incluyen la presencia de las siguientes estructuras: red de pigmento, pigmentación difusa, despigmentación, glóbulos cafés, puntos negros, estrías radiantes, pseudópodos, velo azul gris; estas características se encuentran más comúnmente en los nevos displásicos en comparación con las del melanoma.^{1,27}

En los nevos atípicos, en ocasiones es difícil de diferenciar de un melanoma, Hofmann et al han propuesto una clasificación dermatoscópica con el objetivo de establecer modelos estandarizados para el manejo de estos pacientes de elevado riesgo y los clasifica en:²⁸

- Patrón de benignidad (reticulado: difuso, en parches, periférico con hiper/hipopigmentación central y patrón reticulado periférico con glóbulos uniformes en el centro).
- Patrón de malignidad con múltiples hallazgos de atipia: pigmentación pseudocicatrizal, proyecciones/pseudópodos, velo azul-gris, regresión azul-gris y presencia de cinco o más colores.

También han descrito patrones dermatoscópicos para los nevos melanocíticos congénitos, adquiridos (juntural, compuesto y dérmico), atípicos y para otros variantes, entre ellos: Spilus, Spitz, Reed, de Sutton y otros.²⁸

Los nevos melanocíticos congénitos de tamaño pequeño y mediano son clínicamente y dermatoscópicamente homogéneos, mientras que los grandes son muchas veces heterogéneos y presentan múltiples islas de colores y una topografía irregular; sin embargo, cada islote suele ser bastante similar, se puede observar en ellos patrones: reticulado, globular, reticuloglobular, de pigmentación marrón difusa y multicomponente; en caso de corresponder a éste último requiere un seguimiento clínico estricto con dermatoscopia o una escisión profiláctica.^{22,28}

En los nevos melanocíticos adquiridos de la unión el patrón más frecuente es el reticular, en el compuesto el globular y en el intradérmico es multicomponente con ausencia de red de pigmento y presencia de vasos gruesos ($>0,1\text{mm}$), levemente curvos y poco ramificados, así como quistes de millium y tapones córneos.²⁸

De las variantes de los nevos, el de Spitz es la alerta roja por su similitud con el melanoma y puede observarse con un patrón reticular, globular, en estallido de estrellas, homogéneo y atípico; ésta variante tiene semejanza con el melanoma por presencia de vasos puntiformes, proyecciones, asimetría y policromía.²⁸

Las lesiones pigmentadas con patrones dermatoscópicos atípicos o no específicos deben ser extirpadas para el diagnóstico definitivo por histopatología.¹

Mediante la microscopia confocal de reflectancia, se pueden obtener imágenes en tiempo real, mediante un procedimiento no invasivo de la epidermis y la dermis superficial con una resolución muy parecida a la de la histología convencional, sólo que en escala de grises.²⁹

La microscopia confocal utiliza un láser diodo como fuente de luz coherente y monocromática que penetra la piel y es enfocada por el objetivo del microscopio en un pequeño punto dentro del tejido, que puede ser tan pequeño como el mismo diámetro del haz de luz, cercano a las 5 micras.²⁹

Los equipos de última generación han adaptado una cámara de dermatoscopia de alta resolución que permite tener un registro dermatoscópico de la lesión o área de piel a evaluar y realizar la exploración con microscopia confocal tomando como parámetro la imagen dermatoscópica.²⁹

En la evaluación secundaria de lesiones melanocíticas, es donde la microscopia confocal de reflectancia ha tenido un mayor efecto; debido a que la melanina produce

un fuerte contraste, los melanocitos son fácilmente identificables. La dermatoscopia permite clasificar de manera más precisa las lesiones melanocíticas y la microscopia confocal de reflectancia corrobora las características normales y la existencia de enfermedad de las lesiones pigmentadas.²⁹

Los melanomas típicamente se distinguen por tener células atípicas, polimorfas con proyecciones arborizantes y “estructuras dendriformes”. Las células con atipia se pueden encontrar en las capas más superficiales de la epidermis, representando migración pagetoide. En la unión dermoepidérmica encontramos a estas células atípicas formando nidos. Otras de las características importantes son: alteración de la arquitectura normal (pérdida del patrón “en panal de abejas” o empedrado de los queratinocitos) y pérdida de la definición de las papilas dérmicas, de acuerdo con las alteraciones encontradas en cada lesión, se han generado algoritmos para aumentar la precisión en lesiones que representan un reto diagnóstico.²⁹

En 1992, la Conferencia de Consenso del NIH definió los criterios histológicos para el diagnóstico de nevos displásicos, incluyendo:⁶

- Trastorno arquitectónico con asimetría
- Fibroplasia subepidérmica
- Hiperplasia melanocítica lentiginosa con melanocitos epitelioides o fusiformes que se agregan en nidos de tamaño variable y que forman puentes entre las crestas

La creación de un modelo de diagnóstico basado en criterios mayores y menores ha facilitado la identificación de nevo displásico.¹ La Organización Mundial de la Salud enumeró estos para el diagnóstico histológico de nevo displásico.³⁰

Los criterios mayores son: ^{1,10}

- (1) Proliferación atípica en la capa basal que se extiende tres crestas epidérmicas más allá en relación con el componente intradérmico.
- (2) Organización de esta proliferación en un patrón lentiginoso o epitelioides.

Los criterios menores incluyen: ^{1,10}

- (1) La fusión de crestas
- (2) La presencia de fibrosis lamelar o fibrosis concéntrica eosinofílica.
- (3) Neovascularización
- (4) Infiltrado inflamatorio dérmico

Se requiere la presencia de los criterios mayores y al menos dos criterios menores para realizar el diagnóstico.^{1,10}

Histológicamente, los nevos displásicos presentan grados variables de atipia de las células melanocíticas (leve a severa) a nivel dérmico-epidérmico mientras que el melanoma puede mostrar atipia del componente dérmico y propagación significativa pagetoide en la epidermis. Es importante determinar la morfología entre un nevo displásico y melanoma sobre todo en aquellos con atipia severa, ya que existen diferencias sustanciales en el pronóstico del paciente. La propagación pagetoide con aumento de los melanocitos y atipia dermo-epidérmica puede ser vista tanto en el nevo displásico severo como en el melanoma. Las mitosis son frecuentes asociadas con melanomas, pero se puede observar en nevo displásico.¹⁴

Atipia se define histológicamente por alteraciones celulares como la presencia de núcleos grandes, pleomorfismo, nucléolos prominentes y cromatina gruesa, muchas de estas características histológicas las podemos observar simultáneamente o como parte de un espectro y esto hace que pueda ser difícil de discernir el diagnóstico entre nevo displásico y melanoma.¹⁴

Criterios de clasificación de atipia citológica en nevos displásicos.⁴

Parámetro	Leve	Moderada	Severa
Tamaño nuclear	Tamaño aproximado de 1 núcleo de queratinocito	1-2 núcleos de queratinocitos	>2 núcleos de queratinocitos
Pleomorfismo nuclear	Leve	Moderado	Severo
Cromatina	Hipercromática	Hipercromática o pequeña	Prominente y alargada
Nucléolos	Ausentes o pequeños	Ausentes o pequeños	Prominente y alargados
Citoplasma	Usualmente pequeño, algunas veces abundante con polvillo melánico	Usualmente pequeño, algunas veces abundante con polvillo melánico	A menudo abundante

Se han realizado experimentos utilizando hibridación genómica comparativa (CGH) y fluorescencia de hibridación in situ (FISH); sin embargo estas pruebas no están ampliamente disponibles y requieren un tiempo de respuesta de 3 semanas.¹⁴

El nucleotipaje se basa principalmente en los cambios estructurales de la cromatina, que se ven afectados por los cambios epigenéticos y las proteínas de unión del ADN. La organización del ADN cambia en los diferentes estados de la célula al ver los núcleos en su interfase. Los datos de imagen de píxel de cada núcleo pueden ser transmitidos y analizados. Los estudios han demostrado que el estado genómico (estable vs. inestable) se correlaciona con el pronóstico, y el nucleotipaje se considera un auxiliar en la correlación genómica.¹⁴

La nucleotipificación incluye la presencia de variación en la forma, el tamaño y la estructura de los núcleos; puede ser analizada mediante el análisis de imagen que consiste en segmentación, extracción y clasificación.¹⁴

Tratamiento

Los nevos displásicos deben ser extirpados idealmente en forma escisional con un margen visible libre >2mm para proveer al patólogo un tejido adecuado para prevenir su recurrencia.^{6,31,32}

Dependiendo del tamaño, la extirpación puede realizarse con un huso de piel o punch, siempre alcanzando el tejido subcutáneo. No se recomiendan márgenes amplios en forma inicial, ya que las incisiones amplias pueden alterar el drenaje linfático y dificultan la extirpación posterior definitiva de márgenes en el caso de ser un melanoma por ejemplo, los nevos atípicos con sospecha de melanoma se deben extirpar en el sentido del drenaje linfático (eje mayor del segmento corporal). Nunca se deben extirpar con afeitado ni electrodesecación. La biopsia incisional está indicada sólo si la lesión es muy grande o está ubicada en un lugar difícil. En estos casos, deben biopsiarse en forma incisional todas las zonas más oscuras y profundas. Si el estudio histológico muestra un melanoma, el paciente debe ser derivado a cirugía oncológica.^{31,32}

El 5-fluorouracilo tópico, la isotretinoína sistémica, la tretinoína tópica con o sin hidrocortisona, imiquimod tópico y la ablación con láser han sido alternativas no quirúrgicas, sin embargo ninguno de estos tratamientos ha sido efectivo. La eliminación por láser de cualquier lesión sospechosa debe evitarse ya que son ineficaces y actualmente un tratamiento inseguro para los nevos melanocíticos.⁶

El seguimiento de los individuos con nevos displásicos debe realizarse cada tres a seis meses; se recomienda llevarlo a cabo con fotografías, dibujos o de forma

dermatoscópica digital de las características y localizaciones. Es conveniente extirpar las lesiones displásicas que no son visibles para los sujetos (cara posterior del tronco).¹

Evitar la luz ultravioleta tanto natural como artificial y protección de la piel con filtros solares de amplio espectro y ropa de protección solar es primordial para disminuir el desarrollo de los nevos melanocíticos.⁶

CAPÍTULO 2: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Qué correlación clínica e histopatológica existe en los nevos melanocíticos displásicos de la población sinaloense que se atiende en el servicio de Dermatología del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud – Hospital Civil de Culiacán del 1 de julio del 2017 al 31 de diciembre de 2018?

CAPÍTULO 3: JUSTIFICACIÓN

Debido al gran aumento que hay en el desarrollo de carcinoma de piel de cualquier estirpe histológica y debido al gran potencial maligno que representa en especial el melanoma es importante tomar medidas de precaución e informar a la población del riesgo que existe de desarrollarlo a partir de cambios que se observen en un nevo preexistente o la aparición de uno de novo, este riesgo está directamente relacionado con la exposición solar, en especial las quemaduras dolorosas así como factores genéticos, aumentan el riesgo tanto de melanoma como de nevos atípicos y displásicos, por eso la importancia de detectar los nevos que han tenido cambios en un periodo de tiempo y de ser necesario retirarlos por medio de biopsia o cirugía dermatológica, ya que la presencia de displasia melanocítica aumenta el riesgo hasta de un 22 a 50% de presentar melanoma, y ya que en el servicio de dermatología, así como en el departamento de Anatomía patológica se cuenta con las herramientas necesarias para detectar los nevos melanocíticos de riesgo clínicamente, así como la valoración de la pieza por un dermatopatólogo calificado es factible llevar a cabo este protocolo.

CAPÍTULO 4: OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la correlación clínica e histopatológica de nevos melanocíticos displásicos de la población de la consulta externa de Dermatología en el Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud - Hospital Civil de Culiacán del 1 de julio del 2017 al 31 de diciembre de 2018.

Objetivos específicos

1. Describir las características epidemiológicas presentes en los pacientes con diagnóstico histológico de nevo melanocítico con algún grado de displasia.
2. Describir las características clínicas (localización anatómica y características morfológicas por ABCD) presentes en pacientes con diagnóstico histológico de nevo melanocítico con algún grado de displasia.
3. Identificar el grado de displasia histológica de nevos melanocíticos.

CAPÍTULO 5: MATERIAL Y MÉTODOS

a. Diseño del estudio.

Observacional, descriptivo, prospectivo y transversal.

b. Universo de estudio.

Todos los pacientes con nevos melanocíticos que acudan a cirugía dermatológica y que cuenten con diagnóstico histológico confirmado del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud - Hospital Civil de Culiacán del 1 de julio del 2017 al 31 de diciembre de 2018.

c. Lugar de realización.

Departamento de cirugía Dermatológica en conjunto con el Departamento de Anatomía Patológica del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud - Hospital Civil de Culiacán.

d. Periodo de tiempo de realización.

1 de julio del 2017 al 31 de diciembre de 2018.

e. Criterios de inclusión.

- Todas las lesiones que cumplan criterios clínicos de lesión melanocítica confirmadas por estudio histológico de nevo melanocítico (nevo de unión, compuesto, intradérmico) y nevo displásico analizadas en el servicio de Anatomía patológica realizado durante el periodo de 1 de julio del 2017 al 31 de diciembre de 2018, procedentes de pacientes que acuden a la consulta externa

de Dermatología de Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud
- Hospital Civil de Culiacán que cuenten con expediente clínico completo.

f. Criterios de exclusión.

- Nevos melanocíticos que no cuenten con la confirmación histológica.

g. Criterios de eliminación.

Todas aquellas muestras que no cumplieron con las características para un diagnóstico histológico de nevo melanocítico.

h. Análisis de la muestra

Las variables categóricas fueron analizadas por medio del paquete estadístico IBM SPSS Versión 24 para Windows 32bits. Se realizó un análisis de medidas de tendencia central para las variables numéricas y se realizaron tablas de frecuencia para las características encontradas. Para medir el grado de relación o dependencia entre las variables analizadas, se utilizarán pruebas de Chi cuadrado y se elaborarán tablas de contingencia y el kappa de Cohen para medir la concordancia entre la clínica e histología. Todas las pruebas estadísticas se realizarán considerando una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa.

i. Tamaño de muestra:

Se incluyeron en el estudio todos aquellos pacientes que presentaron nevos melanocíticos confirmados mediante diagnóstico histológico en el periodo del 1 de Julio del 2017 al 31 de Diciembre del 2018.

j. Descripción general del estudio.

Se incluyeron los pacientes con diagnóstico clínico de lesión melanocítica confirmado por biopsia y estudio histológico de nevo melanocítico (de unión, compuesto, intradérmico y displásico) y se realizó la correlación clínica e histopatológica entre los nevos melanocíticos displásicos y los nevos melanocíticos no displásicos.

Se recabaron los datos en un formato en el que se registraron las variables de edad, sexo, ocupación, lugar de origen, fototipo cutáneo, topografía de la lesión, morfología y patrón histológico de cada nevo una vez teniendo el resultado confirmado histológico de nevo melanocítico con o sin presencia de grado de displasia.

La información se vació en una hoja de cálculo (Microsoft Office Excel 2010) con todas las variables en estudio. El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS IBM versión 24.0

k. Tabla de definición operacional de variables

Variable	Tipo de variable	Definición operacional	Escala de medición
Edad	Numérica continua	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona expresado en años. Se clasificaron: 10 a 19 años 20 a 29 años 30 a 39 años 40 a 49 años	Años

		50 a 59 años >60 años	
Ocupación	Categórica nominal	Actividad o profesión a la que se dedica una persona.	Estudiante Ama de casa Agricultor Otros
Lugar de origen	Categórica nominal	Lugar de procedencia de la persona.	Municipios de Sinaloa: Ahome, Angostura, Badiraguato, Concordia, Cosalá, Culiacán, Choix, Elota, Escuinapa, El Fuerte, Guasave, Mazatlán, Mocorito, Rosario, Salvador Alvarado, San Ignacio, Sinaloa, Navolato.
Fototipo cutáneo	Categórica ordinal	Capacidad de la piel de adaptación al sol.	Fototipos de Fitzpatrick: I: se quema intensamente, nunca se broncea. Personas de piel muy blanca, pelirrojos.

			<p>II: se quema fácilmente, apenas se broncea. Personas blancas, rubios.</p> <p>III: se quema moderadamente, se pigmenta correctamente. Personas con cabello castaño, piel intermedia.</p> <p>IV: se quema moderada o mínimamente, se pigmenta con facilidad. Personas de piel oscura, cabello oscuro o negro.</p> <p>V: raramente se quema, se pigmenta con facilidad.</p>
Sexo	Categórica nominal	Condición física que distinguen al hombre de la mujer.	<p>Masculino</p> <p>Femenino</p>

Topografía	Catógórica nominal	Determinación del lugar anatómico en que se encuentren nevos melanocíticos.	Segmentos corporales: Cabeza y cuello, tronco anterior, tronco posterior extremidad superior y extremidad inferior.
Morfología	Catógórica nominal	Características morfológicas de los nevos melanocíticos.	Técnica ABCD (A = asimetría) una forma asimétrica. (B = bordes) bordes irregulares o policíclicos (C = color) dos o más tonos de color (D = diámetro) diámetro mayor a 5 mm.
Tipo histopatológico	Catógórica nominal	Patrón celular de la lesión.	Displásico (displasia leve, displasia moderada o displasia severa) No displásico

I. Estandarización de instrumentos de medición

Instrumento de recolección de datos diseñado para recolectar información sobre los aspectos clínicos y epidemiológicos de los pacientes estudiados con diagnóstico histológico de nevo melanocítico.

Los nevos melanocíticos son tumores melanocíticos benignos que se caracterizan por la proliferación de melanocitos, que se agrupan en nidos cercanos a la unión dermoepidérmica, estos tienen riesgo de transformación maligna, como es el caso de los nevos melanocíticos displásicos ¹

Se confirmaron aquellos nevos que presentaron características para nevo displásico: Proliferación lentiginosa, anastomosis de los procesos interpapilares, hiperplasia melanocítica con afectación en puntas y caras laterales de los procesos interpapilares, atipia citológica, fenómeno de hombros, fibroplasia lamelar, infiltrado inflamatorio dérmico y neovascularización; posteriormente se determinó el grado de displasia melanocítica de acuerdo a los criterios de clasificación de atipia citológica en nevos displásicos.⁴

Parámetro	Leve	Moderada	Severa
Tamaño nuclear	Tamaño aproximado de 1 núcleo de queratinocito	1-2 núcleos de queratinocitos	>2 núcleos de queratinocitos
Pleomorfismo nuclear	Leve	Moderado	Severo
Cromatina	Hipercromática	Hipercromática o pequeña	Prominente y alargada
Nucléolos	Ausentes o pequeños	Ausentes o pequeños	Prominente y alargados

Citoplasma	Usualmente pequeño, algunas veces abundante con polvillo melánico	Usualmente pequeño, algunas veces abundante con polvillo melánico	A menudo abundante
------------	---	---	-----------------------

CAPÍTULO 6: ASPECTOS ÉTICOS

Este protocolo se regió acuerdo a la Declaración de Helsinki promulgada por la Asociación Médica Mundial (AMM) como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables ³³ y a la Ley General de Salud en su Título Quinto “Investigación para la salud” Capítulo único, Artículo 100; donde se establece los principios científicos y éticos para el desarrollo de investigaciones en materia de salud, y de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la Salud lo correspondiente al Título Segundo “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos” Capítulo 1, Artículos 13 al 27 y al Título Sexto “De la Ejecución de la Investigación en las Instituciones de atención a la salud” Capítulo Único, Artículos 113-120. ³⁴

El impacto de la investigación en la población radica en que el carcinoma de piel especialmente melanoma está directamente relacionado con la progresión de los nevos displásicos, de ahí la importancia de identificar a tiempo los cambios que suceden en los mismos para poder actuar y evitar su progresión hacia la malignidad. La exposición a la radiación ultravioleta es un importante factor de riesgo para desarrollo de cáncer de piel, por lo que se debe hacer hincapié siempre en la educación de la protección solar ya que es muy baja, especialmente en nuestra población, ya que se estima que solo el 10% de la población mexicana de alguna manera utiliza fotoprotección y de este porcentaje el 70% pertenecen al sexo femenino sobre todo por motivos estéticos.

Debido al gran aumento que hay en el desarrollo de carcinoma de piel de cualquier estirpe histológica y debido al gran potencial maligno que representa en especial el melanoma los beneficios esperados serán tomar medidas de precaución e informar a la población del riesgo que existe de desarrollarlo a partir de cambios que se observen en un nevo preexistente o la aparición de uno de novo, este riesgo está directamente relacionado con la exposición solar, en especial las quemaduras dolorosas así como

factores genéticos, aumentan el riesgo tanto de melanoma como de nevos atípicos y displásicos por eso la importancia de detectar los nevos que han tenido cambios en un periodo de tiempo y de ser necesario retirarlos por medio de biopsia o cirugía dermatológica ya que la presencia de displasia melanocítica aumenta el riesgo de un 22 a 50% de presentar melanoma.

A pesar de que es bien conocido que el riesgo de desarrollar melanoma, se relaciona con los cambios observados de las características del acrónimo ABCD, existen estudios en los que se ha demostrado que a pesar del tamaño, con inclusive 2cm de diámetro puede llegar a desarrollar algún grado de displasia y el riesgo posterior de melanoma.

Por lo tanto es importante determinar la correlación que existe entre la clínica y la histología de displasia en nevos melanocíticos de la población ya que es alarmante como el riesgo de melanoma va en aumento para así poder dictaminar medidas preventivas y una cultura de fotoprotección y detección oportuna.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud. Artículo 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, de acuerdo a la presente investigación se clasifica dentro de la categoría investigación sin riesgo. ³⁴

Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta. ³⁴

Por lo que la presente investigación se considera dentro de la categoría de investigación sin riesgo ya que implica obtención de información del expediente clínico, no contando con población vulnerable y por lo que no fue necesario el consentimiento informado.

La recolección de datos se realizó mediante un instrumento diseñado para recolectar información sobre los aspectos clínicos y epidemiológicos de los pacientes estudiados, así como la determinación del grado de displasia melanocítica de acuerdo a los criterios de clasificación de atipia citológica en nevos displásicos.⁴

Parámetro	Leve	Moderada	Severa
Tamaño nuclear	Tamaño aproximado de 1 núcleo de queratinocito	1-2 núcleos de queratinocitos	>2 núcleos de queratinocitos
Pleomorfismo nuclear	Leve	Moderado	Severo
Cromatina	Hipercromática	Hipercromática o pequeña	Prominente y alargada
Nucléolos	Ausentes o pequeños	Ausentes o pequeños	Prominente y alargados
Citoplasma	Usualmente pequeño, algunas veces abundante con polvillo melánico	Usualmente pequeño, algunas veces abundante con polvillo melánico	A menudo abundante

Se protegió la confidencialidad del paciente de acuerdo a la pauta 12 del CIOMS sin afectar adversamente los derechos y el bienestar de las personas de quienes se recolectaron los datos, tomando las medidas para proteger la confidencialidad de la información vinculada a la identidad del paciente, por lo cual solo se comparten los

datos anónimos o codificados con los investigadores y se limita el acceso de terceros a los mismos.³⁵

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Clave de registro ante la comisión nacional de bioética: 009.

Registro de comité de investigación: 282.

CAPÍTULO 7: RECURSOS Y FINANCIAMIENTO

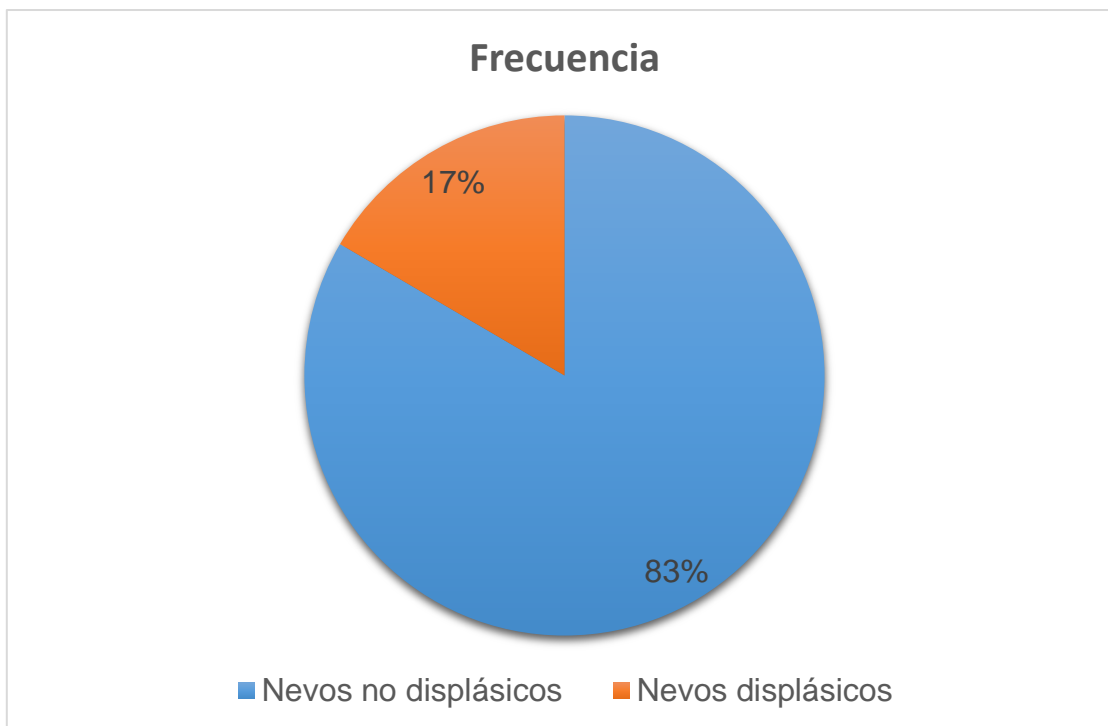
La información se obtuvo de fuentes primarias por lo que no generó algún presupuesto.

CAPÍTULO 7: RESULTADOS

1. Características demográficas.

En un período de 18 meses se estudiaron 144 pacientes y un total de 169 nevos melanocíticos, de los cuales 28 nevos melanocitos cumplieron con las características histológicas de nevo displásico en 26 pacientes ya que 1 paciente presentó 3 lesiones (Gráfica 1).

Gráfica 1: Frecuencia de nevos displásicos



En cuanto a los 26 pacientes que presentaron nevos melanocíticos displásicos la edad mínima presentada fue de 10 años, la máxima de 63 años, con una media de 29 años. Respecto al sexo, la mayoría de los pacientes perteneció al sexo masculino en 69% (n=18) y 31% (n=8) al sexo femenino, con una relación masculino/femenino de 2.2:1

La ocupación más frecuente fueron estudiantes 39% (n=11), seguido de amas de casa y un pastor con 3 nevos 11% (n=3), agricultores y profesores con 7% cada uno (n=2) y otras ocupaciones restantes corresponden al 25% (n=6).

El 100% de los pacientes (n=28) provenía de 3 de los 18 municipios que componen el estado de Sinaloa, principalmente Culiacán en 88% (n=23), Guamuchil 8% (n=2) y 1 de Guasave 4% (n=2).

Los datos respecto a las variables de sexo, edad, ocupación, y lugar de origen de los pacientes que presentaron un nevo melanocítico displásico se muestran en la tabla 1.

Tabla 1 : Características demográficas

Variable	N	(%)
Sexo		
Masculino	18	(69%)
Femenino	8	(31%)
Edad		
10-19	9	(35%)
20-29	5	(19%)
30-39	5	(19%)
40-49	3	(11.5%)
50-59	3	(11.5%)
>60	1	(4%)
Ocupación		
Estudiante	11	(42%)
Ama de casa	3	(11%)
Agricultor	2	(8%)
Profesores	2	(8%)
Pastor	1	(4%)
Otros	7	(27%)

Lugar de origen		
Culiacán	23	(88%)
Guamúchil	2	(8%)
Guasave	1	(4%)

En cuanto al fototipo cutáneo de Fitzpatrick la mayoría correspondió al fototipo III en 54% (n=14), seguido del fototipo IV en 23% (n=6), del fototipo II 19% y 1 paciente con fototipo V 4%. No hubo pacientes con fototipo I y VI.

En relación a la topografía, se dividió por segmentos corporales, el más frecuentemente afectado fue cabeza y cuello 32% (n=9), en orden decreciente le siguen extremidades inferiores en 28.5% (n=8) y tronco posterior 25% (n=7).

Las características de fototipo y topografía se muestran en la tabla 2.

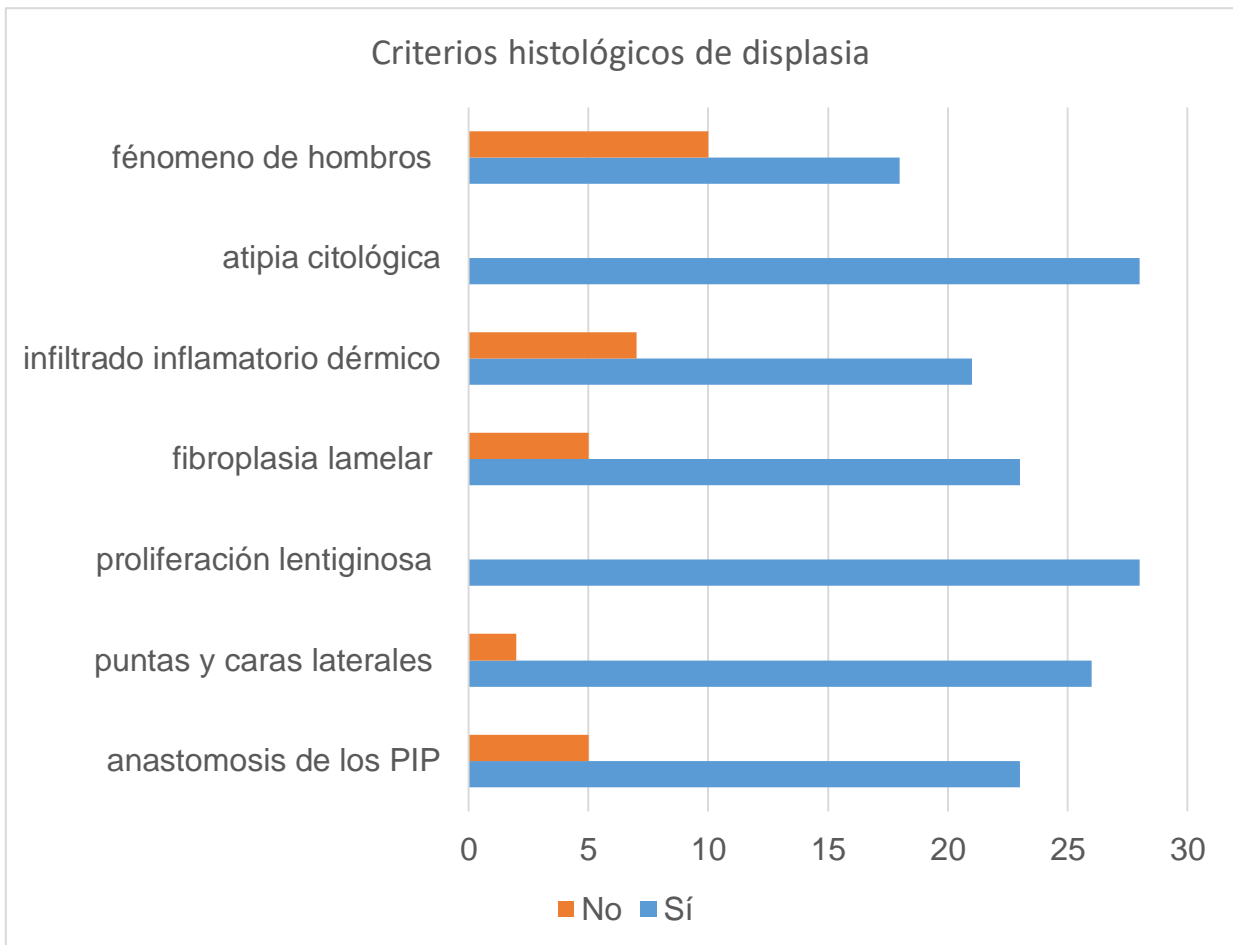
Tabla 2 : Fototipo y topografía

Variable	N	(%)
Fototipo		
II	5	19
III	14	54
IV	6	23
V	1	4
Topografía		
Cabeza y cuello	9	32
Tronco anterior	1	3.5
Tronco posterior	7	25
Extremidad superior	3	11
Extremidad inferior	8	28.5

2. Características histológicas.

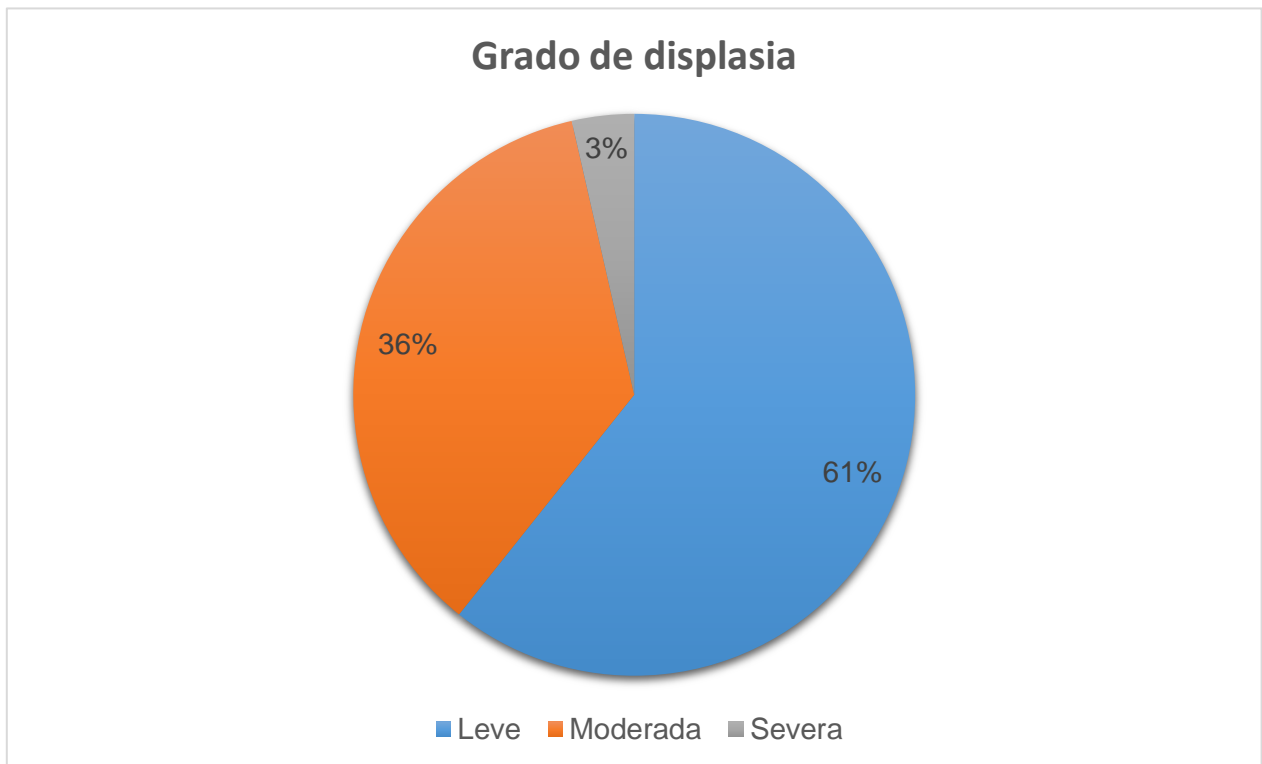
En cuanto a los criterios histológicos de nevo displásico todas las lesiones 100% (n=28) presentaban la atipia citológica y proliferación lentiginosa, seguida de hiperplasia melanocítica con afectación en puntas y caras laterales de los procesos interpapilares 93% (n=26), anastomosis de los procesos interpapilares y fibroplasia lamelar presentaron el 82% (n=23). El resto de criterios se muestran en la gráfica 2.

Gráfica 2. Displasia histológica



El grado de displasia se dividió en leve, moderado y severo de acuerdo a los criterios histopatológicos analizados en cada una de las muestras, presentando el 61% (n=17) grado de displasia leve, 36% (n=10) grado de displasia moderado y 3% (n=1) grado de displasia severo. (Gráfica 3)

Gráfica 3. Grado de displasia.



3. Características clínicas

En nuestra población el 17% (n=28) correspondieron a nevos displásicos y el 83% (n=141) a nevos no displásicos. En forma global los criterios clínicos de atipia más frecuentemente observados fueron: Diámetro >5mm 56.80% (n=96), borde irregular 48.52% (n=82) variabilidad en el color 47.92% (n=81) y asimetría 24.85% (n=42). (Tabla 3).

Tabla 3 : ABCD Global

ABCD	N (%)
Asimetría	42 (24.85%)
Bordes	82 (48.52%)
Color	81 (47.92%)
Diámetro	96 (56.80%)

Al comparar los criterios clínicos de atipia entre los nevos con y sin displasia observamos que la asimetría (42.9 vs 21.3%; p=0.02), bordes (71.4 vs 44%; p=0.012) y tener más de 2 criterios de atipia (82.1 vs 51.7; p=0.002) fueron más frecuente en los nevos con displasia (tabla 4). En el resto de criterios clínicos de atipia no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 4). Por otro lado la asimetría (VPP 28.6%) y los bordes irregulares (VPP 24.4%) fueron los criterios que presentaron mayor VPP para un nevo displásico.

Tabla 4 : ABCD No displásicos Vs displásicos

ABCD	No displásicos	Displásicos	p	VPP
Atipia >2	73 (51.77%)	23 (82.14%)	0.002	24%
Asimetría	30 (21.3%)	12 (42.9%)	0.029	28.6%
Bordes	62 (44%)	20 (71.4%)	0.012	24.4%
Color				
>2	58 (41.1%)	13 (46.4%)	0.12	22.2%
>3	5 (3.5%)	5 (17.9%)		
Diámetro	79 (56%)	17 (60.7)	0.682	17.7%

El VPP: probabilidad que un paciente tenga la característica si la prueba resulta positiva.

Finalmente la concordancia entre los criterios clínicos de atipia con el diagnóstico histológico de nevos displásicos fue pobre con índice de kappa entre 0.024 y 0.18.

(tabla 5)

Para analizar la concordancia entre los diagnósticos establecidos (clínico e histológico) se utilizaron las tablas de contingencia, empleando el índice kappa ponderado (Kp). Los valores utilizados para determinar el grado de acuerdo en función del índice Kp fueron de acuerdo a la escala de valoración propuesta por Landis y Koch.

Tabla 5 Concordancia entre ABCD y Nevos Displásicos

ABCD	KAPPA	p
ABCD \geq 2	.163	0.002
A	.180	0.016
B	.155	0.008
C	.111	0.058
D	.024	0.648

CAPÍTULO 9. DISCUSIÓN

Los nevos melanocíticos displásicos corresponden a nevos con características histológicas de atipia citológica que pueden surgir de nevos benignos preexistentes o como nuevas lesiones.

Aunque los nevos displásicos son lesiones benignas, es importante detectarlos ya que la presencia de estos se considera un factor de riesgo para la aparición de un melanoma principalmente de novo o en asociación con un nevo preexistente ya que son marcadores fenotípicos fuertes de un mayor riesgo de desarrollarlo, especialmente en individuos con numerosos nevos y / o antecedentes familiares de melanoma.

Con poca frecuencia, los nevos displásicos pueden convertirse en melanoma el cual representa aproximadamente el 4% de todos los tipos de cáncer de piel pero responsable del 80% de las muertes reportadas por esta causa.³⁶

La prevalencia de cualquier nevo atípico en poblaciones de fototipos claros varía de 2 a 10 por ciento.³⁷ Parte de la variación de prevalencia se explica por las diferencias en los criterios diagnósticos utilizados. En pacientes con antecedentes personales de melanoma, la prevalencia estimada es de 30 a 60 por ciento. Sin embargo en nuestra población se mostró una prevalencia de 17% lo que llama la atención ya que la mayoría de nuestra población presenta fototipo III y no fototipos más claros que son los que tienen mayor factor de riesgo.

Augustsson y col. reportaron una prevalencia de nevos clínicamente atípicos en el 9%,³⁸ ésta en una prevalencia baja comparada con la nuestra pero quizá se deba a que su estudio analizó a la población general y en nuestro caso se realizó con pacientes que acuden en la mayoría de las ocasiones a valoración siendo este su motivo de consulta; podemos ver también en un estudio realizado en pacientes de un hospital en California los cuales reportaron una prevalencia de 17% al igual que en nuestro estudio,³⁹ esto probablemente al ambiente hospitalario en el que se reporta.

Los nevos displásicos son relativamente comunes en la población general, puede afectar ambos sexos por igual, en el estudio se observó que la mayoría de los pacientes pertenece al sexo masculino en 69% (n=18) y 31% (n=8) al sexo femenino, con una relación masculino/femenino de 2.2:1. Méndez y col.¹ reportaron mayor presencia en mujeres con el 56%.

Los nevos displásicos son más comunes en personas jóvenes menores de 30 años, aunque pueden aparecer en personas después de los 40 años.⁶ En nuestra población se observaron al igual que la literatura en menores de 30 años con el 54% siendo la mayoría de estos entre los 10 y 20 años de edad.

Si bien las lesiones melanocíticas se pueden observar en cualquier fototipo cutáneo. La incidencia de nevos displásicos es mayor en pacientes con fototipos I y II de Fitzpatrick, comparado con los fototipos III y IV.^{6,7} En este estudio los pacientes con un nevo melanocítico displásico fue mayor en el fototipo III con 14 casos (54%), Méndez y col.¹ reportaron un mayor número de casos en pacientes con fototipo IV en el 59.1%, este estudio también realizado en población mexicana, tal vez debido a que en nuestra población son más comunes los fototipos III y IV por lo que puede variar este dato de acuerdo a la región geográfica.

Los nevos displásicos los encontramos mayormente en cara posterior del tronco y de este en la parte superior, sin embargo pueden estar presentes en cualquier topografía incluyendo áreas foto protegidas.^{1,6} La topografía en la mayoría de las publicaciones se reporta en el tronco, llama la atención que en nuestra población la topografía más frecuente fue el segmento correspondiente a cabeza y cuello con 32% (n=9), seguido de extremidades inferiores con 28.5% (n=8).

En cuanto a las características clínicas, los nevos atípicos comparten algunas de las características clínicas del melanoma, como la asimetría, los bordes irregulares, los colores múltiples y el diámetro > 5 mm.

Varios estudios han demostrado la poca correlación existente entre las características clínicas atípicas de los nevos melanocíticos con la presencia de atipia histológica.⁴⁰ Es importante resaltar que la definición de nevo melanocítico displásico debe ser exclusivamente dermatopatológica, y se habla de nevo melanocítico atípico a los nevos clínicamente atípicos.

Para el abordaje clínico de lesiones pigmentadas sospechosas, se puede aplicar la regla del ABCDE que es utilizada para la detección de melanoma.^{6,8} En nuestro trabajo hemos analizado cada una de las características atípicas en cuanto a la clínica con el ABCD y las hemos correlacionado con la presencia o no de atipia histológica.

Según nuestros resultados, no existen características clínicas estadísticamente significativas para orientarnos al diagnóstico histológico de nevo displásico en cuanto a la asimetría, presencia de 2 o más colores o el diámetro; sin embargo, pudimos observar que la presencia de bordes irregulares se observa con más frecuencia en este tipo de nevos siendo la única característica clínica del ABCD estadísticamente significativa con una p 0.036, esto difiere del estudio de Méndez y col.¹ en el cual la presencia de dos o más colores se observó con mayor frecuencia en este tipo de nevos. Pero al igual que Morales y col.³ en su estudio la presencia de bordes irregulares parece ser una característica importante.

En un estudio, se observó que el aspecto clínico atípico correlacionó con displasia en el 7% de los casos, en 23% de los casos con dos características clínicas de atipia, y en el 62% con tres características clínicas.⁴¹ En nuestro estudio se observó que de los nevos displásicos el 82.14% ($n=23$) presentaron al menos 2 características clínicas de nevo atípico y solo 5 nevos (17.85%) no se clasificaron como atípicos clínicamente. En contraste con Piepkorn y col.⁴² Quienes en un estudio observaron características histológicas de nevos displásicos en un 53% de nevos que clínicamente no fueron clasificados como nevos displásicos.

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que el riesgo para desarrollar melanoma se correlaciona de forma estadísticamente significativa con la presencia de nevos clínicamente atípicos.^{40,43} En concreto, la presencia de 1 nevo clínicamente atípico implica un riesgo 2 veces mayor de desarrollo de melanoma, mientras que la presencia de 10 o más nevos implica un riesgo 12 veces mayor. Por tanto el nevo atípico parece ser un marcador de riesgo para el paciente más que una lesión de riesgo en sí misma.^{1,3}

Histológicamente, los nevos displásicos presentan grados variables de atipia de las células melanocíticas (leves a severas) a nivel dérmico-epidérmico mientras que el melanoma puede mostrar atipia del componente dérmico y propagación significativa pagetoide en la epidermis.

Es importante determinar la morfología entre un nevo displásico y melanoma sobre todo en aquellos con atipia severa, ya que existen diferencias sustanciales en el pronóstico del paciente. La propagación pagetoide con aumento de los melanocitos y atipia dermo-epidérmica puede ser vista tanto en el nevo displásico severo como en el melanoma. Las mitosis son frecuentes asociadas con melanomas, pero se puede observar en nevo displásico,¹⁴ por lo que ante lesiones que se reportan con grado de displasia severa se deben de realizar estudios de tinciones de inmunohistoquímica para descartar melanoma.

En cuanto a los criterios histológicos de nevo displásico el 100% (n=28) presentaron atipia citológica y proliferación lentiginosa, seguida de hiperplasia melanocítica a puntas y caras de los procesos interpapilares 93% (n=23), anastomosis de los procesos interpapilares y fibroplasia lamelar presentaron el 82% (n=23). En cuanto grado de displasia la mayoría 61% (n=17) presentaron un grado de displasia leve, 36% (n=10) grado de displasia moderado y solo 1 nevo (3%) presentó características de displasia severa, el cual se envió a estudio de inmunihistoquímica confirmando así el grado de displasia descartando que se tratase de un melanoma.

CAPÍTULO 10. CONCLUSIONES

La presencia de nevos melanocíticos displásicos es frecuente en nuestra región particularmente en la población menor de 30 años. Afecta más al sexo masculino sin embargo es similar el porcentaje de afectación en las mujeres. Los nevos melanocíticos displásicos se presentan más frecuentemente en estudiantes (42%), amas de casa (11%) y otros oficios relacionados con la exposición solar. Los pacientes afectados con mayor frecuencia son pacientes de piel morena, con fototipo III (54%) en la mayoría de los casos y fototipo IV. Se presenta en el segmento de cabeza y cuello seguido de extremidades inferiores. La morfología clínicamente valorada con el ABCD, si bien es controversial en cuanto a la correlación con la histología las características más significativas son la asimetría y el borde irregular seguido de la presencia de 2 o más colores observando mayor riesgo cuando presentan 3 o más colores para sospechar de un nevo displásico. En cuanto a las características histológicas todos los nevos displásicos presentan atipia citológica y proliferación lentiginosa y en cuanto a los grados de displasia el más frecuente es el grado leve, si bien la progresión de un nevo displásico a melanoma es excepcional, es un factor de riesgo importante para la aparición de un melanoma de novo, por lo que es importante la prevención desde la infancia haciendo énfasis en la fotoprotección como una medida esencial que impactaría en el comportamiento del cáncer de piel en jóvenes y con ello, en la morbilidad y costos de salud pública, es importante la realización de campañas en escuelas y en medios de difusión para que las familias mexicanas adopten hábitos correctos en cuanto a la cultura de la fotoprotección, vigilancia y atención médica.

Por lo que concluimos que a pesar de lo controversial que puede ser la correlación clínica, patológica de este tipo de lesiones, es importante darle su lugar siempre a una adecuada exploración física e historia clínica que nos puedan hacer sospechar de displasia o malignidad y a pesar que actualmente se cuenta con la dermatoscopia que es una herramienta muy útil en el área de dermatología ya que nos aumenta la sensibilidad para estas lesiones, es importante recordar que la prevención y detección

es tarea de todos, tanto los médicos y personal del área de la salud como parte de la educación a la población por lo que todos debemos ser capaces de reconocer lesiones que clínicamente podamos identificar como lesión de riesgo y poder derivar con el especialista en este caso el dermatólogo para que se pueda valorar y abordar correctamente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguilar YM, Jurado SCF, Pedreros MLP, Medina BA., Llanos, LTS, Alcalá PD. Correlación clínica, dermatoscópica e histopatológica de nevos melanocíticos displásicos. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2015;24(1):5-13.
2. Eliades P, Tsao H. New Insights into the Molecular Distinction of Dysplastic Nevi and Common Melanocytic Nevi—Highlighting the Keratinocyte-Melanocyte Relationship. *J Invest Dermatol*. 2016;136:1933-1935.
3. Morales CAM, Castrodeza SJ, Martínez GG, Peral MI, Miranda RA. Estudio de correlación clínica, dermatoscópica e histopatológica de nevus melanocíticos atípicos. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99(5):380-389.
4. McKee PH, Calonje E. *Diagnostic atlas of melanocytic pathology*. 1st edition. Elsevier Health Sciences. 2009.
5. Clark WH, Reimer RR, Greene M, Ainsworth AM, Mastrangelo MJ. Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions: The BK mole syndrome'. *Arch Dermatol*. 1978;114(5):732-738.
6. Friedman RJ, Farber MJ, Warycha MA, Papathasis N, Miller MK, Heilman ER. The “dysplastic” nevus. *Clin Dermatol*. 2009;27:103-115.
7. Izquierdo MEI, Valdés GA, Aguilarte PMA, Medina OLL, Palacio CEC. Caracterización de pacientes con lesiones pigmentarias de piel con riesgo de transformación maligna. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurre*. (2015).
8. Rezze GG, Leon A, Duprat J. Dysplastic nevus (atypical nevus). *An Bras Dermatol*. 2010;85(6):863-871.
9. Rosendahl CO, Grant-Kels, JM, Que SKT. Dysplastic nevus: Fact and fiction. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(3):507-512.

10. Duffy K, Grossman D. The dysplastic nevus: from historical perspective to management in the modern era: part I. Historical, histologic, and clinical aspects. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(1):1-e1.
11. Ackerman AB, Magana GM. Naming Acquired Melanocytic Nevi Unna's, Miescher's, Spitz's, Clark's. *Am J Dermatopathol.* 1990;12(2):193-209.
12. Adaji A, Gaba P, Lohse CM, Brewer JD. Incidence of atypical nevi in Olmsted County: an epidemiological study. *J Cutan Pathol.* 2016;43(7): 557-563.
13. Fernandes NC. The risk of cutaneous melanoma in melanocytic nevi. *An Bras Dermatol.* 2013;88(2):314-315.
14. Hanna MG, Liu C, Rohde GK, Singh R. Predictive nuclear chromatin characteristics of melanoma and dysplastic nevi. *J Pathol Inform.* 2017;8.
15. Maiques O, Macia A, Moreno S, Barceló C, Santacana M, Veá A, et al. Immunohistochemical analysis of T-type calcium channels in acquired melanocytic naevi and melanoma. *Br J of Dermatol.* 2017;176(5):1247-1258.
16. Ciudad BC, Avilés IJA, Lázaro OP, Suárez FR. Hallazgos dermoscópícos para la detección precoz del melanoma. Análisis de 200 casos. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(7):683-693.
17. Schadendorf D, Fisher DE, Garbe C, Gershenwald JE, Grob JJ, Halpern A, et al. Melanoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:1-20.
18. Lowell AG, Stephen IK, Bárbara AG. Amy SP, David JL. Klaus W. Fitzpatrick's *Dermatology In general Medicine.* 8th Edición. Mc Graw Hill. 2012:1410-1415.
19. Duffy K, Grossman D. The dysplastic nevus: from historical perspective to management in the modern era: II. Molecular aspects and clinical management. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(1):19-e1.
20. Roh MR, Eliades P, Gupta S, Tsao H. Genetics of melanocytic nevi. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2015;28(6):661-672.

21. Guégan S, Kadlub N, Picard A, Rouillé T, Charbel C, Coulomb-L'Hermine, et al. Varying proliferative and clonogenic potential in NRAS-mutated congenital melanocytic nevi according to size. *Exp Dermatol*. 2016;25(10):789-796.
22. Bray FN, Shah V, Nouri K. Laser treatment of congenital melanocytic nevi: a review of the literature. *Lasers Med Sci*. 2016;31(1):197-204.
23. Simons EA, Huang JT, Schmidt B. Congenital melanocytic nevi in young children: Histopathologic features and clinical outcomes. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(5):941-947.
24. Ahn CS, Guerra A, Sangüeza OP. Melanocytic Nevi of Special Sites. *The Am J of Dermatopathol*. 2016;38(12):867-881.
25. Larre BA, Zalaudek I, Longo C, Dufrechou L, Argenziano G, Lallas A. et al. Melanocytic nevi with special features: clinical-dermoscopic and reflectance confocal microscopic-findings. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(7):833-845.
26. Kelly JW, Yeatman JM, Regalia C, Mason G, Henham AP. A high incidence of melanoma found in patients with multiple dysplastic naevi by photographic surveillance. *Med J Aust*. 1997;167(4):191-194.
27. Ferrari B, Pupelli G, Farnetani F, De Carvalho NT, Longo C, Reggiani C, et al. Dermoscopic difficult lesions: an objective evaluation of reflectance confocal microscopy impact for accurate diagnosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015. 29(6), 1135-1140.
28. Martori MF, Rodríguez YP, Seara GY. Patrones dermatoscópicos en los nevus melanocíticos. *Fol Dermatol Cub*. 2014;8(1).
29. Mercado CS. La microscopia confocal de reflectancia como herramienta diagnóstica en Dermatología. *Dermatol Rev Mex*. 2015;59(2):150-155.
30. Clemente C, Cochran AJ, Elder DE, Levene A, Mackie RM, Mihm MC, et al. Histopathologic diagnosis of dysplastic nevi: concordance among pathologists convened by the World Health Organization Melanoma Programme. *Human pathology*. Human. 1991;22(4):313-319.

31. Droppelmann K, Cataldo K, Molgó M, Goñi I, León A, Camus M, et al. Cuándo y cómo realizar una biopsia de las lesiones cutáneas frecuentes: lo que el cirujano debe saber. *Rev Chil Cir.* 2015;67(5):538-544.
32. Maghari A. Recurrence of Dysplastic Nevi Is Strongly Associated with Extension of the Lesions to the Lateral Margins and into the Deep Margins through the Hair Follicles in the Original Shave Removal Specimens. *Dermatol Res Pract.* 2016.
33. General Assembly of the World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coll Dent.* 2014;81(3):14-8.
34. De Salud, L. G., & UNICO, C. *Ley General de Salud.* México: Editorial ISEF. 2013.
35. World Health Organization, & Council for International Organizations of Medical Sciences. *International ethical guidelines for health-related research involving humans.* Geneva. CIOMS. 2016.
36. Miller AJ, Miller AJ, Mihm MC Jr. Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2006;355(1):51-65.
37. Halpern A, Quigley E. Atypical (dysplastic) nevi. UpToDate. Citado Nov 2019. Disponible en: [https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/atypical-dysplasticnevi?search=37.%09Allan%20Halpern,%20MSc%20Elizabeth%20Quigley,%20MD%20Nevus%20at%20C3%ADpicos%20\(displ%C3%A1sicos\).%20UpToDate.\(2019&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/atypical-dysplasticnevi?search=37.%09Allan%20Halpern,%20MSc%20Elizabeth%20Quigley,%20MD%20Nevus%20at%20C3%ADpicos%20(displ%C3%A1sicos).%20UpToDate.(2019&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
38. Augustsson A, Stiernér U, Suurküla M, Rosdahl I. Prevalence of common and dysplastic naevi in a Swedish population. *Br J Dermatol.* 1991;124(2):152-156.
39. Holly EA, Kelly JW, Shpall SN, Chiu SH. Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 1987;17(3):459-468.
40. Annessi G, Cattaruzza MS, Abeni D, Baliva G, Laurenza M, Macchini V, et al. Correlation between clinical atypia and histologic dysplasia in acquired melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(1):77-85.

41. Brochez, L, Verhaeghe E, Grosshans E, Haneke E, Piérard G, Ruitter D, Naeyaert JM. Inter-observer variation in the histopathological diagnosis of clinically suspicious pigmented skin lesions. *J Pathol.* 2002;196(4):459-466.
42. Piepkorn, M, Meyer LJ, Goldgar D, Seuchter SA, Cannon-Albright LA, Skolnick MH, et al. The dysplastic melanocytic nevus: a prevalent lesion that correlates poorly with clinical phenotype. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20(3):407-415.
43. Barnhill, RL, Roush GC. Correlation of clinical and histopathologic features in clinically atypical melanocytic nevi. *Cancer.* 1991;67(12):3157-3164.