

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DEL MÉXICO, O.D.

NEVO DE SPITZ. ANÁLISIS CLÍNICO-PATOLÓGICO DE 35
AÑOS, EN EL SERVICIO DE DERMATOPATOLOGÍA, HOSPITAL
GENERAL DE MÉXICO O. D.

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA DE DERMATOPATOLOGÍA

P R E S E N T A:

DRA. AMÉRICA ALEJANDRA PASOS ESTRADA

ASESORA DE TESIS: DRA PATRICIA MERCADILLO PÉREZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A MI MAESTRA DRA. PATRICIA MERCADILLO PÉREZ

Por sus enseñanzas en el curso, por el honor de ser su alumna y de trabajar a su lado, por su ejemplo, por motivarme siempre a dar lo mejor de mí, por su amor a la Dermatopatología que en todo momento transmite y por ser un ejemplo a seguir en todos los aspectos.

AL DR. LUIS MIGUEL MORENO LÓPEZ

Por su valioso tiempo dedicado a la ayuda en la elaboración de este trabajo. Por compartir sus conocimientos y sobre todo por su amistad.

A MIS PADRES Y HERMANOS

Por su apoyo incondicional, su ayuda desinteresada, por confiar en mí en todo momento. Sin ustedes nunca habría logrado culminar cada una de las etapas de mi vida.

A MAURICIO LOZOYA GARCÍA

Por todo su amor, su apoyo sin condiciones, por su tiempo, su ayuda en todo momento para la culminación del curso y del presente trabajo.

A NYMROD PALOMINO GONZALEZ

Por ser la mejor compañera que pude haber tenido, por su amistad y todo su apoyo, sin ella no hubiera sido lo mismo.

AL PERSONAL TÉCNICO Y ADMINISTRATIVO DEL SERVICIO DE DERMATOPATOLOGIA

Por su colaboración a la realización de este trabajo y por ayudar a crear un ambiente cordial de trabajo.

Dr. J. Francisco González Martínez

Director de Enseñanza

Hospital General de México, O.D.

Dra. Patricia Mercadillo Pérez

Directora de tesis

Profesora Titular del Curso Universitario de Especialización

En Dermatopatología

Jefa del Servicio de Dermatopatología

Hospital General de México, O.D.

INDICE

CAPÍTULO 1

CAPÍTULO 1

MARCO TEÓRICO	1
Introducción	2
Epidermiología	3
Características clínicas	4
Características histopatológicas	5
Otras variantes histopatológicas	8
Técnicas especiales	11

CAPÍTULO 2

DESARROLLO DEL ESTUDIO	13
Justificación	14
Planteamiento del problema	15
Objetivos	15
Material y métodos	16
Consideraciones éticas	22
Recursos para el estudio	22
Anexo	24

CAPÍTULO 3	26
RESULTADOS	27
CAPÍTULO 4	50
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	
Discusión	51
Conclusiones	57
CAPÍTULO 5	60
IMÁGENES	
Figuras	61
REFERENCIAS	69

CAPÍTULO 1

MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO 1

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

El nevo de Spitz o de células epitelioides es una proliferación melanocítica benigna, crónica, poco frecuente y que predomina en niños con características clínicas e histológicas particulares. La presentación clínica habitual es una pápula eritematosa, semiesférica, que se localiza en cara y extremidades inferiores de niños y adolescentes.

La histología clásica está caracterizada por melanocitos epitelioides o fusiformes distribuidos en nidos orientados verticalmente que se localizan en la unión dermoepidérmica o que se extienden a la dermis con presencia de maduración. Es posible encontrar evidencia de nevos de Spitz combinados con otros tipos de lesiones melanocíticas.

Existe una variedad de melanoma denominada “Spitzoide” que es particularmente difícil de diferenciar del Nevo de Spitz.

En 1948 Sophie Spitz describió las características clínicas e histológicas de una lesión melanocítica con semejanza a melanoma, pero que sin embargo no tenía un comportamiento maligno.^{1,2} Ella llamó a esta lesión melanoma juvenil. Ella describió una serie de 13 pacientes de 18 meses a 12 años con una pápula única, pequeña, rojiza a marrón, localizada en cara y extremidades.

Histopatológicamente ella describió que los principales cambios estaban confinados a la epidermis y se caracterizaban por células aisladas o agrupadas en la capa basal, las cuales eran alargadas, con gránulos marrones en el citoplasma. Además hizo la observación de que la cantidad de pigmento observado microscópicamente no correspondía a la pigmentación clínica. Y que la coloración rojiza se correlacionaba con el aumento en la vascularidad de las lesiones.

El término eponímico Nevo de Spitz es actualmente el más usado para denominar esta lesión, pero también ha sido llamado nevo de células epitelioides y fusiformes, nevo de células fusiformes, nevo de células epitelioides, melanoma prepuberal y melanoma juvenil.

Se sabe actualmente que el nevo de Spitz ocurre no solo en niños y adolescentes, sino también en adultos.^{3,4}

Múltiples variantes han sido reconocidas, las cuales incluyen el nevo de Spitz desmoplásico, el nevo pigmentado de células fusiformes o nevo de Reed, la variedad angiomatoide, y el nevo de Spitz atípico.⁵

Existen algunas lesiones con características de Nevo de Spitz (lesiones “Spitzoides”) que no exhiben las características histológicas clásicas, en donde el principal problema es como diferenciar aquellas que presentaran un comportamiento benigno de las lesiones melanocíticas malignas con características histológicas semejantes. Técnicas de inmunohistoquímica, estudios moleculares y genéticos han intentado proveer herramientas auxiliares en la diferenciación de estas lesiones.

El manejo de los nevos de Spitz y de las lesiones con características “Spitzoides” debe ser individualizado en cada paciente teniendo en cuenta las características clínicas y los hallazgos histopatológicos.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia del nevo de Spitz es desconocida, en un estudio realizado por Cesinaro y colaboradores⁶ estimaron una incidencia de 10 casos por 100,000 habitantes en una serie en población italiana. Weedon and Little³ encontraron que en Australia la presentación anual fue de 1.4 casos por 100,000 habitantes, comparada con una incidencia de 25.4 por 100,000 habitantes de melanoma en la

misma región geográfica. Existen reportes aislados de incidencia, sin embargo no existen estudios epidemiológicos adecuados de Nevo de Spitz.

En múltiples series se reporta una leve predominancia en pacientes femeninos, sin embargo algunos autores puntualizan en que esto refleja la mayor tendencia de las mujeres a removerse estas lesiones con fines cosméticos. (3,7). La mayoría de los nevos de Spitz son adquiridos, sin embargo existen reportes de lesiones presentes al nacimiento.

La edad había sido usada como un criterio diagnóstico del nevo de Spitz, pero ahora se sabe que estas lesiones también se pueden desarrollar en pacientes adultos. ⁴ Dal Pozzo y colaboradores (9) encontraron que el 72% de sus pacientes se encontraban por debajo de los 15 años de edad. Weedon y colaboradores³ reportan que el 30% de los 211 pacientes que estudiaron se encontraban por arriba de los 20 años de edad. Un estudio reciente de 247 pacientes encontró que el 66% de estas lesiones ocurren en pacientes mayores de 20 años de edad.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La presentación clínica habitual del Nevo de Spitz es como una pápula solitaria, semiesférica, superficie lisa, firme y asintomática.⁷ Esta lesión puede ser en algunos casos polipoide o verrugosa y puede estar erosionada o con costra cuando es traumatizada.³ El color es típicamente descrito como rosado o rojizo y menos frecuentemente como marrón o negro.⁷ Dal Pozzo⁹ en su estudio de 247 pacientes con Nevo de Spitz diagnosticados de 1974 a 1993 se presentaron en un 71.7% como lesiones pigmentadas

Las lesiones en los niños se describen clásicamente que ocurren más comúnmente en la cara seguida por las extremidades.⁴ Las lesiones en los adultos son más comúnmente en extremidades, seguidas por la cara, pero también hay reportes de localizaciones menos comunes como el tronco y la mucosa oral.^{3?} Dal

Pozzo⁹ y colaboradores encontraron que la mayoría de las lesiones estaban localizadas en las extremidades inferiores en todos los grupos de edad. El tamaño de los nevos es normalmente menos a 15 mm^{3,6} y raramente son más grandes.

El diagnóstico clínico diferencial en niños incluye otros nevos melanocíticos, xantogranuloma juvenil, Granuloma telangiectásico, histiocitoma y verrugas.⁴ El diagnóstico diferencial de melanoma debe ser considerado en los pacientes adultos. Otras consideraciones clínicas deben ser dermatofibroma, hemangioma, fibroma, molusco contagioso, cicatrices queloides, pseudolinfoma, mastocitosis y Sarcoma de Kaposi.⁷ En pacientes adultos el diagnóstico clínico de Nevo de Spitz es menos frecuentemente sospechado.⁴

Algunos autores han tratado de inferir el comportamiento biológico basado en la recurrencia posterior a la biopsia o excisión. Cesinaro y colaboradores⁶ no encontraron recurrencia alguna en el sitio de biopsia o metástasis en sus 247 casos reportados después de un seguimiento de 94 meses.¹¹ De dichas lesiones 24 fueron completamente resecaadas y 25 lesiones presentaron lesión histológica residual después de su resección los cuales fueron seguidos durante 5 años sin mostrar recurrencia. Algunas lesiones durante su seguimiento presentaron metástasis y en estos casos fueron reclasificados a melanomas.

CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS

Se han realizado muchos esfuerzos por establecer criterios histológicos para establecer características histológicas definitivas para el diagnóstico de nevo de Spitz. El diagnóstico debe ser realizado en base a diversos criterios bien establecidos.

Un prerrequisito absoluto es la presencia de grandes células melanocíticas con morfología epitelioides o fusiformes.³ Estas células pueden tener incrementada la relación núcleo/citoplasma.¹³ Uno o varios nucleolos eosinofílicos pueden estar presentes en los núcleos vacuolados.

En la epidermis los melanocitos se distribuyen a lo largo de la unión dermoepidérmica principalmente en nidos que se orientan en forma perpendicular a la lesión.⁷ Una característica histológica importante es su forma bien circunscrita, con los nidos intraepidérmicos bien demarcados lateralmente de la epidermis adyacente. La epidermis es en ocasiones hiperqueratósica con acantosis.¹³ Los nidos de melanocitos se observan separados artificialmente de la epidermis formando hendiduras, dándole un aspecto característico. Estudios de microscopía electrónica han demostrado que estos espacios son un artefacto secundario a la contracción del tejido en el procesamiento.⁷

En 1979 Kamino y colaboradores¹⁴ describieron unos glóbulos eosinofílicos, pálidos, PAS y Tricrómico positivos en la epidermis, de los cuales 65% se encontraban en los nevos de unión, 75% en los compuestos y 25% en los intradérmicos y solo en el 2% de los melanomas. Estas estructuras se han reportado como positivas ante la reacción de inmunohistoquímica para colágeno tipo IV y laminina, lo que sugiere que estas estructuras están compuestas de material de la membrana basal que puede ser sintetizada por células epiteliales y melanocíticas. Búsqueda de células apoptóticas dentro de los glóbulos eosinofílicos o cuerpos de Kamino usando el método TUNEL encontró que éstas no eran un componente de dichas estructuras.¹⁶

Los nevos de Spitz pueden ser de unión, compuestos o intradérmicos.⁷ El patrón histológico más común es el nevo compuesto en el cual las células fusiformes son predominantes sobre las epitelioides.

Coskey y Mehregan⁴ encontraron que no existe correlación entre la edad de la lesión con la localización de los melanocitos, ya sea en la unión, dermis o ambos. Migración hacia la parte superficial ocurre ocasionalmente en las porciones inferiores de la epidermis y raramente en las superiores.⁷

Pequeños nidos de 2 o más células también pueden ser observados extendiéndose en el estrato córneo.³ La pigmentación es usualmente ausente o

difuso, y cuando está presente, se encuentra generalmente confinado a las células cercanas a la epidermis.¹³

Cuando el componente dérmico está presente en el nevo de Spitz, la maduración, que es la disminución en el número y tamaño de las células en las porciones profundas de la dermis, es usualmente observada.^{6,7,13}

En la base de la lesión se observan células más pequeñas, fusiformes que se disponen entre las fibras de colágeno sin destruirlas.¹³ Sin embargo en algunos casos el tamaño y la forma de los melanocitos no disminuye en las porciones profundas de la lesión, siendo estos similares a los que se encuentran cercanos a la epidermis.

Las figuras mitóticas son raras, y cuando están presentes se localizan usualmente en las porciones superiores de la lesión y raramente en el componente profundo, siendo además típicas. Kener y Ackerman¹⁷ hicieron énfasis en que las mitosis atípicas son extremadamente raras en los nevos de Spitz, y, cuando se encuentran presentes se debe sospechar que se trata de una lesión melanocítica maligna. Algunas veces se puede observar edema y telangiectasias en la parte superior de la dermis, además se puede observar un infiltrado inflamatorio en parches alrededor de los vasos y los nidos del nevo.⁷

Los nevos de Spitz pueden contener células gigantes que pueden ser mononucleadas o multinucleadas y son diferentes a las observadas en los nevos melanocíticos comunes.⁷ Las células contienen abundante citoplasma y sus núcleos son a menudo hipercromáticos y atípicos. Estas células gigantes se encuentran normalmente en la parte más superficial de la lesión y son más prominentes a lo largo de la capa basal de la epidermis.¹ Otros autores consideran que su ausencia en lesiones con características de nevo de Spitz no excluye su diagnóstico.⁷

Paniago-Pereira y colaboradores⁷ consideran que las características que son absolutamente esenciales para el diagnóstico de nevo de Spitz son células

melanocíticas de gran tamaño, con forma fusiforme o epiteliode, componente intraepidérmico bien demarcado en los bordes laterales, maduración profunda, y rara vez presentes melanocitos individuales por encima de la capa basal de la epidermis. La presencia de telangiectasias, infiltrado inflamatorio, hiperplasia epidérmica, hendiduras, células névicas gigantes multinucleadas, fibrosis dérmica, edema, melanina dispersa así como figuras mitóticas presentes fueron considerados como criterios menores.

Weedon y Little³ no encontraron diferencias histológicas entre las lesiones que se presentaron en los adultos y las observadas en los niños. Paniago-Pereira y colaboradores⁷ observaron que los pacientes jóvenes por lo general tenían lesiones que histológicamente se caracterizaban por papilomatosis, edema, telangiectasias en la dermis papilar, y los melanocitos con predominio epiteliode con un estroma predominantemente laxo. Estos hallazgos histológicos se correlacionan clínicamente con pápulas sésiles, rojo-naranja y suaves. Los pacientes mayores de 30 años de edad, a menudo muestran clínicamente lesiones planas, o de forma semiesférica y de consistencia firme; que en la histología exhiben grandes células fusiformes, epitelioides, o ambas en un estroma desmoplásico con fibras de colágeno engrosadas.

VARIANTES HISTOPATOLÓGICAS

Se han descrito diversas variantes de Nevo de Spitz. Se han descrito casos de Nevo de Spitz múltiple, ya sea en grupo o diseminado (Agminado).¹⁸

Nevo de Spitz desmoplásico. Fue descrito por primera vez como una variante que se presenta solo en pacientes adultos.⁷ Clínicamente se presenta como placa o una pápula firme en forma de domo. Histológicamente grandes células fusiformes o epitelioides se observan distribuidas entre las fibras de colágeno engrosadas. Esta lesión se localiza preferentemente en las extremidades inferiores.⁵

Nevo de células fusiformes pigmentado o Nevo de Reed. Es considerado como una variante del Nevo de Spitz por algunos autores.⁵ Se presenta principalmente en adultos y clínicamente se ha descrito como una pápula bien circunscrita, pigmentada que mide menos de 0.6 cm. Esta lesión se localiza principalmente en las extremidades inferiores, predominando en el muslo. Histológicamente es una proliferación muy celular de melanocitos fusiformes, pigmentados. Dichas células se distribuyen en nidos compactos a lo largo de la unión dermoepidérmica y la dermis superior. Figuras mitóticas en la base de la lesión no son un hallazgo infrecuente.

Nevo de Spitz atípico. Es la variante más controversial de las lesiones antes mencionadas. Algunas lesiones con características de nevo de Spitz han mostrado comportamiento clínico maligno y han presentado metástasis.¹² Estas lesiones han sido designadas como Nevo o tumor de Spitz atípico.⁵ En la descripción original de Sophie Spitz de 13 casos, 1 paciente tuvo una lesión que clínicamente mostró un rápido crecimiento, y que histológicamente presentaba características diferentes de los demás casos, presentando células neoplásicas estrechamente agrupadas, falleciendo el paciente posteriormente.¹ Algunos autores creen que una evaluación cuidadosa de las lesiones diagnosticadas como Nevo de Spitz atípico pueden ser reclasificadas como Nevo de Spitz o melanoma y que las lesiones que se reportaron con presentación de metástasis fueron melanomas mal diagnosticados, un pequeño número de dichas lesiones surgidas en asociación de un Nevo de Spitz.¹⁹

Estos autores reconocen que la distinción entre nevo de Spitz y melanoma es uno de los diagnósticos de mayor dificultad para la mayoría de los patólogos y recomiendan la búsqueda de una opinión experta cuando un diagnóstico definitivo no puede ser emitido.¹⁹

Algunos autores apoyan la designación del término de Nevo de Spitz atípico, de las lesiones que presentan un predominio de células fusiformes, aumento en la celularidad, asimetría de la lesión, patrón de crecimiento infiltrante que en

ocasiones se extiende hasta el tejido celular subcutáneo, con presencia de figuras mitóticas en el componente dérmico, algunas de ellas atípicas.^{20,21} Se han notificado casos de lesiones reportadas como nevo de Spitz atípico en lo que las células tumorales se encontraron en los ganglios regionales mediante la técnica de ganglio centinela.²¹ Algunos autores han propuesto que la técnica de ganglio centinela sea realizada como un auxiliar diagnóstico y, si es positiva hacer el diagnóstico de melanoma.²²

Nevo de Spitz Angiomatoide. Esta es una variedad que tiende a presentarse más frecuentemente en mujeres en la tercera década de la vida que histológicamente están constituidos por melanocitos predominantemente epitelioides aunque células fusiformes pueden estar presentes. Dichas células están distribuidas en un estroma que puede ser edematoso o densamente fibroso. En el estroma son visibles grandes vasos capilares, prominentes, de paredes gruesas, con células endoteliales normales.⁴³

Nevo de Reed o fusocelular y pigmentado. Descrito en 1976 por Richard Reed, es considerado una variante pigmentada del nevo de Spitz y para otros autores es una variante de células fusiformes y epitelioides de menor frecuencia. Se presenta tanto en niños como también en la edad adulta, con una media entre los 25 y 30 años con predominio del sexo femenino. Generalmente se localiza en la parte superior de las extremidades inferiores encontrándose en menor frecuencia en tronco, cabeza y cuello. Clínicamente se caracteriza por la presencia de una lesión pigmentada que suele medir alrededor de unos 0,6 mm de diámetro de coloración marrón oscura a negruzca, de aspecto homogéneo, de bordes regulares, bien definidos, asociada a poco tiempo de evolución generalmente menos de un año. En el estudio histopatológico se reconoce un tumor simétrico de bordes laterales nítidos, compuesto por proliferación de melanocitos fusiformes, normotípicos, pigmentados, dispuestos en nidos en la unión dermoepidérmica, en ocasiones algunos melanocitos pueden situarse por encima o por debajo (dermis papilar) de este límite. Mitosis escasas. Epidermis hiperplásica e hiperpigmentada, a veces cuerpos de Kamino. Dermis papilar con infiltrado inflamatorio, con melanófagos.

Otra variedad observada en raras ocasiones es una lesión con características de Nevo de Spitz junto con características de otros nevos melanocíticos benignos.²⁴ Estas lesiones se conocen como nevo combinado. Clínicamente la mayoría de las lesiones son pápulas de color marrón oscuro o nódulos que pueden estar localizados en cualquier topografía. En la variante de células fusiformes pigmentadas, se observan células fusiformes redondeadas entremezcladas con células névicas normales. Muchos nevos combinados tienen un patrón de nevos adquiridos o congénitos combinados con características de Nevo de Spitz o Nevo Azul.

TÉCNICAS ESPECIALES

El uso de técnicas especiales de estudio genético y molecular para clasificar mejor las lesiones Spitzoides han proporcionado algunos consejos útiles, pero no han proporcionado de forma clara criterios específicos para distinguir las lesiones benignas de las malignas.

Kapur y colaboradores²⁰ realizaron Inmunohistoquímica para Ki67, p21, y sintetasa de ácidos grasos en 10 nevos de Spitz atípicos, 28 nevos de Spitz típicos, 19 lesiones melanocíticas compuestas y 18 melanomas malignos invasores. Ellos encontraron un aumento progresivo y estadísticamente significativo de la expresión de sintetasa de ácidos grasos, la cual se encontró que es expresada fuertemente por el melanoma, del nevo de Spitz, al Nevo de Spitz atípico y Melanoma. Ellos reportaron un incremento en la expresión de Ki-67 cuando compararon los nevos compuestos con melanoma, pero tuvieron un traslapamiento en la expresión de dicho marcador tanto en el Nevo de Spitz típico como en el atípico. La expresión de p21 fue similar en el Nevo de Spitz y melanoma. Los autores concluyen que sus observaciones apoyan el concepto de que el nevo de Spitz atípico es una lesiones melanocítica distinta con un comportamiento biológico diferente.

La mayoría de los nevos de Spitz no muestran cambios genéticos, pero un pequeño número expresa aberraciones cromosómicas que son diferentes de las que se encuentran en el melanoma.²⁵

Ha habido discrepancias en los estudios que comparan mutaciones en los genes B-RAF, N-RAS, y H-RAS en el nevo de Spitz y melanoma.^{26,27} Otro estudio mostró que los nevos de Spitz eran diferentes de los melanomas en su patrón de expresión de inmunohistoquímica de los reguladores del ciclo celular y de apoptosis, asemejándose a los nevos melanocíticos comunes.²⁸

Otra herramienta de inmunoperoxidasa que ha demostrado utilidad es el anticuerpo para Ki-67, MIB-1, el cual es un índice de proliferación que es significativamente más bajo en Nevo de Spitz que en Melanoma, sin embargo hasta la fecha no existen criterios o guías generales para discriminar mediante el índice de proliferación el diagnóstico entre Nevo de Spitz y Melanoma.⁴⁴

CAPITULO 2

DESARROLLO DEL ESTUDIO

I. JUSTIFICACIÓN

El Nevo de Spitz puede aparecer a cualquier edad, predominantemente en las dos primeras décadas de la vida y disminuyen a medida que la edad aumenta. Su incidencia ha sido estimada en menos del 1% de todos los nevos en la infancia. Se localiza en cualquier zona del cuerpo, especialmente en la cara, la cabeza y el cuello en niños y en las piernas en adultos.

Clínicamente aparece, la mayoría de las veces, como un nódulo cupuliforme, redondeado u ovalado, generalmente menor de 1 cm de diámetro y de superficie lisa, presentando habitualmente una coloración rosada, rojiza o bronceada. En otras ocasiones puede ser macular, polipoide, verrugoso, e incluso múltiple o agminado, o puede adquirir una coloración translúcida, purpúrea o negruzca.

El nevo de Spitz comparte diversos rasgos histopatológicos con el melanoma maligno, por lo que su diferenciación puede ser extremadamente difícil. Los principales criterios histológicos que orientan a diferenciar ambas entidades son características histológicas específicas.

Sin embargo, la sobre posición de criterios diagnósticos entre ambos cuadros y la falta de algún método inmunohistoquímico o de análisis molecular que permita claramente delimitar hacen imposible su diagnóstico en algunos casos. Se ha sugerido que ambas coexisten en un espectro continuo, con el nevo de Spitz benigno en un extremo y el melanoma maligno agresivo en el otro, con diversas lesiones entremedio que comparten rasgos de ambas:

Un estudio que favorezca una correlación clínica, una clasificación histopatológica y sus implicaciones pronósticas y de incidencia favorece la consolidación del conocimiento de esta entidad ya que en muchos de los casos hace difícil su diferenciación con Melanoma.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.- ¿Cuál es la frecuencia de presentación y cuáles los hallazgos clínicos dentro de las entidades clasificadas como Nevo de Spitz en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México?

2.- ¿Cuál son los hallazgos histopatológicos dentro de las entidades clasificadas como Nevo de Spitz en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México?

III. OBJETIVOS

A. Objetivo principal

Evaluar las características histopatológicas del Nevo de Spitz y determinar las variedades histopatológicas que se presentan con mayor frecuencia en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México, O.D.

B. Objetivos secundarios

- a) Determinar las características epidermiológicas del Nevo de Spitz en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México, O.D.
- b) Determinar las características clínicas del Nevo de Spitz en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México, O.D.
- c) Determinar el tipo histológico que se presenta con mayor frecuencia en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México, O.D.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

A. Diseño del estudio

El presente estudio es descriptivo, observacional, retrospectivo y abierto.

B. Universo de trabajo

a) Archivo de reportes del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México, O.D.

b) Archivo de laminillas del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México, O.D.

C. Descripción de las variables.

a) Variable 1. Nevo de Spitz

Tipo de Variable: Cualitativa, independiente

Escala de medición: Nominal

b) Variable 2. Edad

Tipo de Variable: Cuantitativa, independiente

Escala de medición: numérica

c) Variable 3. Sexo

Tipo de Variable: Cualitativa, dicotómica

Escala de medición: No hay

d) Variable 4. Número de lesiones

Tipo de Variable: Cuantitativa, independiente

Escala de medición: Numérica

- e) Variable 5. Topografía
Tipo de Variable: Cualitativa, independiente
Escala de medición: nominal

- f) Variable 6. Morfología
Tipo de Variable: Cualitativa, independiente
Escala de medición: nominal

- g) Variable 7. Color
Tipo de Variable: Cualitativa, independiente
Escala de medición: nominal

- h) Variable 8. Tamaño de la lesión
Tipo de Variable: Cuantitativa, independiente
Escala de medición: Numérica

- i) Variable 9. Diagnóstico clínico
Tipo de Variable: Cualitativa, nominal, independiente
Escala de medición: No hay

- j) Variable 10. Simetría de la lesión
Tipo de Variable: Cualitativa dicotómica
Escala de medición: No hay

- k) Variable 11. Bordes demarcados
Tipo de Variable: Cualitativa dicotómica
Escala de medición: No hay

- l) Variable 12. Maduración profunda
Tipo de Variable: Cualitativa dicotómica

Escala de medición: No hay

m) Variable 13. Disrupción del colágeno

Tipo de Variable: Cualitativa dicotómica

Escala de medición: No hay

n) Variable 14. Tipo celular

Tipo de Variable: Cualitativa, nominal, dependiente

Escala de medición: Ordinal

o) Variable 15. Pleomorfismo celular

Tipo de Variable: Cualitativa dicotómica

Escala de medición: No hay

p) Variable 16. Hiperplasia epidérmica

Tipo de Variable: Cualitativa dicotómica

Escala de medición: No hay

q) Variable 17. Cuerpos de Kamino

Tipo de Variable: Cualitativa dicotómica

Escala de medición: No hay

r) Variable 18. Nidos de unión

Tipo de Variable: Cualitativa dicotómica

Escala de medición: No hay

s) Variable 19. Pérdida de cohesión entre las células névicas

Tipo de Variable: Cualitativa dicotómica

Escala de medición: No hay

t) Variable 20. Distribución pagetoide

Tipo de Variable: Cualitativa dicotómica

Escala de medición: No hay

u) Variable 21. Mitosis en la parte profunda

Tipo de Variable: Cualitativa dicotómica

Escala de medición: No hay

v) Variable 22. Células névicas gigantes

Tipo de Variable: Cualitativa dicotómica

Escala de medición: No hay

w) Variable 23. Involucro de anexos

Tipo de Variable: Cualitativa dicotómica

Escala de medición: No hay

x) Variable 24. Infiltrado inflamatorio

Tipo de Variable: Cualitativa, dependiente

Escala de medición: Ordinal

y) Variable 25. Presencia de telangiectasias

Tipo de Variable: Cualitativa dicotómica

Escala de medición: No hay

z) Variable 26. Pigmento melánico

Tipo de Variable: Cualitativa dicotómica

Escala de medición: No hay

aa) Variable 27. Topografía microscópica de la lesión

Tipo de Variable: Cualitativa, nominal

Escala de medición: Ordinal

bb) Variable 28. Variante histopatológica

Tipo de Variable: cualitativa, nominal

Escala de medición: Ordinal

D. Selección de la muestra

a) Tamaño de la muestra

Todos los casos reportados con diagnóstico de Nevo de Spitz del periodo comprendido del 1º de enero de 1975 al 31 de diciembre del 2010.

b) Criterios de selección.

1. Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los casos cuyos reportes y laminillas correspondan al diagnóstico de Nevo de Spitz.

2. Criterios de no inclusión

Aquellos casos cuyos reportes o laminillas correspondan a cualquier otro diagnóstico clínico e histopatológico.

3. Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio todos aquellos casos en los cuales no se cuente con la información necesaria o no sean concluyentes para el diagnóstico de Nevo de Spitz.

E. Procedimiento.

- a) Se revisó el archivo de reportes escritos del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México, O.D. para recopilar los casos correspondientes al diagnóstico de Nevo de Spitz y se obtuvieron los siguientes datos.

1. Edad
2. Sexo
3. Topografía
4. Número de lesiones
5. Morfología de las lesiones
6. Color de las lesiones
7. Tamaño de las lesiones
8. Tiempo de evolución

b) Posteriormente se revisaron las laminillas correspondientes a estos casos, a fin de determinar los siguientes datos:

1. Arquitectura
 - i. Simetría
 - ii. Bordes demarcados
 - iii. Maduración profunda
 - iv. No interrupción del colágeno

2. Tipo celular
 - i. Epitelioide
 - ii. Fusiforme

3. Pleomorfismo celular

4. Otras características
 - i. Hiperplasia epidérmica
 - ii. Cuerpos de Kamino
 - iii. Nidos en la unión
 - iv. Pérdida de la cohesión en los nidos

- v. Distribución pagetoide
- vi. Mitosis en la parte profunda
- vii. Células névicas gigantes
- viii. Involucro de anexos
- ix. Infiltrado inflamatorio

F. Análisis estadístico

Estadística descriptiva principalmente, con cálculo de proporciones y medidas de tendencia central.

Gráficos de frecuencia por aspectos individuales con análisis de incidencia/frecuencia. Tabulaciones y cuadros representativos de hallazgos clínicos e histopatológicos.

V. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Ya que el diseño del estudio es retrospectivo y no hay participación física de pacientes, no existe riesgo alguno

VI. RECURSOS PARA EL ESTUDIO

A. Recursos humanos

Los investigadores mencionados que se ocuparon de la recolección de datos, análisis de laminillas, análisis estadístico y elaboración de resultados

B. Recursos materiales

- a) Archivo de reportes de casos y laminillas del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México, O.D. correspondientes al periodo de 1º de enero de 1975 al 31 de diciembre del 2010.
- b) Formato de recolección de datos (Anexo)
- c) Microscopio Iroscope
- d) Cámara digital canon Power Shot G9 de 12 Megapixeles

ANEXO

(HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS)

NEVO DE SPITZ. ANÁLISIS CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO DE CASOS EN 35 AÑOS, EN EL SERVICIO DE DERMATOPATOLOGÍA, HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.

I. DATOS GENERALES

NOMBRE DEL PACIENTE: _____ INICIALES: _____
EDAD: _____ SEXO: _____ EXPEDIENTE: _____
FECHA: _____ NUMERO DE BIOPSIA: _____

II. DATOS CLINICOS:

A. Número de lesiones:

Única:

Múltiple:

B. Topografía:

Cara:

Tronco:

Extremidades superiores:

Extremidades inferiores:

C. Morfología:

Mancha:

Nódulo:

D. Color:

Color de la piel:

Marrón claro

Rojizo:

Marrón oscuro

Violáceo:

Otro:

E. Tamaño:

Menor de 5 mm

5-10 mm

Mayor de 10 mm

Otro:

F. DIAGNÓSTICO CLÍNICO:

III. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO:

A. Arquitectura:

Simetría:

Bordes demarcados:

Maduración profunda:

No disrupción del colágeno:

Nevo de Spitz. Análisis clínico-patológico

B. Tipo celular:

Células epitelioides:
%_____

Células fusiformes:
%_____

C. Pleomorfismo celular:

Si:

No:

D. Otras características:

Hiperplasia epidérmica:

Mitosis en la parte profunda:

Cuerpos de Kamino:

Células névicas gigantes:

Nidos de unión:

Involucro de anexos:

Pérdida de cohesión de la unión:

Infiltrado inflamatorio:

Perivascular: Difuso:

Distribución pagetoide:

E. Diagnóstico Final:

F. Observaciones:

CAPÍTULO 3

RESULTADOS

CAPÍTULO 3

RESULTADOS

GENERALIDADES

El presente estudio se realizó en el periodo comprendido del 1º de enero de 1975 al 31 de diciembre del 2010.

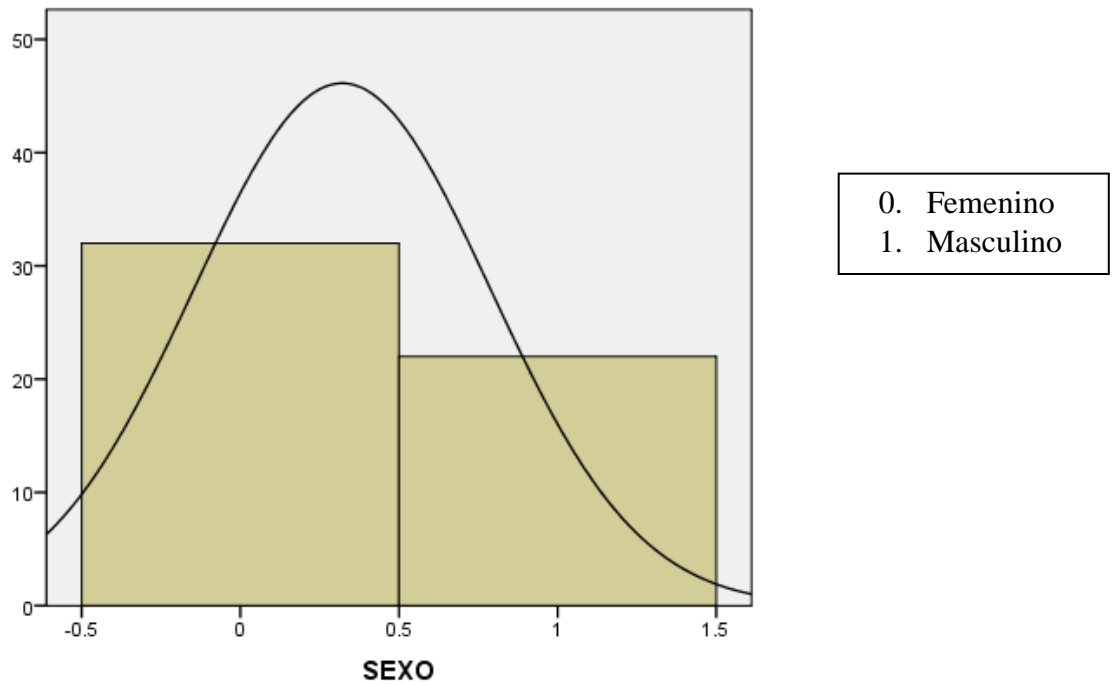
En el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México O.D. se recibieron un total de 51,810 biopsias de las cuales 54 se reportaron como Nevo de Spitz. Lo cual corresponde al 0.104% del total de biopsias recibidas.

El total de pacientes incluidos en este estudio fueron 51 ya que un paciente presento 3 lesiones y otro paciente 2 lesiones.

De los 51 pacientes 32 (55.2%) correspondieron al sexo femenino y 22 (37.9%) al sexo masculino, como se muestra en la y Gráfica y Tabla No.1.

SEXO		
	Frecuencia	Porcentaje %
Femenino	32	55.2
Masculino	22	37.9
Total	54	93.1

Tabla No. 1. Distribución por género



Gráfica 1. Distribución de frecuencia por género

El rango de edad de presentación fue de 1 a 38 años de edad, y la edad media al momento de la biopsia fue de 14.3 años.

En el rango de 1 a 5 años de edad se encontraban 11 pacientes (21.1%)

En el rango de 6 a 10 años se encontraban 5 pacientes (9.6%)

En el rango de 11 a 15 años se encontraron 15 pacientes (28.8%)

En el rango de 16 a 20 años se encontraban 13 pacientes (25%)

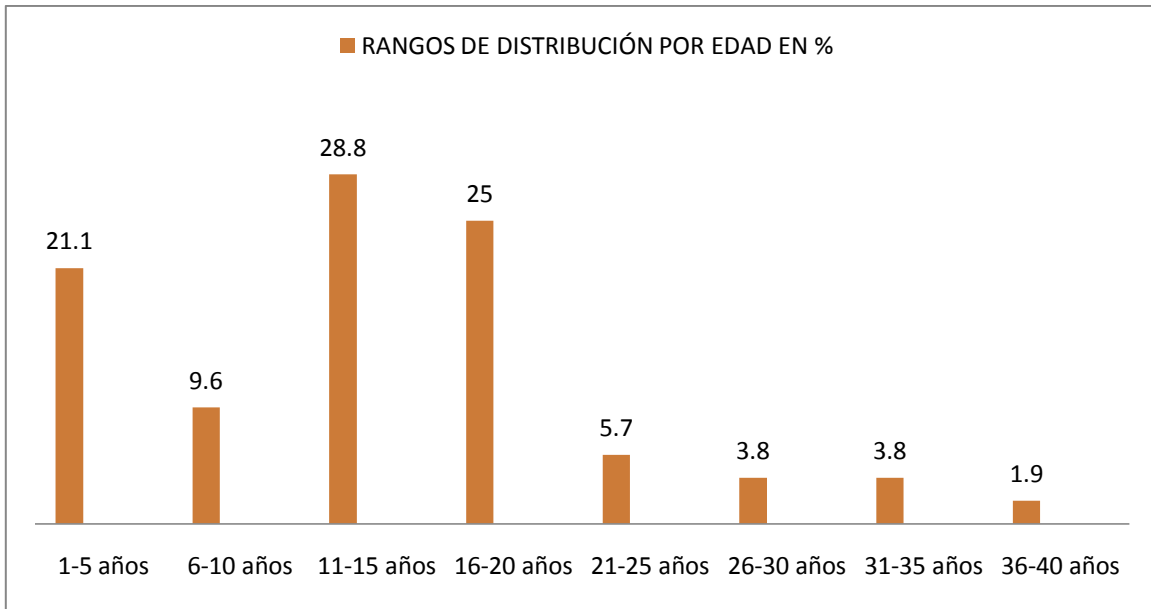
En el rango de 21 a 25 años de edad se encontraron 3 pacientes (5.7%)

En el rango de 26 a 30 años de edad se encontraban 2 pacientes (3.8%)

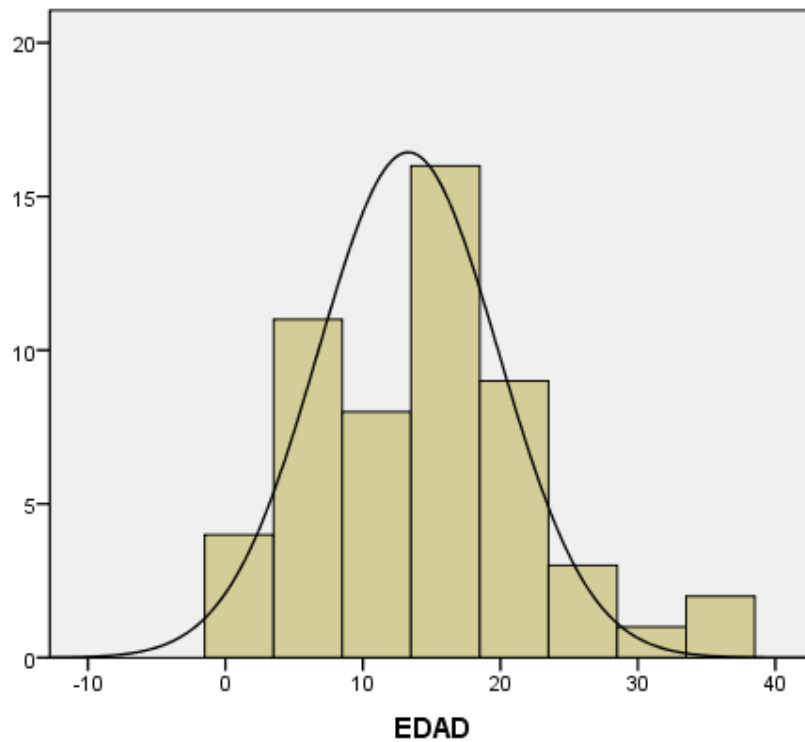
En el rango de 31 a 35 años de edad se encontraron 2 pacientes (3.8%)

En el rango de 36 a 40 años de edad se encontró un paciente (1.9%)

Como se muestra en la siguiente gráfica No. 2 y 3.



Gráfica No. 2 Distribución de las edades de presentación al momento del diagnóstico



Gráfica 3. Distribución de frecuencia por edad

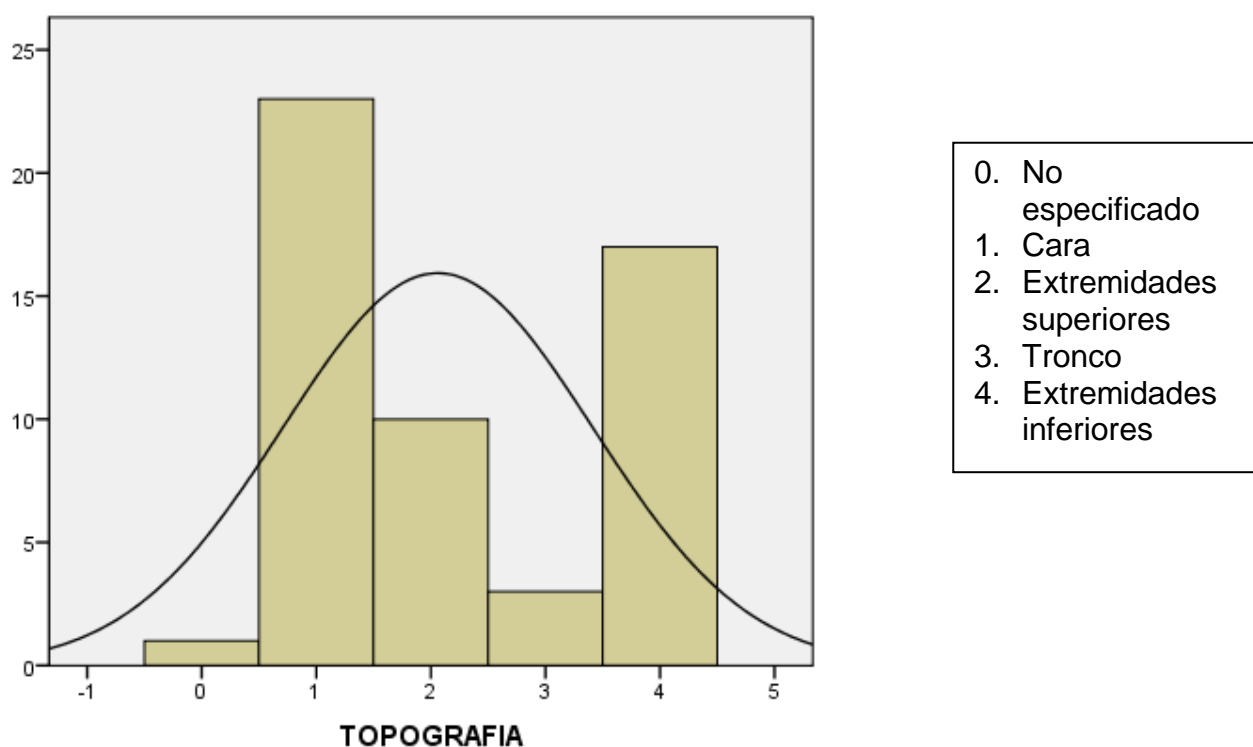
DATOS CLÍNICOS DE LAS LESIONES

En cuanto a la topografía de las lesiones la mayor parte de las lesiones se encontraron en cara siendo 23 lesiones (42.5%), en extremidades superiores 10 lesiones (18.5%), en tronco se encontraron 3 lesiones (5.5%) y en extremidades inferiores 17 lesiones (31.5%).

Como se muestra en la Tabla No. 2 y Gráfica No. 4

TOPOGRAFIA		
	Frecuencia	Porcentaje %
No especificado	1	1.8
Cara	23	42.5
Extremidades superiores	10	18.5
Tronco	3	5.5
Extremidades inferiores	17	31.5
Total	54	100

Tabla No. 2. Distribución de las lesiones de acuerdo a la topografía



Gráfica No. 4 Distribución topográfica de las lesiones diagnosticadas como Nevo de Spitz.

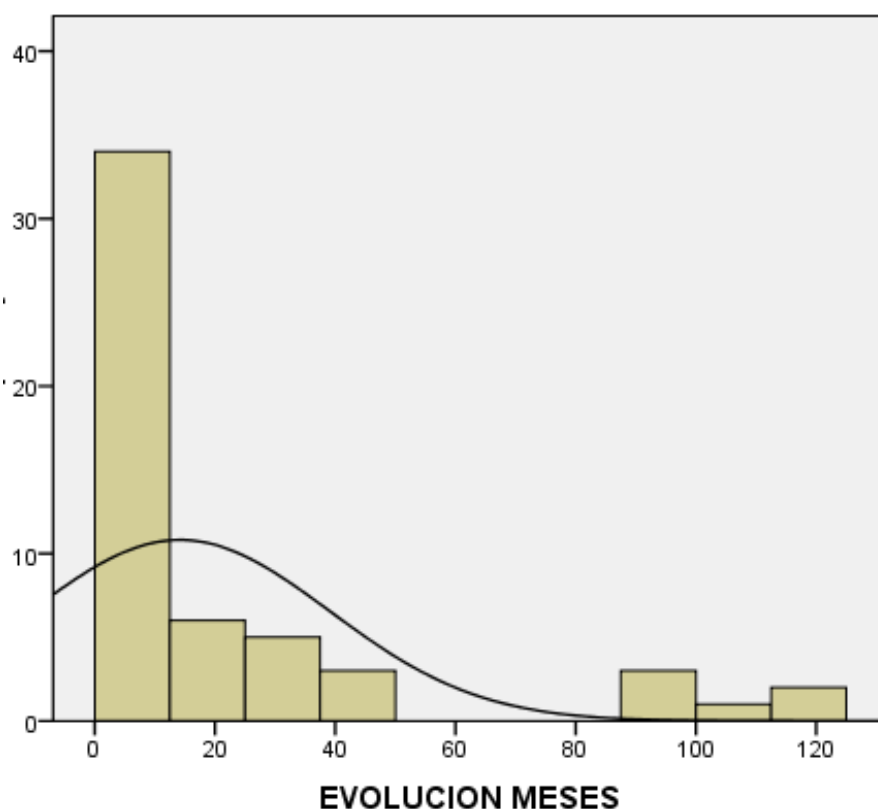
Con respecto a la morfología de las lesiones 52 de las lesiones (96.2%) se describieron como neoformaciones semiesféricas, cupuliformes o de tipo papular y 2 lesiones (3.7%) fueron descritas como placas o lesiones planas.

MORFOLOGIA

	Frecuencia	Porcentaje %
Neoformación en placa	2	3.7
Neoformación papular	52	96.2
Total	54	100.0

Tabla 3. Tipo de lesión clínica descrita.

Con respecto a la evolución referida en la historia clínica, reportada en meses, en 4 de los casos no se está referida la evolución. La evolución mínima fue de 0 meses, la máxima de 120 meses con una media de 22.9 meses. Gráfica No. 5

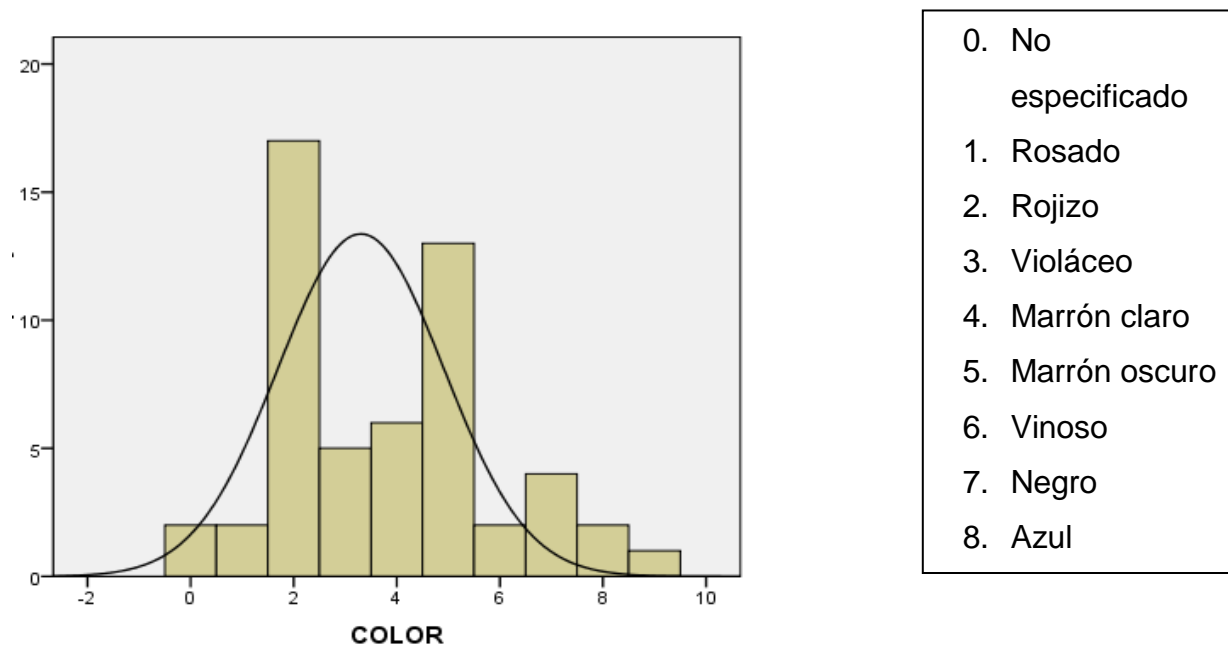


Gráfica No 5. Representación de los periodos evolutivos en el desarrollo en el nevo de Spitz

En relación al color de los nevos se reportó una diversidad de colores como a continuación se muestra en la Tabla No. 4 y Gráfica No. 5.

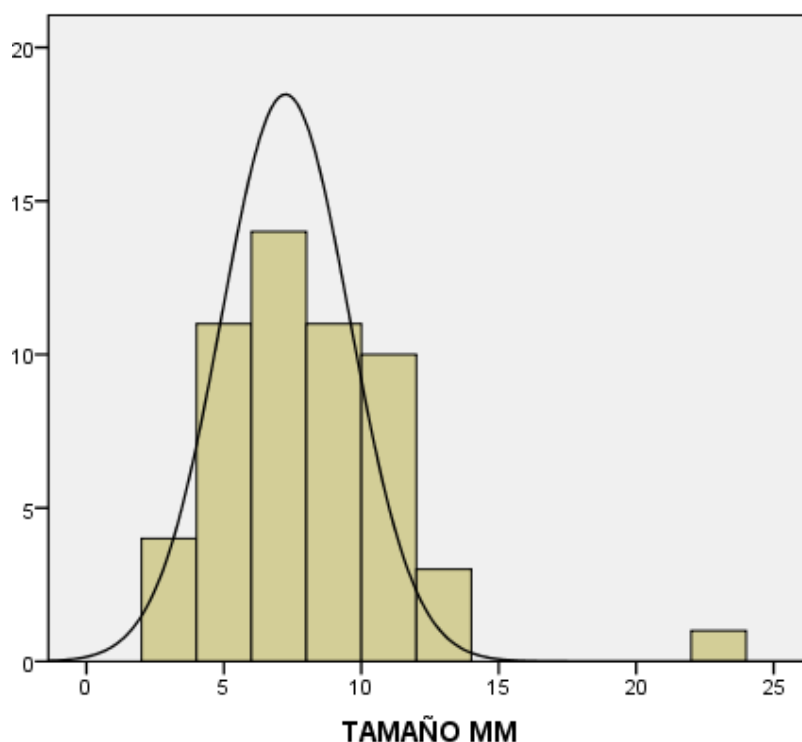
COLOR		
	Frecuencia	Porcentaje %
No especificado	2	3.7
Rosado	2	3.7
Rojizo	17	31.4
Violáceo	5	9.2
Marrón claro	6	11.1
Marrón oscuro	13	24
Vinoso	2	3.7
Negro	4	7.4
Azul	2	3.7
Gris	1	1.8
Total	54	100

Tabla No. 4 Color de las lesiones reportadas como nevo de Spitz.



Grafica No. 6 Color de las lesiones reportadas como nevo de Spitz.

En relación al tamaño de las lesiones reportadas, la lesión de menor tamaño fue de 3 mm y la de mayor de 23 mm, cabe mencionar que la lesión de 23 mm fue la única reportada en la planta del pie. La media del tamaño de las lesiones fue de 7.5 mm. Como se muestra en la Grafica No. 7



Gráfica No. 7

De los 54 casos estudiados, 50 casos fueron enviados con diagnóstico clínico y 4 sin diagnóstico. Siendo el diagnóstico más frecuente Nevo Intradérmico 9 lesiones (16.6%) seguido de Nevo de Spitz 8 lesiones (14.8%). Los 50 diagnósticos fueron muy variables como se muestra continuación en la Tabla No. 5.

DX CLÍNICO

	Frecuencia	Porcentaje %
No especificado	4	7.4
Nevo de Spitz	8	14.8
Melanoma maligno	2	3.7
Nevo intradérmico	9	16.6
Nevo intradérmico verrugoso	3	5.5
Granuloma telangiectásico	4	7.4
Queratosis seborreica	2	3.7
Hemangioma	2	3.7
Dermatofibroma	2	3.7
Xantogranuloma juvenil	1	1.8
Fibroangioma	2	3.7
Angioqueratoma solitario	3	5.2
Angioleiomioma	1	1.8
Nevo azul	2	3.7
Tumor de anexos	2	3.7
Carcinoma basocelular	1	1.8
Lesión postraumática	1	1.8
Nevo congénito	1	1.8
Nevo compuesto	1	1.8
Linfocitoma	1	1.8
Hidradenoma nodular	1	1.8
Cuerno cutáneo	1	1.8
Total	54	100

Tabla No. 5 Diagnósticos clínicos de las lesiones reportadas como Nevo de Spitz

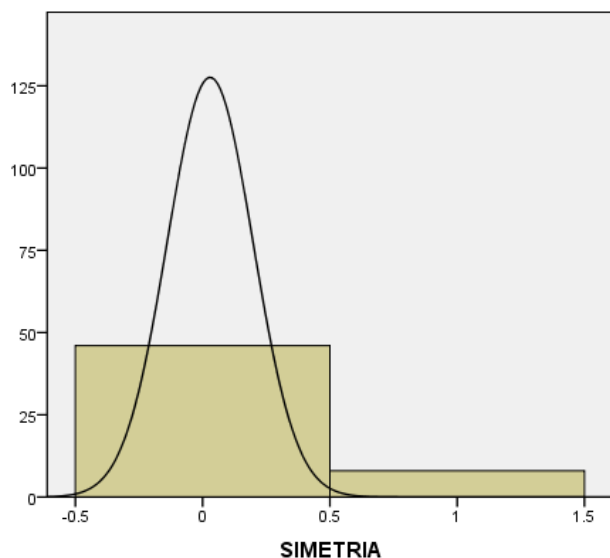
Se reportaron datos clínicos adicionales en 29 de las lesiones estudiadas siendo la más frecuente base sésil en 6 lesiones (11.1%), y eritema perilesional en 5 lesiones (9.2%). Como se menciona en la Tabla No. 6

Morfología de las lesiones	N=29	%
Sésil	6	11.1
Eritema perilesional	5	9.2
Superficie verrugosa	4	7.4
Queratósica	4	7.4
Sobre nevo de Spilus	2	3.7
Superficie lobulada	1	1.8
Hemorragia al trauma	1	1.8
Superficie erosionada	1	1.8
Atrofia central	1	1.8
Pelo en la superficie	1	1.8
Escama	1	1.8
Telangiectasas	1	1.8
Dolorosa a la palpación	1	1.8
Tapones córneos	1	1.8

Tabla No.6 Datos clínicos complementarios en la morfología de los nevos de Spitz.

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

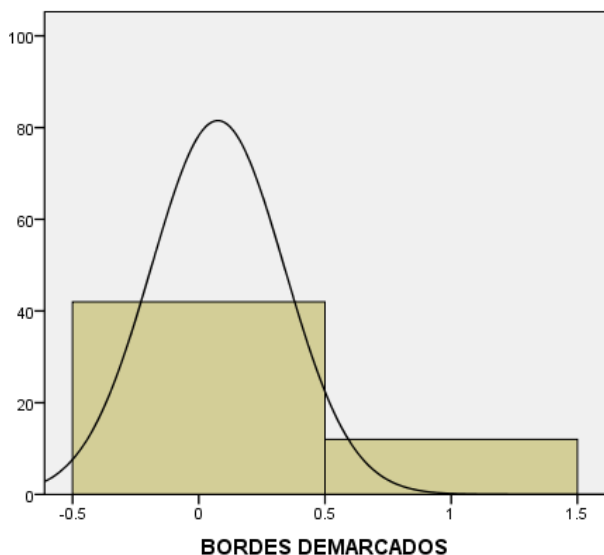
La mayoría de los nevos benignos mostró una silueta simétrica y circunscrita (85.2%) y asimétricos 8 casos (14.8%). Gráfica No. 8 y Tabla 7.



	Frecuencia	%
0. SI	46	85.2
1. NO	8	14.8
Total	54	100

Gráfica No. 8 y Tabla 7. Simetría histopatológica de las lesiones diagnosticadas como Nevo de Spitz

De las muestras analizadas 42 lesiones (77.8%) presentaban la lesión con bordes bien demarcados. Como se muestra en la Gráfica No. 9 y Tabla 8.

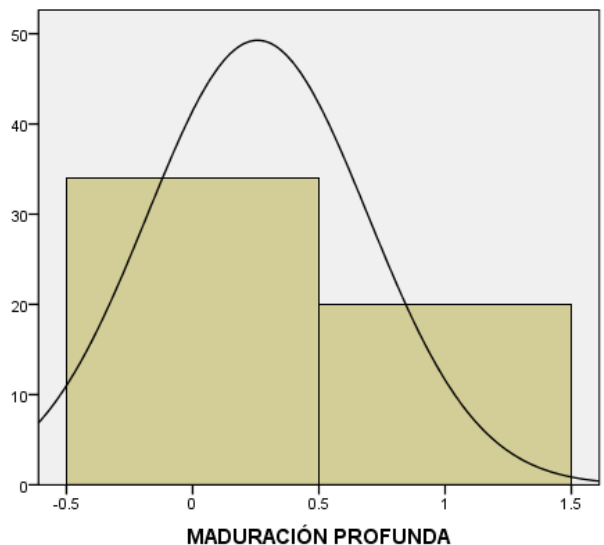


BORDES DEMARCADOS

	Frecuencia	Porcentaje
0. SI	42	77.8
1. NO	12	22.2
Total	54	100

Gráfica No. 9 y Tabla 8 Arquitectura de las lesiones, frecuencia de bordes demarcados.

En todos los casos se evaluó la maduración de la lesión la cual estuvo presente en un 62.3% de los casos (34 casos), el 3.7% restante no mostro ninguna tendencia a la maduración en la profundidad (20 lesiones). Gráfica No. 10 y Tabla 9.



MADURACIÓN PROFUNDA

	Frecuencia	Porcentaje
0. SI	34	62.3
1. NO	20	3.7
Total	54	100

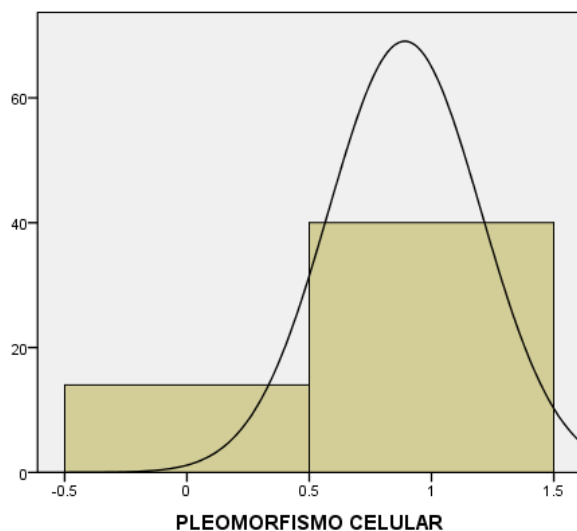
Gráfica No. 10 y Tabla 9. Presencia de maduración de las células névicas

Se analizó el tipo celular predominante en las lesiones siendo la más frecuente las células epitelioide con un total de 37 lesiones (68.5%) y el tipo celular menos frecuente el tipo fusiforme con un total de 17 lesiones (31.5%) Como se muestra en la Tabla No. 10

TIPO CELULAR PREDOMINANTE		
	Frecuencia	Porcentaje
EPITELIOIDE	33	61.1
FUSIFORME	14	25.9
AMBOS TIPOS CELULARES	7	12.9
Total	54	100

Tabla No. 10 Tipo celular predominante en las lesiones diagnosticadas como Nevo de Spitz

Melanocitos atípicos, que se define por hiper Cromatismo, pleomorfismo, nucleolos prominentes, aumento de la relación citoplasma y mitosis anormales mitosis, fueron observados en un 26% de la muestra. Gráfica y Tabla No.11.

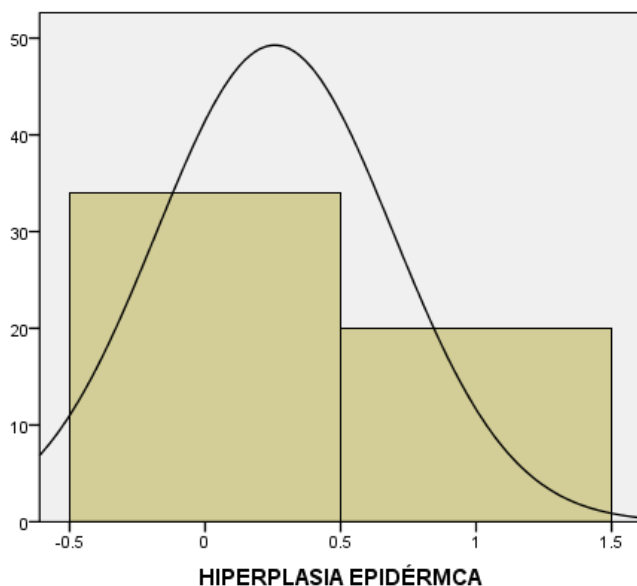


PLEOMORFISMO CELULAR		
	Frecuencia	Porcentaje %
SI	14	26
NO	40	74
Total	54	100

Gráfica y Tabla No.11 Que ilustra la frecuencia de presentación de pleomorfismo celular en las muestras estudiadas.

CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS EN LA EPIDERMIS

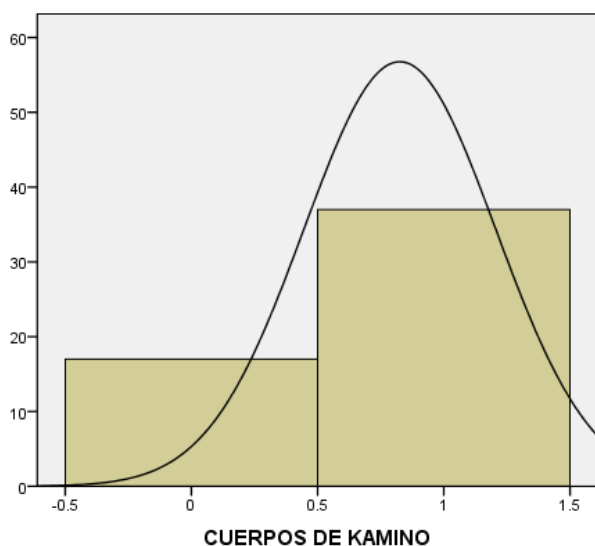
De los casos analizados en 34 casos se observó hiperplasia epidérmica correspondiente al 63% y ausencia de hiperplasia en 20 casos (37%). Como se muestra en la Gráfica y Tabla No. 12



	Frecuencia	Porcentaje
SI	34	63
NO	20	37
Total	54	100

Gráfica y Tabla No. 12 Frecuencia de presentación de Hiperplasia epidérmica

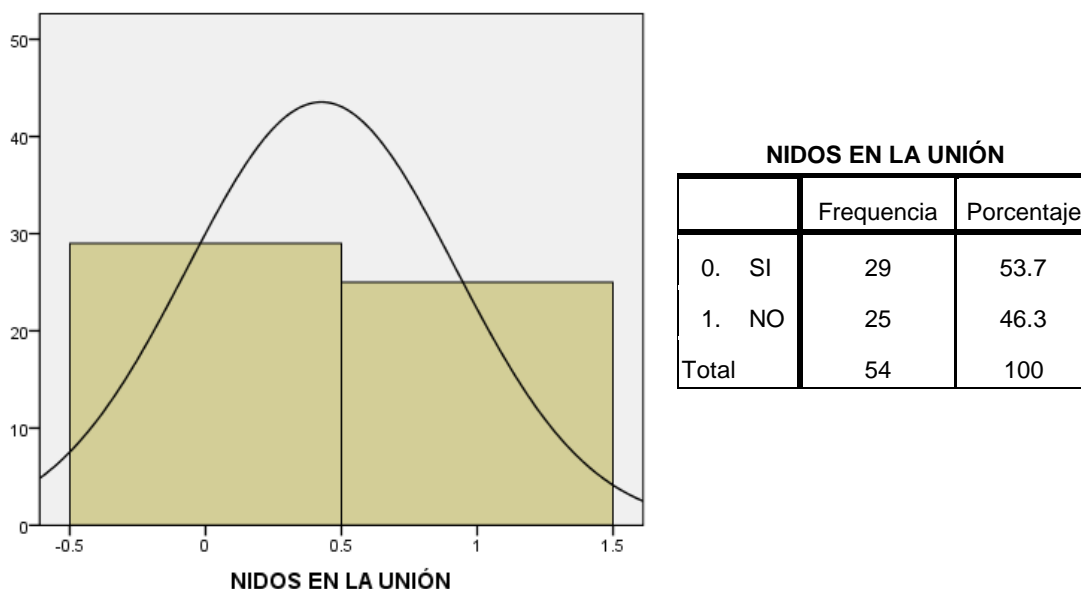
Los cuerpos de Kamino fueron observados en 17 (31.5%) de los casos.



	Frecuencia	Porcentaje %
0. SI	17	31.5
1. NO	37	68.5
Total	54	100

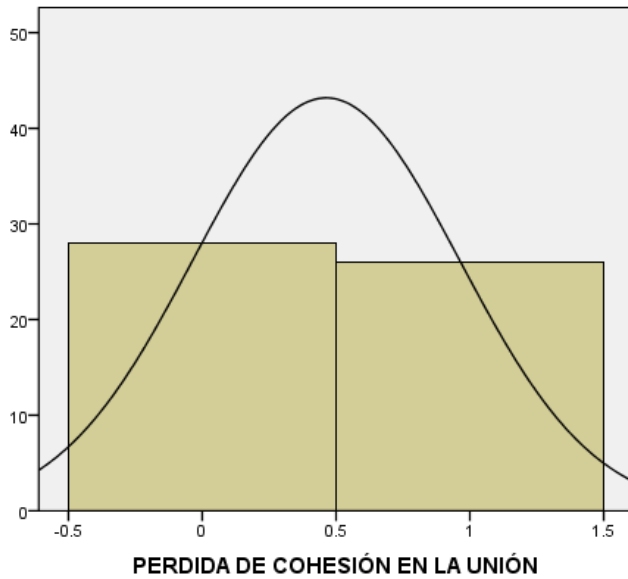
Gráfica y Tabla No. 13 Presentación y porcentaje de cuerpos de Kamino

Se analizó en todas las muestras la presencia de nidos de células névicas en la unión de los especímenes estudiados. Estando presentes en 29 de los casos que corresponde al 53.7% de los casos. Como se muestra en la Gráfica y Tabla No. 14.



Gráfica y Tabla No. 14 Presencia de nidos de células névicas en nidos en la unión dermoepidérmica.

La pérdida de cohesión entre las células névicas fue analizada en los especímenes la cual estuvo presente en 28 lesiones que corresponde a 51.9%. Siendo más frecuentes en los Nevos de Spitz de Unión. Como se ilustra en la Gráfica y Tabla No. 15

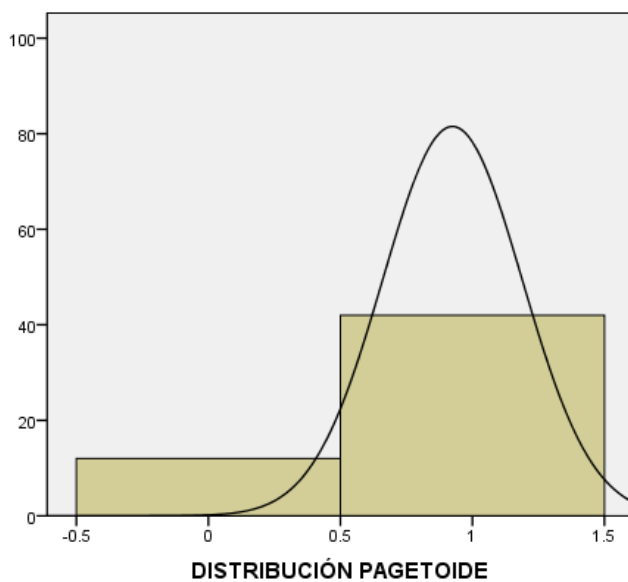


PERDIDA DE COHESIÓN EN LA UNIÓN

	Frecuencia	Porcentaje
0. SI	28	51.9
1. NO	26	48.1
Total	54	100

Gráfica y Tabla No. 15 Que ilustra la presencia de pérdida de cohesión entre las células de los nidos en el nevo de Spitz

Se analizo la presencia de melanocitos epitelioides o fusiformes distribuidos de forma pagetoide en la epidermis el cual fue en 12 lesiones que corresponde al 22.2%



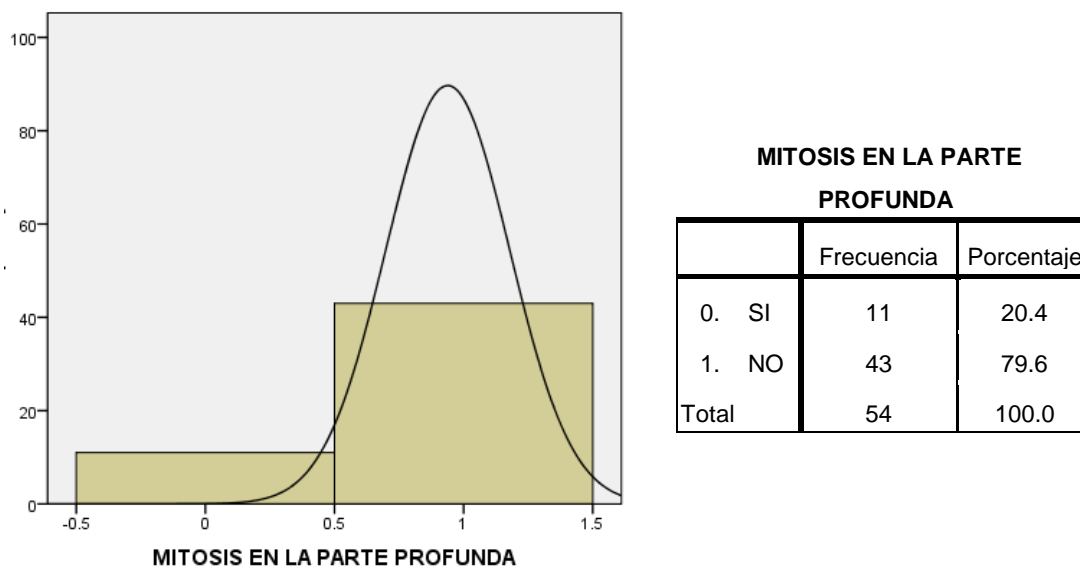
DISTRIBUCIÓN PAGETOIDE

	Frecuencia	Porcentaje
0. SI	12	22.2
1. NO	42	77.3
Total	54	100

Gráfica y Tabla No. 16. Frecuencia y porcentaje de distribución pagetoide en las muestras analizadas

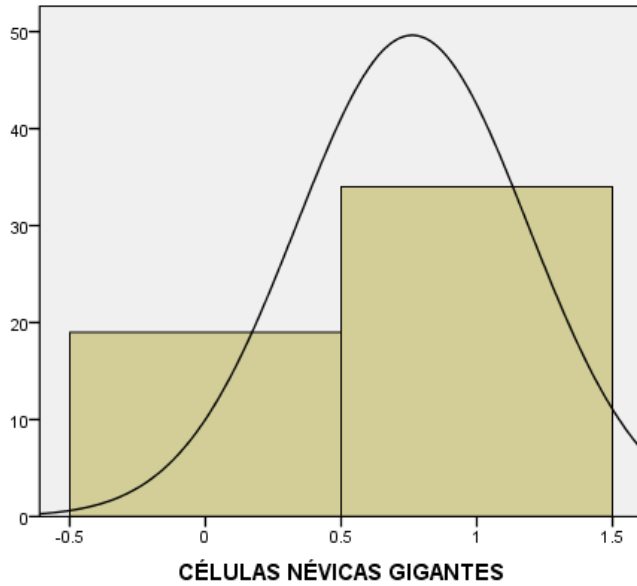
CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS EN LA DERMIS

De los casos analizados 11 de ellos (20.4%) presentaron mitosis en la parte profunda de la lesión. Esto se ilustra en la Gráfica y Tabla No. 17



Gráfica y Tabla No. 17. Frecuencia de presentación de mitosis en la profundidad de las lesiones de Nevo de Spitz.

Se analizó la presencia de células névicas gigantes en las muestras estudiadas, las cuales estuvieron presentes en 19 lesiones (35.8%). Lo cual se ilustra en la Gráfica y Tabla No. 18

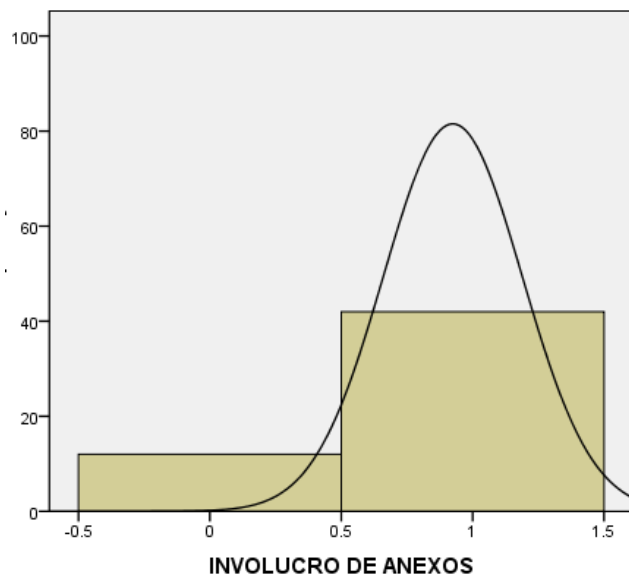


CÉLULAS NÉVICAS GIGANTES

	Frecuencia	Porcentaje
0. SI	19	35.8
1. NO	34	64.2
Total	53	100.0

Gráfica y Tabla No. 18 Células névicas gigantes multinucleadas en el Nevo de Spitz.

De las muestras analizadas se analizó la presencia de células névicas dentro de los anexos lo cual correspondió al 22.2% (12 casos). Gráfica y Tabla No. 19

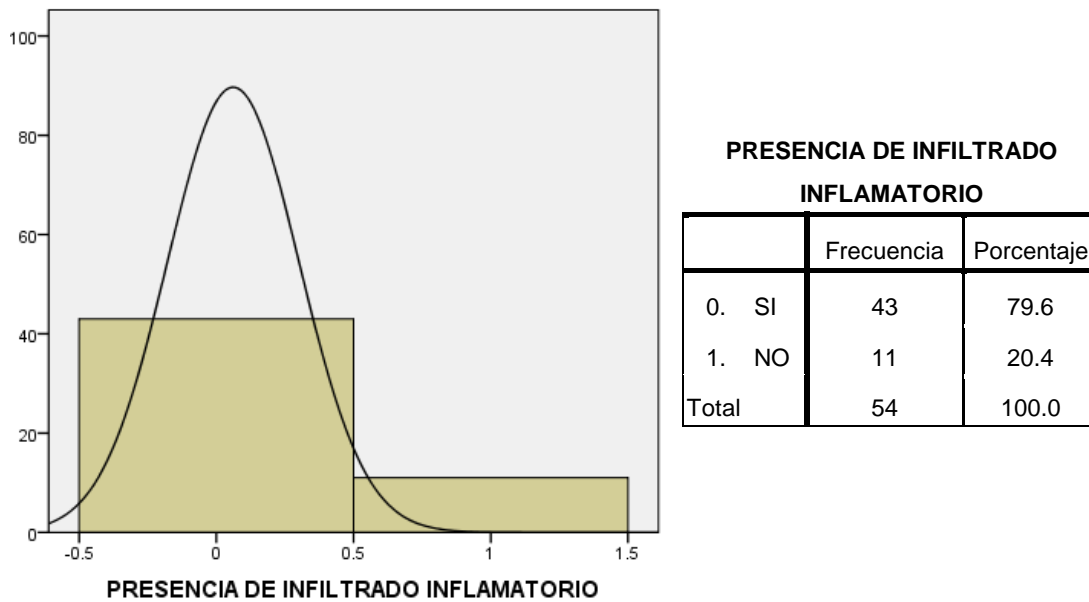


INVOLUCRO DE ANEXOS

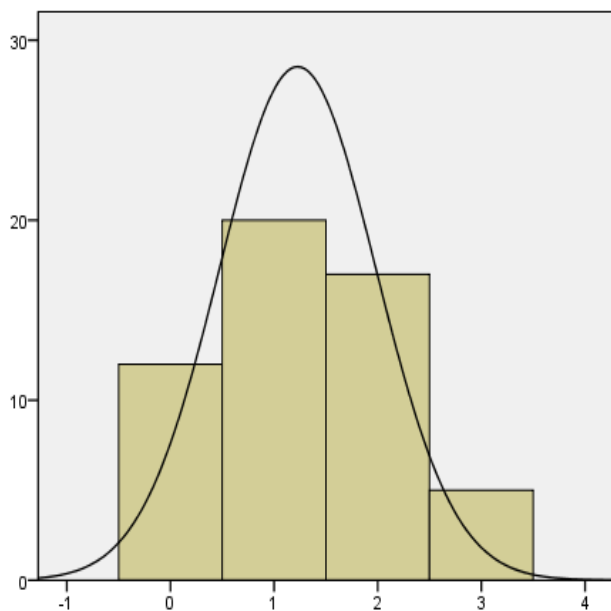
	Frecuencia	Porcentaje
0. SI	12	22.2
1. NO	42	77.8
Total	54	100.0

Gráfica y Tabla No. 19 Afección de los anexos en el Nevo de Spitz

Un infiltrado inflamatorio estaba presente en 79.6% de las lesiones siendo éste predominantemente difuso 20%. Gráficas y Tablas No. 20 y 21.



Gráfica y Tabla No. 20. Presencia de infiltrado inflamatorio en las lesiones reportadas como Nevo de Spitz

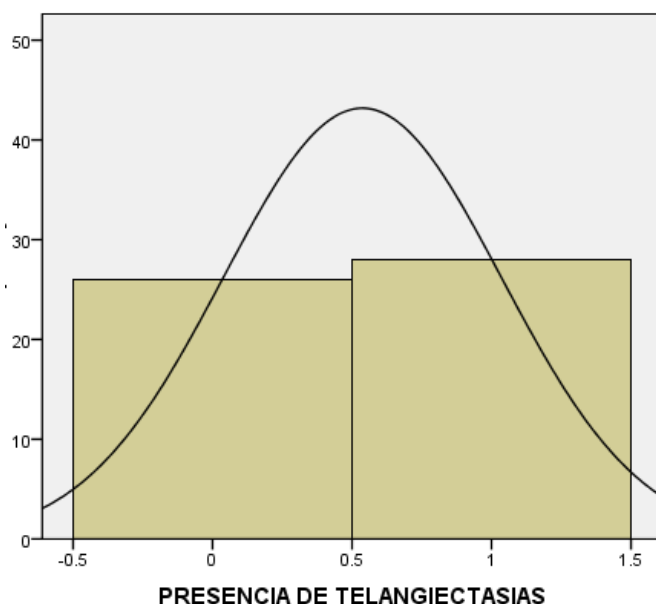


DISTRIBUCIÓN DEL INFILTRADO INFLAMATORIO

	Frecuencia	Porcentaje
0. Ausente	15	22.2
1. Difuso	20	37
2. Perivascular	17	31.5
3. Liquenoide	5	9.3
Total	54	100.0

Gráfica y Tabla No. 21. Distribución del infiltrado inflamatorio en el Nevo de Spitz.

Se observó un aumento en el número de telangiectasias en un 48.1 % de los casos como se ilustra en la Gráfica y Tabla No. 22

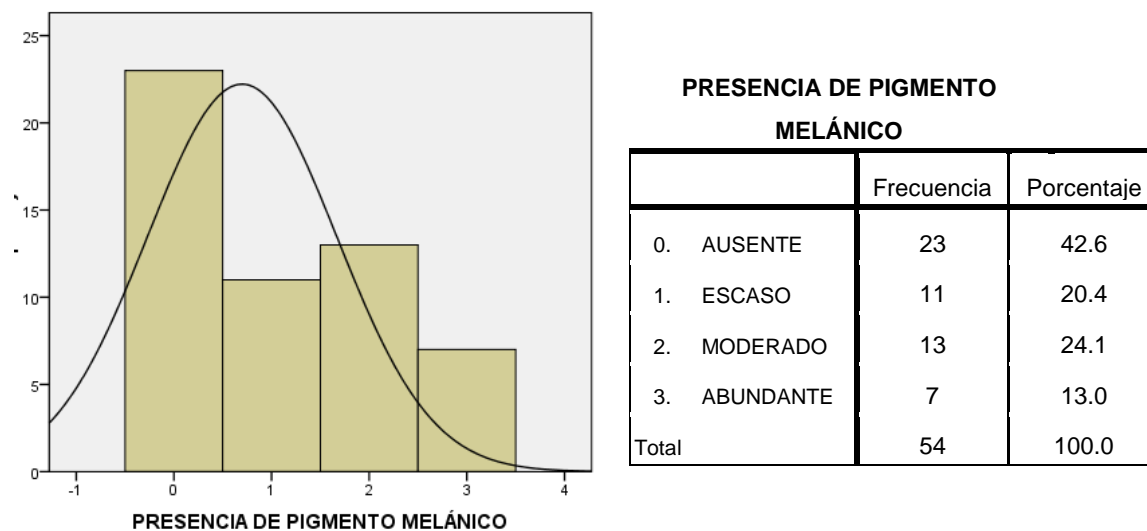


PRESENCIA DE TELANGIECTASIAS

	Frecuencia	Porcentaje
0. SI	26	48.1
1. NO	28	51.9
Total	54	100.0

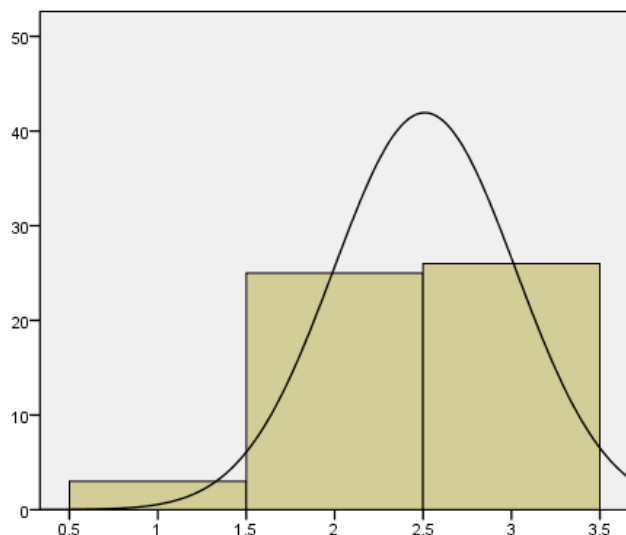
Gráfica y Tabla No. 22 Frecuencia de presentación de telangiectasias en las lesiones diagnosticadas como Nevo de Spitz

Se observó melanina abundante en un 57.4% de los casos, siendo predominante en los nevos de Spitz de unión y escasa en los Nevos de Spitz intradérmicos. Presentándose como escaso en 11 lesiones (20.4%) de los casos, moderado 13 lesiones (24.1%) y abundante en 7 lesiones (13%). Gráfica y Tabla No. 23



Gráfica y Tabla No. 23 Frecuencia de presentación de pigmento melánico en las lesiones diagnosticadas como Nevo de Spitz

De los casos estudiados 3 fueron Nevos de Spitz de unión (5.6%), 25 casos (46.3%) fueron Nevos de Spitz Compuestos y 26 casos (48.1%) fueron Nevos Intradérmicos. Gráfica y Tabla No. 24



TOPOGRAFÍA MICROSCÓPICA		
	Frecuencia	Porcentaje
UNION	3	5.6
COMPUESTO	25	46.3
INTRADERMICO	26	48.1
Total	54	100.0

TOPOGRAFÍA MICROSCÓPICA

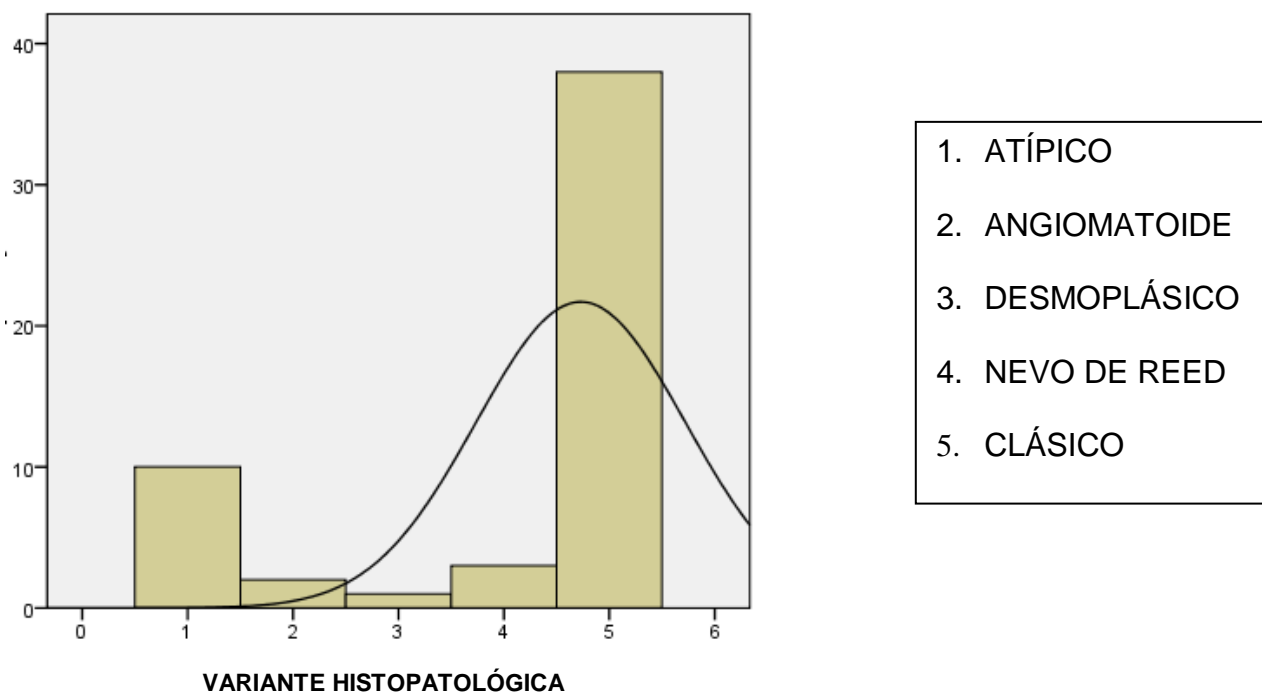
Gráfica y Tabla No. 24 Topografía microscópica de la lesión.

Histológicamente, 38 lesiones (70.4%) fueron clasificados como nevo de Spitz clásico, siendo la variante más común. Se diagnosticaron como Nevo de Spitz Angiomatoide 2 casos (3.7%) 1 caso (1.9%) fue clasificado como variante desmoplásico. 3 de los casos (5.6%) correspondieron a Nevo de Reed o Nevo de Células Fusiformes Pigmentado. Tabla y Gráfica No. 25.

VARIANTE HISTOPATOLÓGICA

	Frecuencia	Porcentaje
ATÍPICO	10	18.5
ANGIOMATOIDE	2	3.7
DESMOPLÁSICO	1	1.9
NEVO DE REED	3	5.6
SPITZ CLÁSICO	38	70.4
Total	54	100.0

Tabla No. 25 Que ilustra las variedades encontradas de Nevo de Spitz en nuestra serie de casos.



Gráfica No. 25. Que ilustra las variedades encontradas de Nevo de Spitz en nuestra serie de casos.

CAPÍTULO 4

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

DISCUSIÓN

Desde la primera descripción de la de nevo de Spitz por Sophie Spitz hace 63 años, una gran cantidad de nueva información acerca de estas lesiones ha florecido. A pesar de este hecho, este tumor melanocítico benigno es poco conocido aún.

Es por esto que en el presente estudio nos propusimos evaluar las características clínicas e histopatológicas den la población mexicana que acude a consulta al Servicio de Dermatología cuyas biopsias son evaluadas en el Servicio de Dermatopatología, O.D.

Fueron estudiados 49 pacientes, de los cuales 1 paciente presentó 2 lesiones y 1 de ellos 3 lesiones sobre un nevo de Spilus. Lo cual corresponde a 54 lesiones estudiadas.

Se realizó un registro de su incidencia, distribución por sexo y localización anatómica. Al igual que la mayoría de los reportes antes publicados^{6,9,12} refieren una mayor prevalencia en el sexo femenino (1.4:1) como en nuestra serie de casos.

La edad de los pacientes oscilo entre 1 a 38 años, la mayoría de los nevos de Spitz se observaron en individuos jóvenes en el grupo de edad de 10 a 20 años, aunque cabe resaltar el número significativo de nevo de Spitz diagnosticados en paciente mayores de 20 años (15.2%). Nuestros hallazgos apoyan la idea de que el nevo de Spitz se presenta de forma frecuente en los adultos. Un estudio reciente encontró que el 60% de las lesiones fueron diagnosticadas en pacientes mayores de 20 años. Existe una tendencia a diagnosticar como melanoma el nevo de Spitz en los adultos disminuyendo la prevalencia de estas lesiones en la población adulta.

La evolución de las lesiones fue reportada desde 0 meses hasta 10 años datos clínico no reportado en estudios previos.

Contrario a lo publicado anteriormente en donde se reporta como la topografía más frecuente las extremidades inferiores en nuestro estudio la topografía más frecuente fue la cara con un 42.5% de los casos seguida de las extremidades inferiores con un 31.5%. Cabe hacer mención que uno de los casos reportados se localizaba en la planta del pie lo cual no ha sido reportado en estudios anteriores.

El 96.2% de las lesiones fueron referidas en la historia clínica como neoformaciones de tipo papular, sin embargo 2 de ellas (3.7%) fueron reportadas como placas. Dato no observado en otras publicaciones.^{6,9,12}

Es interesante señalar que un 11.1% de las lesiones tuvieron una base sésil lo cual se reporta en un estudio previo³⁸. Además un 9.2% de las lesiones son referidas con eritema perilesional lo cual corresponde a las lesiones con mayor cantidad de infiltrado inflamatorio.

Clásicamente, el nevo de Spitz se describe como una lesión pigmentada en el 42% de los casos o de color marrón claro^{6,9}. En nuestro estudio las lesiones fueron descritas principalmente de color rojizo en un rango de rosado a violáceo en un 48%; correspondiendo estas lesiones a las que histológicamente presentaban un mayor número de telangiectasias. El 35.1% de las lesiones fueron reportadas clínicamente como lesiones pigmentadas color marrón claro u oscuro. La pigmentación clínicamente evidente se relacionó con abundante melanina en la histopatología. Lo cual está en concordancia con publicaciones previas.

El 98.1% de nuestras lesiones estudiadas tuvieron un tamaño de 3 a 12 mm de diámetro, sin embargo una de ellas fue reportada como de 2.3 cm tomándose este caso como dato fuera del rango calculado de la curva de normalidad. Es

interesante mencionar que el 50% de los nevos clasificados como Nevo de Spitz atípico presentaron un tamaño mayor de 10 mm.

La impresión clínica más frecuente fue la de Nevo Intradérmico en un 16.6%, lo cual corresponde con otros estudios donde la principal impresión clínica es lesión pigmentada. (66%). El diagnóstico de Nevo de Spitz lesión pigmentada en un 66% como Nevo de Spitz en un 20%, en comparación con otros estudios donde se diagnóstico como tal en un 15-18%, lesiones melanocíticas benignas 35% y melanoma en 1.8%.^{37,38} En nuestra serie el diagnóstico de Melanoma fue realizado clínicamente en un 3.7% de los casos, siendo esto en pacientes mayores de 20 años.

Dentro del análisis histológico se analizaron características generales de la arquitectura de las lesiones como simetría, bordes demarcados y maduración profunda los cuales son clásicamente referidos como dato de benignidad de la lesión en caso de estar presente. El 85% de las lesiones fueron simétricas, con bordes demarcados en un 77.8%, en concordancia con publicaciones previas³⁹.

La maduración de los melanocitos es un fenómeno que consiste en la disminución progresiva en el tamaño de los melanocitos con una dispersión también gradual en la parte profunda de la lesión. La maduración en nuestra serie de casos fue evaluado estando presente únicamente en un 62.3% de los casos, siendo más común en los nevos de Spitz compuestos que en los nevos de Spitz de unión o intradérmicos. Otras publicaciones reportan una maduración en el 91%.³⁸

En el análisis histológico el 39% de los casos muestran melanina en abundancia, estos resultados difieren de estudios previos con el de Requena en donde informan que solo el 27% de sus casos presentaban melanina abundante. Nuestro estudio reveló una tendencia interesante con respecto a la pigmentación del nevo de Spitz en la población mexicana que no se observa en los blancos.

Nuestro estudio confirmó los datos de que el Nevo de Spitz se presenta más frecuentemente como una pápula bien circunscrita, delimitada y simétrica. Esta apariencia clínica permite caracterizar estas lesiones como benignas, diferenciándolas de un melanoma.

La mayoría de nuestros casos presentaban algún grado de hiperplasia epidérmica (69%) siendo más frecuente en los nevos de unión (44), en el nevo compuesto (46%) y menos frecuentemente en el nevo intradérmico (10%). Concordando con los estudios previos antes mencionados.

La mayoría de las lesiones se componen de células epitelioides y melanocitos fusiformes, distribuidos sobre todo en nidos, uniformemente en la unión dermoepidérmica. En nuestro estudio, la disposición de los melanocitos se encontró en nidos (92%). Un número importante de lesiones presenta melanocitos aislados (24%), aunque la mayoría se encontraban en la parte baja de la epidermis, aunque algunas células melanocíticas aisladas se observaban en la epidermis superior (7%).

El 61.1% de los nevos tenían como tipo celular predominante el epiteloide, un 25.9% el fusiforme, siendo importante señalar que 3 de los casos (5.6%) correspondían al Nevo de Reed, y un 12.9% de las lesiones estaban constituidas por ambos tipos celulares en iguales proporciones. Lo cual es acorde a otras publicaciones.^{6,9,12,39} en donde se reporta las células epitelioides predominantes en un 68%, el resto como fusiformes o mixtos.

Dentro de los cambios epidérmicos la hiperplasia epidérmica estuvo presente en un 63% de los casos, siendo más frecuentes en los nevos de Spitz de unión y compuestos.

La distribución pagetoide se observó raramente (22.2%) en comparación con estudios anteriores que informa este hallazgo en un 63%.^{6,9}

La presencia de cuerpos de Kamino es un hallazgo peculiar histopatológico del Nevo de Spitz, originalmente descrito por Kamino, su relevancia en el diagnóstico de Nevo de Spitz ha sido cuestionado recientemente por reportes en donde se reportan presencia de glóbulos eosinofílicos en melanomas.^{39,42} En nuestra experiencia los cuerpos de Kamino estuvieron presentes en el 31.5% en concordancia con estudios previos en donde se reportan del 35 al 55%.^{6,9,37}

Las células melanocíticas multinucleadas se consideran una característica distintiva del nevo de Spitz. Su presencia se observó en el 35.8% de nuestros casos. Otros reportes las refieren únicamente en el 7%.³⁸

Las mitosis no son raras en el nevo de Spitz en nuestro estudio estuvieron presentes en el 20.4% de los casos acorde a reportes previos³⁷ en donde se reportan en un 23%.

Encontramos infiltrado inflamatorio en un 79.6% al igual que requeña y cols. Quienes lo encontraron en un 70%. Dicho infiltrado tuvo una distribución difusa en un 37%, perivascular 31.5% y liquenoide en un 9.3%.

La presencia de telangiectasias en las lesiones analizadas fue en un 48%, llama la atención que es justamente el porcentaje de lesiones que clínicamente son reportadas como rojizas, ya sea rosadas, rojas, o violáceas.

El pigmento melánico estuvo presente en un 87% ya sea escaso, moderado o abundante. Sin embargo solo en 35.1% de las lesiones fueron reportadas clínicamente como lesiones pigmentadas

Nosotros observamos una predominancia del nevo de Spitz intradérmico en un 26% seguido del compuesto en un 25% y por último el nevo de Spitz de unión en un 5.6%. Nuestro estudio difiere de otros estudios ya que reportan como

topografía microscópica el Nevo de Unión (42-47%), compuesto (37-38%) e intradérmico en un 5%).^{37,38}

En cuanto a las variantes del nevo de Spitz la presentación más común fue el nevo de Spitz clásico (63%) seguido por el atípico en un 18%, angiomatoide en un 2% de los casos desmoplásico 1.9% y el nevo de Reed se presentó en un 5.6% de nuestras muestras analizadas.

CONCLUSIONES

El nevo de Spitz o también llamado por algunos autores Nevo de células epitelioides y fusiformes es una proliferación melanocítica benigna, crónica, poco frecuente y que predomina en niños, sin embargo es un diagnóstico que debe considerarse en los adultos ya que es una entidad frecuentemente subdiagnosticada en estos grupos de edad. Esta neoformación posee características clínicas e histopatológicas particulares, que fueron analizadas en extenso en nuestra serie de casos en el Servicio de Dermatopatología, del Hospital General de México O.D. La presentación clínica habitual es una pápula eritematosa, semiesférica, que se localiza en cara y extremidades inferiores de niños y adolescentes.

Establecer el diagnóstico de Nevo de Spitz requiere acuciosidad en analizar todas las características clínicas que involucran edad de presentación, topografía, evolución de la lesión así como todas las características histopatológicas propias de la entidad para un diagnóstico certero, pues los puntos de abordaje deben ser clínico-patológicos.

Los datos histopatológicos clásicos están caracterizados por la presencia de células melanocíticas epitelioides o fusiformes distribuidas en nidos orientados verticalmente que se localizan en la unión dermoepidérmica o que se extienden a la dermis con presencia de fenómeno de maduración.

Existen criterios microscópicos que son constantes en esta entidad y que ayudan a establecer su categorización definitiva contrastando con el principal diagnóstico diferencial que es el melanoma maligno. Nuestra serie de casos en el Servicio de Dermatopatología a través de 35 años de atención al estudio y abordaje de las enfermedades cutáneas revela que el sexo predominante de afectación es el femenino, con una topografía más frecuente en cara, y llamó la atención el hallazgo de un caso con afectación topográfica de la planta del pie.

Dentro del aspecto morfológico macroscópico de la lesión la coloración más frecuente fue rojiza, correlacionada con la presencia histopatológica de telangiectasias.

En el análisis microscópico de los casos podemos establecer los siguientes puntos, ya abordados en la discusión:

- 1) La topografía microscópica más frecuente fue Nevo de Spitz compuesto, seguido por el Nevo de Spitz con localización intradérmica y por último la afección de la unión.
- 2) La variedad histopatológica de mayor incidencia fue el Nevo de Spitz clásico, en segundo lugar el Nevo de Spitz atípico.
- 3) Se encontraron dos variedades reportadas como poco frecuentes en la literatura, que fueron el Nevo de Spitz Desmoplásico y el Nevo de Spitz Angiomatoide.
- 4) El nevo de Reed, o nevo fusocelular pigmentado se presentó en un 5.6 % de los casos.
- 5) Las lesiones pigmentadas correlacionaron con la cantidad de pigmento melánico en la histopatología

Para finalizar diremos que el nevo de Spitz es una entidad clínico patológica con un comportamiento biológico único por lo que deberá hacerse un seguimiento clínico-patológico en todos aquellos pacientes en quienes se diagnóstica Nevo de Spitz atípico ya que esta es una variante que muchos autores actualmente consideran como Melanoma Spitzoide.

Los centros especializados de diagnóstico con mayor afluencia de casos en México, como el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México O. D. son fundamentales en el diagnóstico y tratamiento de las neoplasias cutáneas y en especial de este tipo de neoformaciones melanocíticas peculiares.

Dada la dificultad en el abordaje diagnóstico de este tipo de neoplasias melanocíticas y los avances de las técnicas moleculares y de inmunohistoquímica como auxiliares diagnósticos, son necesarios mayores estudios de correlación histopatológica e inmunohistoquímica que predigan el comportamiento de este tipo de lesiones y sean una herramienta al dermatopatólogo para la elaboración del diagnóstico definitivo especializado.

CAPÍTULO 5

IMÁGENES

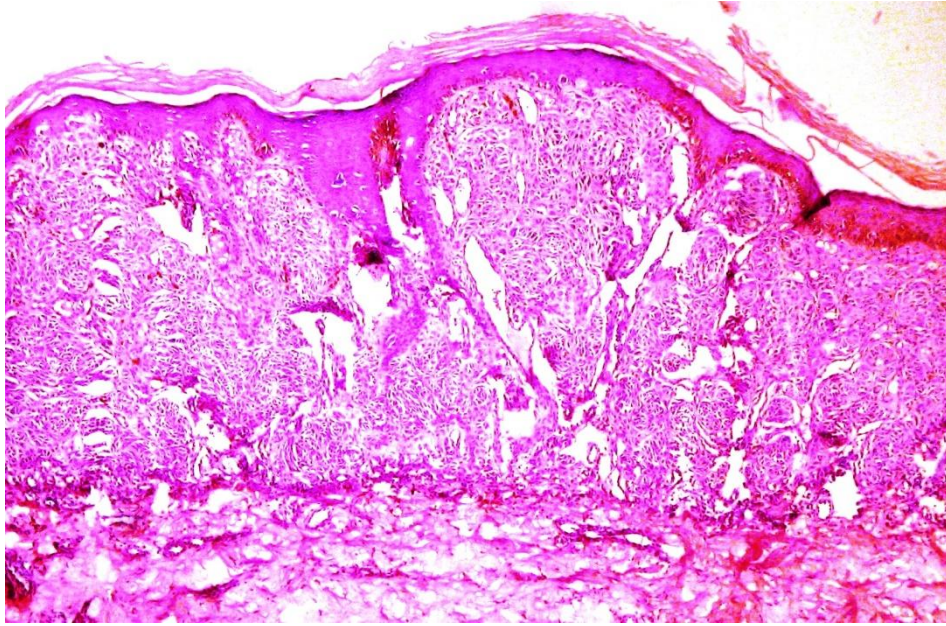


Figura 1. Vista panorámica de una lesión reportada como Nevo de Spitz Intradérmico



Figura 2. Se observan los nidos de células fusiformes entremecladas con células epitelioides y presencia de un cuerpo de Kamino.

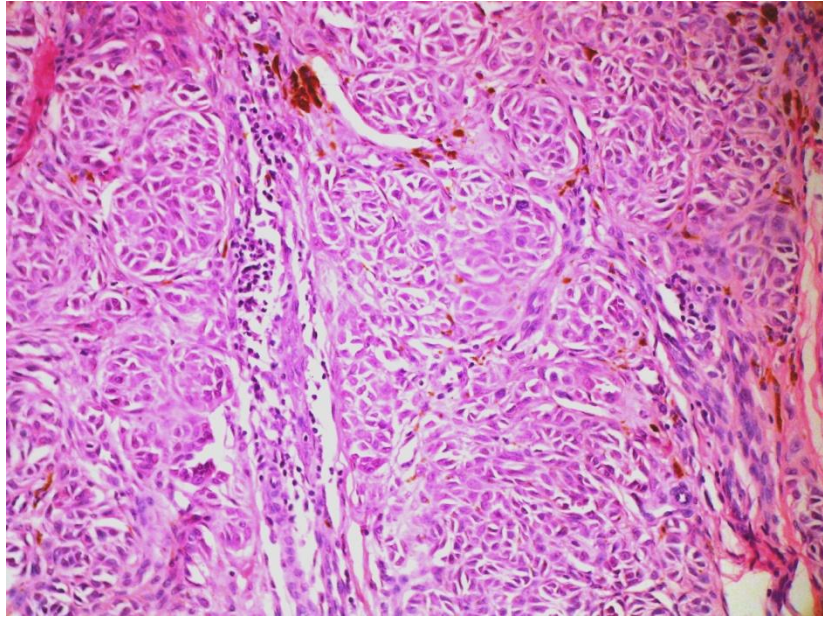


Figura 3. Nidos de células névicas con predominio fusiforme

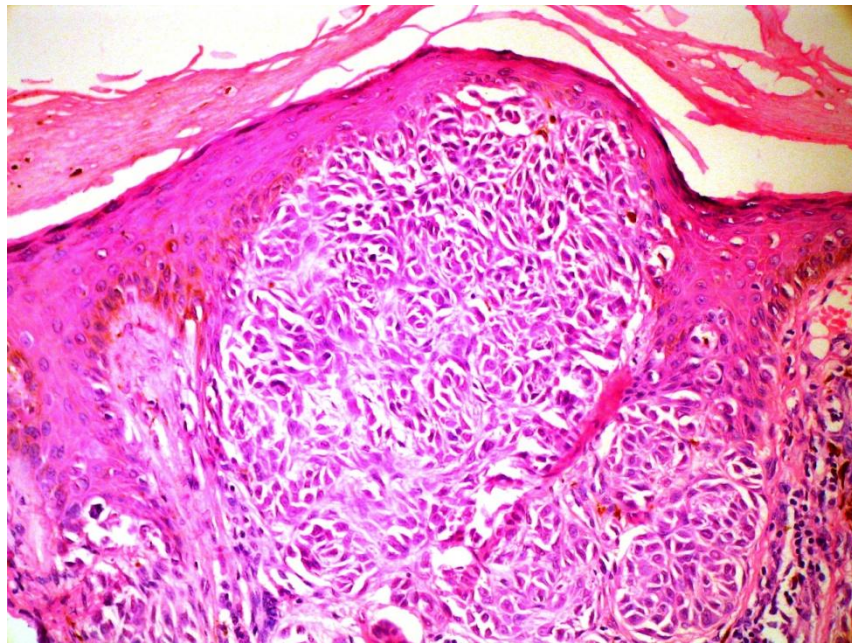


Figura 4. Nidos en la unión dermoepidérmica además de intradérmico

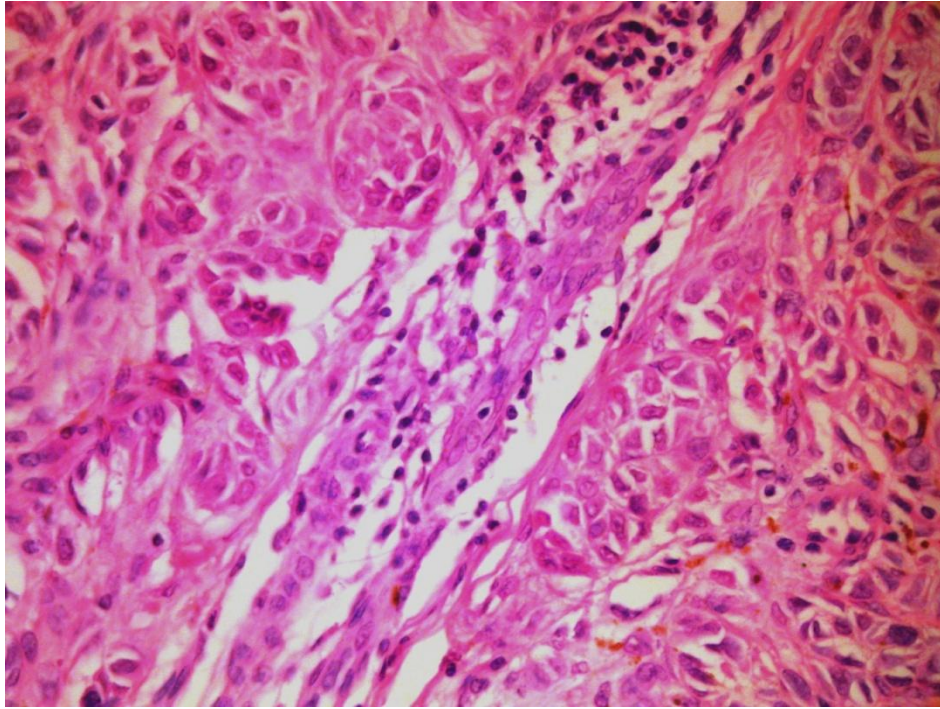


Figura 5. Presencia de vasos capilares entre los nidos de células epitelioides y fusiformes.

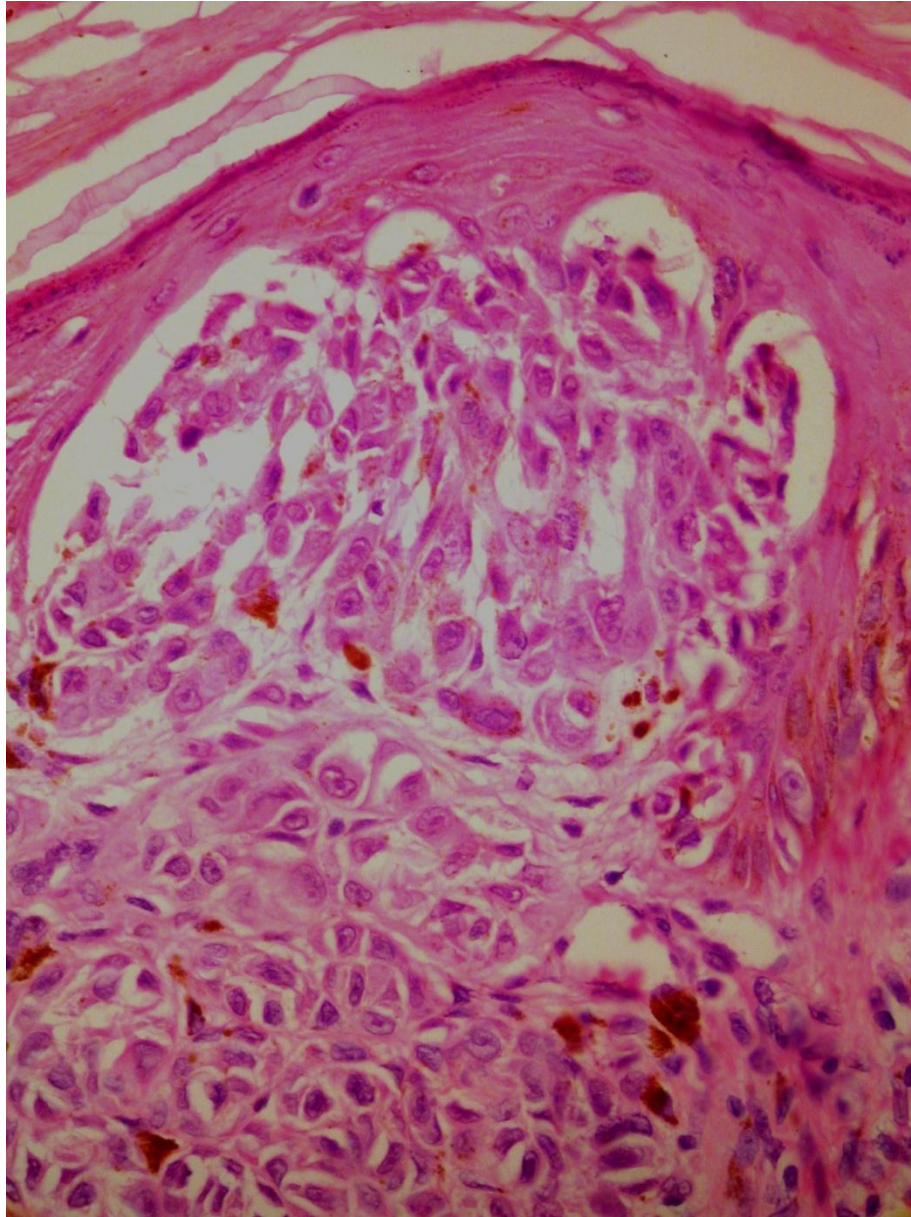


Figura 6. Nido de células epitelioides, entremezclados con células fusiformes, pérdida de la cohesión con la epidermis adyacente.

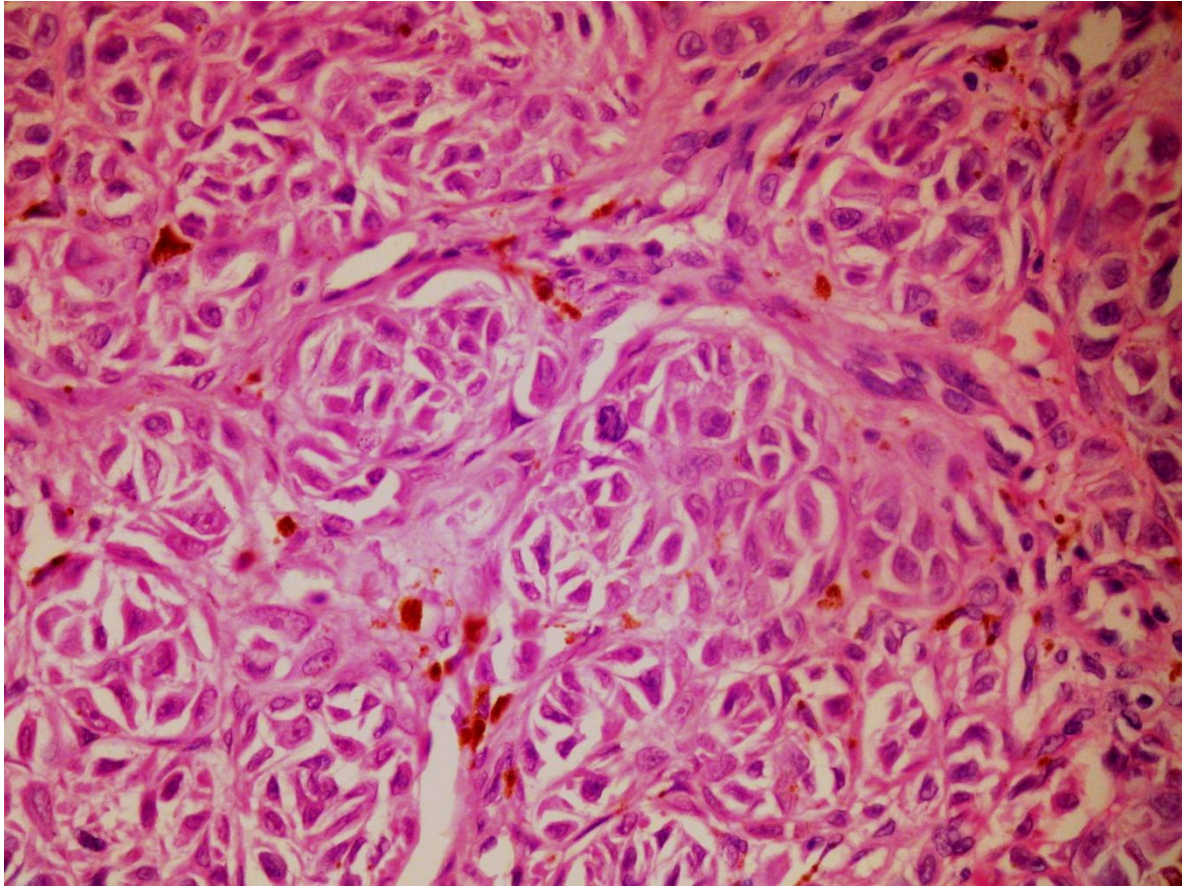


Figura 7. Nidos de células epitelioideas con células fusiformes y presencia de melanina.



Figura 8. Nevo de Spitz en una mujer adulta localizada en cara anterior de tronco.
Con la presentación clásica de



Figura 9. Nevo de Spitz localizado en muslo de un paciente masculino de 12 años.
Con presentación en forma de placa con diversos tonos de marrón.



Figura 10. Nevo de Spitz localizado a extremidad superior de 6 mm de diámetro en un paciente femenino de 20 años de edad.



Figura 11. Nevo de Reed o de células fusiformes pigmentado.

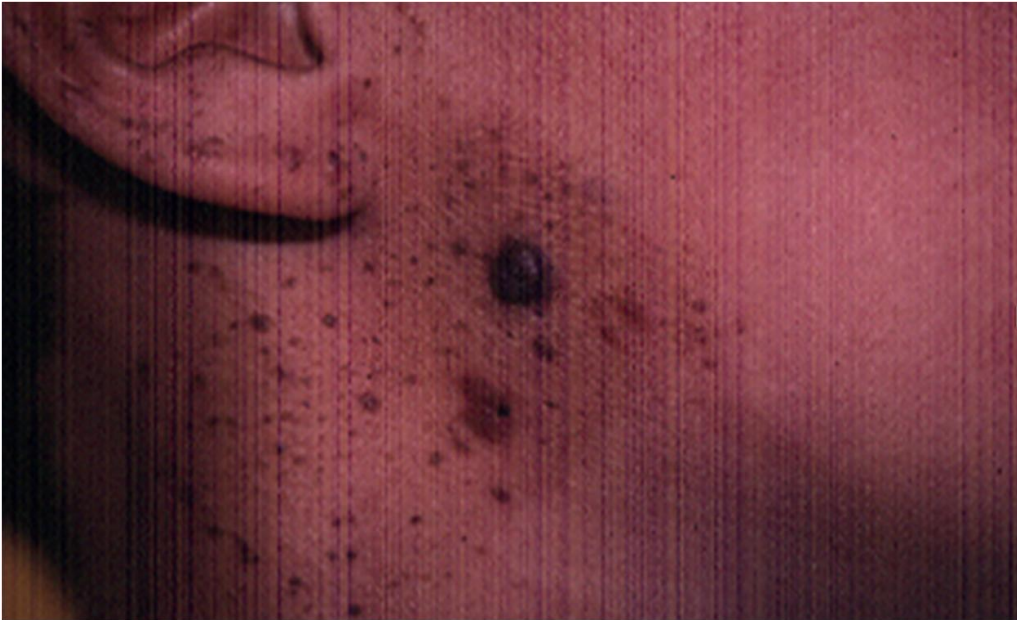


Figura 12. Nevo de Spitz sobre nevo de Spilus en un paciente masculino de 5 años.



Figura 13. Nevos de Spitz sobre nevo de Spilus en un paciente masculino de 5 años.

REFERENCIAS

1. Spitz S. Melanomas in childhood. *Am J Pathol.* 1948;24:591– 609.
2. Spatz A, Barnhill RL. The Spitz tumor 50 years later: revisiting a landmark contribution and unresolved controversy. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:223–228.
3. Weedon D, Little JH. Spindle and epithelioid cell nevi in children and adults. A review of 211 cases of the Spitz nevus. *Cancer.* 1977;40:217–225.
4. Coskey RJ, Mehregan A. Spindle cell nevi in adults and children. *Arch Dermatol.* 1973;108:535–536.
5. Mooi WJ. Spitz nevus and its histologic simulators. *Adv Anat Pathol.* 2002;9:209 –221.
6. Cesinaro AM, Foroni M, Sighinolfi P, et al. Spitz nevus is relatively frequent in adults: a clinico-pathologic study of 247 cases related to patient's age. *Am J Dermatopathol.* 2005;27:469–475.
7. Paniago-Pereira C, Maize JC, Ackerman B. Nevus of large spindle and/or epithelioid cells (Spitz's nevus). *Arch Dermatol.* 1978;114:1811–1823.
8. Zaenglein AL, Heintz P, Kamino H, et al. Congenital Spitz nevus clinically mimicking melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:441–444.
9. Dal Pozzo V, Benelli C, Restano L, et al. Clinical review of 247 case records of Spitz nevus (epithelioid cell and/or spindle cell nevus). *Dermatology.* 1997;194:20 –25.
10. Gonzalez A, West AJ, Pitha JV, et al. Small-diameter invasive melanomas: clinical and pathologic characteristics. *J Cutan Pathol.* 1996;23: 126–132.

11. Kaye VN, Dehner LP. Spindle and epithelioid cell nevus (Spitz nevus). Natural history following biopsy. *Arch Dermatol.* 1990;126:1581–1583.
12. Harvell JD, Bastian BC, LeBoit PE. Persistent (recurrent) Spitz Nevi: a histologic, immunohistochemical and molecular pathologic study of 22 cases. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:654–661.
13. Binder SW, Asnong C, Eberhand P, et al. The histology and differential diagnosis of Spitz nevus. *Semin Diagn Pathol.* 1993;10:36–46.
14. Kamino H, Flotte TJ, Misheloff E, et al. Eosinophilic globules in Spitz's nevi. New findings and a diagnostic sign. *Am J Dermatopathol.* 1979; 1:319 –324.
15. Skelton HG, Miller ML, Lupton GP, et al. Eosinophilic globules in spindle cell and epithelioid cell nevi: composition and possible origin. *Am J Dermatopathol.* 1998;20:547–550.
16. Wesselmann U, Becker LR, Brocker EB, et al. Eosinophilic globules in Spitz nevi: no evidence of apoptosis. *Am J Dermatopathol.* 1998;20: 551–554.
17. Kerner JA, Ackerman LV. Spindle cell nevi and epithelioid cell nevi (so-called juvenile melanoma) in children and adults. *Cancer.* 1960;13: 612–625.
18. Morgan CJ, Nyak N, Cooper A, et al. Multiple Spitz nevi: a report of both variants with clinical and histopathologic correlation. *Clin Exp Dermatol.* 2006; 31:368 –371.
19. Mones JM, Ackerman AB. “Atypical” Spitz’s nevus, “malignant” Spitz’s nevus, and “metastasizing” Spitz’s nevus: a critique in historical perspective of three concepts flawed fatally. *Am J Dermatopathol.* 2004;26:310 –333.

20. Kapur P, Selim MA, Roy LC, et al. Spitz nevi and atypical Spitz nevi/tumors: a histologic and immunohistochemical analysis. *Mod Pathol.* 2005;18:197-204.
21. Urso C, Gelli R, Borgognoni L, et al. Positive sentinel node biopsy in a 30 month-old boy with atypical Spitz tumor (Spitzoid melanoma). *Histopathology.* 2006;48:884–886.
22. Su LD, Fullen DR, Sondak VK, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with problematic Spitzoid melanocytic lesions: a report on 18 patients. *Cancer.* 2003;97:499 –507.
23. LeBoit PE. What do these cells prove. *Am J Dermatopathol.* 2003;25: 355-356.
24. Pulitzer DR, Martin PC, Cohen AP, et al. Histologic classification of the combined nevus: analysis of the variable expression of melanocytic nevi. *Am J Surg Pathol.* 1991;15:1111–1122.
25. Harvell JD, Kohler S, Zhu S, et al. High resolution array-based comparative genomic hybridization for distinguishing paraffin-embedded Spitz nevi and melanoma. *Diagn Mol Pathol.* 2004;13:22–25.
26. Gill M, Cohen J, Renwick N, et al. Genetic similarities between Spitz nevus and Spitzoid melanoma in children. *Cancer.* 2004;101:2636–2640.
27. Van Dijk MC, Berseb M, Ruiter DJ. Analysis of mutations in B-RAF, N-RAS, and H-RAS genes in the differential diagnosis of Spitz nevus and Spitzoid melanoma. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:1145–1151.
28. Stefanaki C, Stefanaki K, Antoniou C, et al. Cell cycle and apoptosis regulators in Spitz nevi: comparison with melanomas and common nevi. *J Am J Acad Dermatol.* 2007;56:815– 824.

29. Gelbard SN, Tripp JM, Marghoob AA, et al. Management of Spitz nevi: a survey of dermatologists in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:224 –230.
30. Puri PK, Ferringer TC, Tyler WB, Wilson ML, Kirchner HL, Elston DM. Statistical Analysis of the Concordance of Immunohistochemical Stains With the Final Diagnosis in Spitzoid Neoplasms. *Am J Dermatopathol.* 2010 Aug 10.
31. Stănescu L, Popescu CF, Georgescu I, Georgescu CV, Anghelina L, Petrescu I, Călin G. Spitz nevus with an uncertain malignant potential. *Rom J Morphol Embryol.* 2009;50(2):275-82.
32. Paradela S, Fonseca E, Pita S, Kantrow SM, Goncharuk VN, Diwan H, Prieto VG. Spitzoid melanoma in children: clinicopathological study and application of immunohistochemistry as an adjunct diagnostic tool. *J Cutan Pathol.* 2009 Jul;36(7):740-52.
33. Nagasaka T, Lai R, Medeiros LJ, Brynes RK, McCourty A, Harada T, Saddik M. Cyclin D1 overexpression in Spitz nevi: an immunohistochemical study. *Am J Dermatopathol.* 1999 Apr;21(2):115-20.
34. Stefanaki C, Stefanaki K, Antoniou C, Argyrakos T, Stratigos A, Patereli A, Katsambas A. G1 cell cycle regulators in congenital melanocytic nevi. Comparison with acquired nevi and melanomas. *J Cutan Pathol.* 2008 Sep;35(9):799-808.
35. Alekseenko A, Wojas-Pelc A, Lis GJ, Furgal-Borzych A, Surówka G, Litwin JA. Cyclin D1 and D3 expression in melanocytic skin lesions. *Arch Dermatol Res.* 2010 Sep;302(7):545-50.

37. Requena C., Requena L, Heinz K, Sanchez S, Spitz Nevus: A Clinicopathological Study of 349 cases. *Am J Dermatopathol* Volume 31, Number 2, April 2009
38. Berlingueri-Ramos A, Morales-Burgos A, Sánchez J, Nogales E. Spitz Nevus in a Hispanbic Population: A Clinicopathological Study of 130 cases. *Am J Dermatopathol* Volume 32, Number 3, May 2010.
39. Barnhill RL. The spitzoid lesion: the importance of atypical variants and risk assessment. *Am J Dermatopathol*. 2006;28:75–83.
40. Barnhill RL, Argenyi ZB, From L, et al. Atypical Spitz nevi/tumors: lack of consensus for diagnosis, discrimination from melanoma, and prediction of outcome. *Hum Pathol*. 1999;30:513–520.
41. Barnhill RL, Flotte TJ, Fleischli M, et al. Cutaneous melanoma and atypical Spitz tumors in childhood. *Cancer*. 1995;76:1833–1845.
42. Ackerman AB. Kamino bodies may be numerous in melanoma. *Dermatopathol Pract Concept*. 1998;4:127–130.
43. Tetzlaff MT, Xu X, Elder DE, Elenitsas R. Angiomatoid Spitz nevus: a clinicopathological study of six cases and a review of the literature. *J Cutan Pathol*. 2009 Apr;36(4):471-6.
44. Bergman R, Malkin L, Sabo E, Kerner H. MIB-1 monoclonal antibody to determine proliferative activity of Ki-67 antigen as an adjunct to the histopathologic differential diagnosis of Spitz nevi. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Mar;44(3):500-4