

## Artículo de revisión

## Nevos asociados a melanoma

Daniel Alcalá-Pérez,\* Jessica Fernanda González-Gutiérrez,\*\* Fermín Jurado Santa Cruz\*\*\*

## RESUMEN

La palabra «nevo» deriva del latín *naevus*, que significa «marca de nacimiento»; su aparición se debe a la acumulación de melanocitos en la epidermis, dermis o ambas, secundaria a una proliferación alterada de células névicas. El melanoma es un tumor maligno derivado de los melanocitos; la incidencia del melanoma asociado a nevus va desde el 20 hasta el 50%.

Palabras clave: Nevos, melanoma, melanocito.

## ABSTRACT

*The word naevus means «birthmark» in Latin; its appearance is caused by the accumulation of melanocytes in the epidermis, dermis, or both, secondary to an altered proliferation of nevus cells. Melanoma is a malignant tumor originated from melanocytes; its incidence associated with nevus goes from 20 to 50%.*

Key words: Nevus, melanoma, melanocytes.

## REVISIÓN DE LA LITERATURA

La palabra «nevo» deriva del latín *naevus*, que significa «marca de nacimiento». Los nevos son secundarios a la acumulación (nidos) de melanocitos en la epidermis, dermis o ambas, consecuencia de la proliferación alterada de células névicas. Se ha observado un mayor número de ellos en familiares de pacientes con antecedentes de melanoma y en quienes se han expuesto excesivamente al sol.<sup>1</sup>

El melanoma es un tumor maligno derivado de los melanocitos cuya incidencia está aumentando en todo el mundo.<sup>2</sup> En Estados Unidos, la incidencia se ha incrementado de 13:100,000 habitantes en 1990 a 21:100,000 habitantes en 2006, lo que corresponde al sexto cáncer más frecuente en hombres, el séptimo en mujeres y uno de los más diagnosticados en gente joven.<sup>3</sup>

La incidencia de melanoma y nevus varía desde el 20 hasta el 50%.<sup>3-5</sup> Algunos autores mencionan que el porcentaje puede ser desde el cuatro hasta el 70%.<sup>6</sup>

Se ha estudiado por mucho tiempo la asociación de los melanomas con nevus para comprender mejor su fisiopatogenia. De 1940 a 1950 se elaboró un reporte de esta asociación, la cual fue entre el cuatro y el 72%. A finales de 1970, Clark y colaboradores propusieron que el nevo displásico era precursor de melanoma en individuos con antecedentes familiares de este último; sin embargo, esto aún no está bien establecido debido a que la neoplasia no sólo se desarrolla sobre nevus displásicos. En 1980, Friedman mencionó que los pacientes con dicha asociación tenían menor tasa de metástasis y mortalidad.<sup>4</sup> A pesar de esto, clínicamente continúa siendo controversial, ya que otros mencionan que la asociación melanoma-nevus tiene un índice de Breslow mayor y, por lo tanto, un peor pronóstico; otros investigadores han reportado que el Breslow es menor cuando el melanoma se asocia a nevus. También se ha comentado que el riesgo de una nueva lesión asociada es nueve veces mayor cuando ya se ha desarrollado uno previamente.<sup>3,4</sup>

Dentro de los múltiples factores de riesgo descritos en la literatura para desarrollar melanoma predominan el tener múltiples nevus melanocíticos (más de 100) y la presencia de alguno displásico, ambos con un intervalo

\* Dermatooncólogo.

\*\* Residente del tercer año de Dermatología.

\*\*\* Director y profesor titular del Curso de Postgrado en Dermatología.

de confianza del 95%, aunque poseer lesiones melano-cíticas preexistentes continúa siendo de controversia.<sup>3,7</sup>

La topografía más frecuente del melanoma en el Centro Dermatológico Pascua es en extremidades, seguida por cabeza/cuello y, por último, tronco; la variante más frecuente es la nodular, seguida por la acral lentiginosa y lentigo maligna.<sup>8</sup>

Los nevos que han sido relacionados con melanoma son:

1. Nevo de Sutton (halo nevus, leucoderma adquirido centrífugo, vitiligo perinevico, leucopigmentario o leucoderma perinevoide). Puede desarrollar displasia hasta en un 20%, con el consiguiente riesgo de malignidad.<sup>1,6</sup>
2. Nevos displásicos o atípicos (BK, de Clark o con trastornos de la arquitectura). Se caracterizan por ser irregulares, asimétricos (ausencia de imagen en espejo), con componente macular (**Figuras 1 y 2**); varían de tres a 15 mm (a mayor tamaño, más riesgo de atipia); se recomienda resección con dos mm de margen y en caso de que el reporte histopatológico sea compatible con atipia severa, se deberán ampliar los márgenes a cinco mm por la elevada frecuencia de desarrollo de melanoma *in situ*. El síndrome de nevo atípico consiste en más de 100 de estas lesiones melano-cíticas de más de ocho mm de diámetro en la superficie corporal y una clínicamente atípica.<sup>1</sup>
3. Los nevos congénitos se clasifican en tipo 1 (aparición antes de los dos años) y tipo 2 (después de esta edad), así como en pequeños (< 1.5 cm), medianos/grandes (1.5-19.9 cm) y gigantes (> 20 cm). El riesgo acumulativo probable de transformación maligna en el caso del nevo melano-cítico congénito gigante (NMCG) es del cinco al 15%; parece estar aumentando en los primeros años de vida (tres a cinco años). Se han publicado aproximadamente 130 casos de NMCG asociados con melanoma, los cuales presentan una mutación en el gen NRAS (mientras que los de menor tamaño la presentan en BRAF). De esta asociación, el 90-100% se localizan en el tronco, con un diámetro mayor a 40 cm en el 75% de los casos, así como asociación a nevos satélites. Algunos autores recomiendan su extirpación quirúrgica para reducir el riesgo de transformación maligna, mientras que otros consideran que ésta puede activar melanocitos y, en algunos casos, favorecer el desarrollo de melanoma.<sup>1,7</sup> Se ha reportado que el 8.1% de ellos son contiguos a nevos melano-cíticos congénitos y que la malignidad varía de uno a 30% independientemente



**Figura 1.** Nevo displásico.



**Figura 2.** Dermatoscopia: se observa asimetría y diferentes tonos de pigmentación.

del tamaño; 60% de estas neoplasias se desarrollan durante la primera década de la vida, 10% durante la segunda década y 30% después de ésta.<sup>6</sup>

4. En el nevo de Spilus (nevus sobre nevus, lentiginoso moteado o zosteriforme), se recomienda realizar un

seguimiento seriado por la probabilidad de transformación maligna.<sup>1</sup>

5. El nevo de Ota (fusocelular oftalmomaxilar, manchas mongólicas aberrantes, melanosos bulbi congénital, ocular progresiva, oculodérmica o bulborum) debe tener seguimiento cuando afecta conjuntiva o esclera por el riesgo de malignidad.<sup>1</sup>
6. El nevo azul también se ha relacionado. Loghavi y colaboradores estudiaron 24 casos de melanomas que surgieron a partir de un nevo azul, predominando en el sexo femenino y topográficamente a nivel de cabeza y cuello (50%), con un Breslow promedio de 20.9 mm (0.6-130 mm) e invasión perineural en el 38%.<sup>9</sup>

### Metaanálisis de nevos asociados a melanoma

Un metaanálisis de 25 estudios en la literatura, donde se incluyeron más de 1,000 pacientes con melanoma, reporta que el 36% se asocian con un nevo en la histopatología. Recientemente se analizaron 13 trabajos que incluyeron 4,346 pacientes con esta neoplasia (cualquier variedad), de los cuales el 32% estuvieron asociados a nevus. Investigaciones recientes han demostrado que el grosor del melanoma no está relacionado con la presencia o ausencia de algún nevo precursor; sin embargo, existe una fuerte correlación entre el de extensión superficial con nevus.<sup>4</sup> Stolz y colaboradores investigaron la localización de dicha coexistencia y encontraron que el 45% de éstos estaban en la dermis por debajo del melanoma, 18% en situación lateral y 36% en ambas localizaciones,<sup>4</sup> con grosor menor de 1.5 mm.

Una de las series más grandes realizadas en Latinoamérica fue hecha por Shitara y colaboradores, quienes llevaron a cabo un estudio retrospectivo de 10 años en el cual incluyeron 1,190 melanomas corroborados por histología. La topografía más frecuente fue en tronco y extremidades, con 43 y 31% respectivamente. El subtipo histológico predominante fue el de extensión superficial (62.3%), el que más se relacionó a zonas con exposición solar crónica (refiriéndose a cabeza y cuello) fue el lentigo maligno ( $p < .001$ ), mientras que el de extensión superficial y el nodular se asociaron a zonas fotoexpuestas de manera intermitente (tronco y extremidades). Esta última topografía predominó en la mayoría de los melanomas estudiados (74%). Concluyeron que el 32.8% (390 de los 1,190 pacientes) tuvieron esta coexistencia, sobre todo a nivel de tronco, mientras que en cabeza y localizaciones acrales no se relacionaron con nevus ( $p < .706$ ). La variedad de extensión superficial fue la que más se asoció a nevo

preexistente, 3.02 veces más comparada con otros subtipos ( $p < 0.001$ , IC 95%). Del porcentaje antes mencionado de melanomas relacionados con nevus, 62.3% fueron invasivos. Tomando en cuenta el índice de Breslow, éste fue mayor en neoplasias *de novo* ( $p < .001$ ). Algunos autores mencionan la relación con un Breslow menor debido a que la progresión del tumor destruye células névicas. El promedio de los melanomas asociados a nevus fue de 0.70 mm. En más de la mitad de los coexistentes, fueron nevus adquiridos: de unión, compuesto, intradérmico, congénito y otros no especificados; estos últimos fueron los más relacionados y, en segundo lugar, el de unión (20.2% sin atipia y 13.1% displásicos).<sup>3</sup>

Lin y su grupo realizaron un estudio retrospectivo durante 10 años en el Hospital de Massachusetts, en el que incluyeron a 850 pacientes con melanoma cutáneo primario y resección de ganglio centinela; esto con el objetivo de investigar si la histología de los melanomas asociados a nevus tenía implicaciones en su pronóstico. De los individuos estudiados, 28% (235) tuvieron melanoma asociado a nevo, predominando en gente joven ( $p .03$ ); de éstos, 51% (121) se localizaron en el tronco ( $p .0005$ ), siendo el subtipo predominante el melanoma de extensión superficial, con 68% (160;  $p < .0001$ ); hubo ausencia de ulceración en el 85% ( $p .005$ ); esta última fue más frecuente en los melanomas *de novo*. El índice de Breslow promedio de los melanomas asociados a nevus fue de 1.4 mm (0.3-12). No hubo correlación entre los melanomas asociados a nevus y el estado del ganglio centinela ( $p .94$ ), ya que el 78% de los pacientes con melanoma asociado a nevo fueron negativos ( $p .942$ ). La curva de Kaplan-Meier demostró que no hubo diferencia entre los melanomas asociados a nevus y los *de novo* para el pronóstico ( $p .41$ ).<sup>4</sup>

El estándar de oro para el diagnóstico es la histología.<sup>7</sup> La dermatoscopia es orientadora; Shitara y colaboradores realizaron un estudio sobre ella de los nevus asociados a melanoma, con control histopatológico, clínico e índice de Breslow. Incluyeron 161 neoformaciones, de las cuales 81 fueron nevus asociados a melanoma y 80 fueron melanomas *de novo*. La red de pigmento negativa ( $p < 0.000$ ) se consideró la característica más específica (97.5%), seguida por pseudópodos en el 66.2% ( $p < 0.007$ ), y el parámetro más sensible fue la presencia de glóbulos de pigmento en el 78.9% ( $p < 0.018$ ). Por el contrario, el velo azul-blancuino se relacionó a la ausencia de nevo asociado (sensibilidad 63.5% y especificidad 52.2%). Stante y su grupo encontraron que dentro de ésta se

observa una red de pigmento atípica, así como áreas de regresión, al contrario de los melanomas *de novo*.<sup>5,10</sup>

Se considera que tienen un fenotipo normal las personas con menos de 25 nevos en toda la superficie corporal, por lo que se recomienda una vigilancia estrecha para detectar la existencia de atipias en aquellos pacientes con más de 50.<sup>1</sup>

El pronóstico de los melanomas asociados a nevos continúa siendo controvertido en la literatura. Weatherhead y colegas sugieren que tienen un Breslow mayor y, por lo tanto, un peor pronóstico comparado con los que surgen *de novo*. Por el contrario, García Cruz y su equipo no demostraron diferencia significativa en el pronóstico. Tanto Kaddu como Purdue y colaboradores concluyeron que los melanomas asociados a nevos tienen menor Breslow.<sup>3</sup>

## COMENTARIO

Diagnosticar un melanoma en etapa inicial es de suma importancia porque mejora el pronóstico del paciente, así como el costo del tratamiento.

La revisión de lesiones pigmentadas, clínica y dermatoscópica, es de gran importancia en el examen general del enfermo. Si se detectan —clínicamente y por dermatoscopia— datos que sugieran malignidad, se debe realizar biopsia, ya que hasta el 50% se ha relacionado con nevos preexistentes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Alcalá PD, Valente DI. Nevos melanocíticos y no melanocíticos. Revisión de la literatura. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2010; 19: 49-58.
2. Sánchez I, Lloret P, Mihm M. Melanoma maligno. En: Torres V, Camacho FM, Mihm MC, Sober A, Sánchez I, editores. *Dermatología práctica ibero-latinoamericana. Atlas, enfermedades sistémicas*

*asociadas, dermatocósmica y terapéutica*. 2ª edición. México: Nieto Editores, SA; 2012. pp. 126.1-126.24.

3. Shitara D, Nascimento M, Puig S, Yamada S, Enokihara M, Michalany N et al. Nevus-associated melanomas: clinicopathologic features. *Am J Clin Pathol*. 2014; 142: 485-491.
4. Lin WM, Luo S, Muzikanzky A, Lobo AZ, Tanabe KK, Sober AJ et al. Outcome of patients with *de novo* versus nevus-associated melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 72: 54-58.
5. Shitara D, Nascimento M, Ishioka P, Carrera C, Alós L, Malvey J et al. Dermoscopy of Naevus-associated Melanomas. *Acta Derm Venereol*. 2015; 95: 671-675.
6. González S, Cabrera R. Manchas y tumores benignos de origen melanocíticos. En: Torres V, Camacho FM, Mihm MC, Sober A, Sánchez I, editores. *Dermatología práctica ibero-latinoamericana. Atlas, enfermedades sistémicas asociadas, dermatocósmica y terapéutica*. 2ª edición. México: Nieto Editores, SA; 2012. pp. 120.1-120.7.
7. Lacoste C, Avril MF, Frassati-Biaggi A, Dupin N, Chrétien-Marquet B, Mahé E et al. Malignant Melanoma Arising in Patients with a Large Congenital Melanocytic Naevus: Retrospective Study of 10 Cases with Cytogenetic Analysis. *Acta Derm Venereol*. 2015; 95: 686-690.
8. Orendain N, Ramos M, Ruiz A, Sánchez L, Crocker A, Sánchez T et al. Melanoma en la práctica privada en México: un diagnóstico oportuno. *Dermatol Rev Mex*. 2015; 59: 89-97.
9. Loghavi S, Curry JL, Torres-Cabala CA, Ivan D, Patel KP, Mehrotra M et al. Melanoma arising in association with blue nevus: a clinical and pathologic study of 24 cases and comprehensive review of the literature. *Mod Pathol*. 2014; 27: 1468-1478.
10. Watanabe S, Sawada M, Ishizaki S, Kobayashi K, Tanaka M. Comparison of dermatoscopic images of acral lentiginous melanoma and acral melanocytic nevus occurring on body weight-bearing areas. *Dermatol Pract Concept*. 2014; 4: 47-50.

## Correspondencia:

Dr. Daniel Alcalá-Pérez  
Dr. Vértiz Núm. 464, esq. Eje 3 Sur,  
Col. Buenos Aires, 06780,  
Deleg. Cuauhtémoc, México, DF.  
Tel: 56 34 99 19  
E-mail: alcalad32@yahoo.com.mx