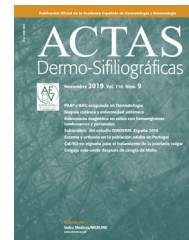




ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Nevo de Spitz y otros tumores spitzoides en la infancia. Parte 1: aspectos clínicos, histológicos e inmunohistoquímicos



L. Sainz-Gaspar^a, J. Sánchez-Bernal^a, L. Noguera-Morel^a, A. Hernández-Martín^a, I. Colmenero^b y A. Torrelo^{a,*}

^a Servicio de Dermatología, Hospital Infantil Universitario del Niño Jesús, Madrid, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Infantil Universitario del Niño Jesús, Madrid, España

Recibido el 14 de enero de 2019; aceptado el 3 de febrero de 2019

Disponible en Internet el 28 de noviembre de 2019

PALABRAS CLAVE

Nevo de Spitz;
Tumores spitzoides

KEYWORDS

Spitz nevus;
Spitzoid tumors

Resumen El nevo de Spitz es una neoplasia melanocítica de células epitelioides o fusiformes que suele aparecer en la infancia. Su naturaleza es benigna, aunque en ocasiones puede mostrar unas características difíciles de distinguir del melanoma. En las últimas décadas se han clasificado las neoplasias melanocíticas spitzoides en 3 tipos: nevus de Spitz, tumor de Spitz atípico y melanoma spitzoide. El tumor de Spitz atípico hace referencia a las neoplasias melanocíticas spitzoides que tienen unas características histopatológicas atípicas insuficientes para realizar el diagnóstico de melanoma y cuyo potencial maligno, actualmente, es incierto. Nuestro objetivo es revisar los aspectos clínicos, dermatoscópicos, histopatológicos e inmunohistoquímicos de este conjunto de tumores.

© 2019 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Spitz Nevus and Other Spitzoid Tumors in Children —Part 1: Clinical, Histopathologic, and Immunohistochemical Features

Abstract A Spitz nevus is a melanocytic neoplasm of epithelioid and/or spindle cells that usually appears in childhood. These lesions are by nature benign, but their features can sometimes make them difficult to distinguish from melanomas. Spitzoid melanocytic lesions have been grouped into 3 types in recent decades: Spitz nevi, atypical Spitz tumors, and spitzoid melanomas. Atypical Spitz tumors are spitzoid melanocytic proliferations that have atypical

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: atorrelo@aedv.es (A. Torrelo).

histopathologic features that are insufficient to support a diagnosis of melanoma. The malignant potential of these lesions is at present uncertain. This review examines the clinical, dermoscopic, and histopathologic features of this group of lesions.

© 2019 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El nevo de Spitz (NS) es una neoplasia melanocítica de células epitelioides o fusiformes descrita por primera vez en 1910 por Darier y Civate¹ y caracterizada en 1948 por Spitz bajo el nombre de «melanoma juvenil» como un tumor melanocítico, presente en la infancia, con unas características clínicas y patológicas parecidas a un melanoma pero con un comportamiento benigno². Posteriormente, se observó que afectaba a todos los grupos de edad³. Desde su descripción inicial hasta la fecha actual ha constituido una entidad polémica debido a su semejanza con el melanoma y a la ausencia de un consenso que establezca tanto sus características diagnósticas como una estrategia de manejo clínico.

Las neoplasias melanocíticas con una morfología spitzoide incluyen un espectro de progresión entre lesiones benignas y malignas. En las últimas décadas predomina una tendencia a clasificarlas en 3 tipos, en ocasiones difíciles de distinguir entre sí: NS convencional, tumor de Spitz atípico (TSA) y melanoma spitzoide. Este concepto de categoría intermedia, denominada TSA o de potencial maligno incierto, hace referencia a aquellos cuadros histológicos con unas características atípicas insuficientes para realizar un diagnóstico de melanoma⁴⁻⁶. Esta categoría ha sido motivo de numerosas críticas. Algunos autores creen que debería haber una clara distinción entre los tumores benignos y malignos, y afirman que la introducción de este término ha generado confusión acerca de su significado y de su comportamiento biológico⁷. Sin embargo, la literatura reciente muestra que muchos patólogos aceptan este concepto de lesiones intermedias⁸ y que existe un espectro de alteraciones genéticas en estas lesiones (véase la parte 2).

Epidemiología

La incidencia general de los NS no está bien documentada, oscila entre 1,4 y 7 casos nuevos por cada 100.000 personas por año⁹⁻¹¹. Representan menos del 1% de los tumores melanocíticos que se extirpan en la infancia¹².

Los NS aparecen generalmente en la infancia o en adultos jóvenes, aunque pueden afectar a todos los grupos de edad. Son extremadamente infrecuentes a partir de la cuarta década de la vida¹⁰. Los casos congénitos, presentes al nacimiento o en los primeros 24 meses de vida, son excepcionales¹³. Un estudio de 349 pacientes detectó que el 40% aparece en menores de 15 años y el 77% se presenta a una edad inferior a 30 años¹⁴. El riesgo de que una lesión de aspecto spitzoide sea de hecho un melanoma aumenta con el transcurso de los años, mientras que disminuye la probabilidad de que sea un NS.

No hay una predilección por sexos, aunque se ha visto que entre los 15 y 30 años existe un ligero predominio femenino (3:1). Se ha sugerido que este hecho podría estar relacionado con una posible influencia hormonal^{3,12,15,16}.

Los NS son más frecuentes en individuos de raza caucásica que en la población asiática o africana^{16,17}.

Clínica

Nevo de Spitz

El NS aparece generalmente en la infancia como una pápula o tuberosidad solitaria, bien circunscrita, cupuliforme, de consistencia firme y cuya tonalidad varía entre el color carne, rosa, rojizo o marrónáceo (fig. 1). El color, con frecuencia rojizo, se debe al bajo contenido en melanina y a la alta vascularización, aunque un 10% son pigmentados (fig. 2)³. Crecen rápidamente durante un periodo de 3-6 meses y, aunque su tamaño es generalmente inferior a 5-6 mm, pueden alcanzar un diámetro de 1-2 cm. Tras esta fase de crecimiento rápido la lesión puede mantenerse estática durante años, mostrar una transformación progresiva hasta adquirir el aspecto de un nevo melanocítico común o involucionar hasta su desaparición completa^{18,19}. En adultos suele presentarse como una lesión pigmentada de tonalidad entre marrón y negra.

Aunque pueden localizarse en cualquier área, incluidas las mucosas, en la infancia muestran una predilección por la cabeza y el cuello (37%), mientras que en adultos jóvenes se localizan preferentemente en las extremidades inferiores (28%)^{20,21}.

Nevo de Reed o nevo pigmentado de células fusiformes

El nevo de Reed (NR) se describió en 1975 como una lesión melanocítica benigna, muy pigmentada, de tonalidad marrón oscura o negra y de un tamaño generalmente inferior a 8 mm²² (fig. 3). Suele presentarse en las extremidades inferiores de niños mayores y adolescentes, con una predilección por los muslos en las mujeres jóvenes, y también se manifiesta en el tronco de los adultos²³. Algunos autores consideran el NR como un subtipo del NS y otros lo reconocen como una entidad independiente. Su detección parece haber aumentado con la introducción de la dermatoscopia¹⁸.

Nevo de Spitz múltiples

Se caracterizan por la presencia de 2 o más NS en un solo paciente. Es una presentación infrecuente que,

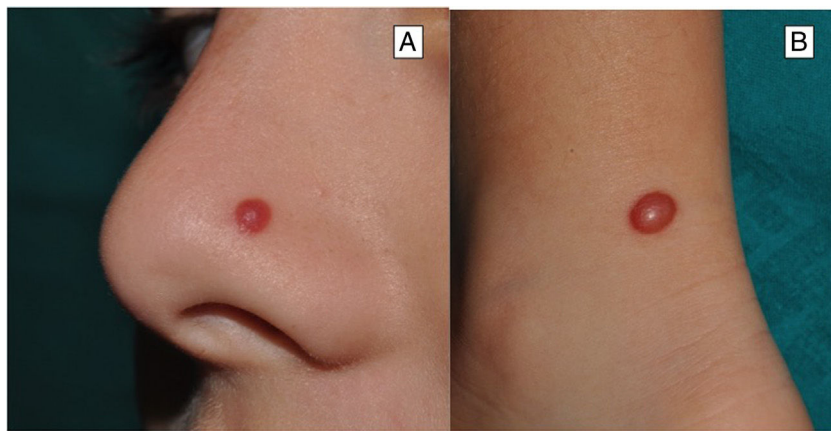


Figura 1 Características clínicas del nevo de Spitz clásico. A y B) Lesión tumoral rojiza, bien delimitada, cupuliforme, localizada típicamente en la región facial o en las extremidades inferiores.

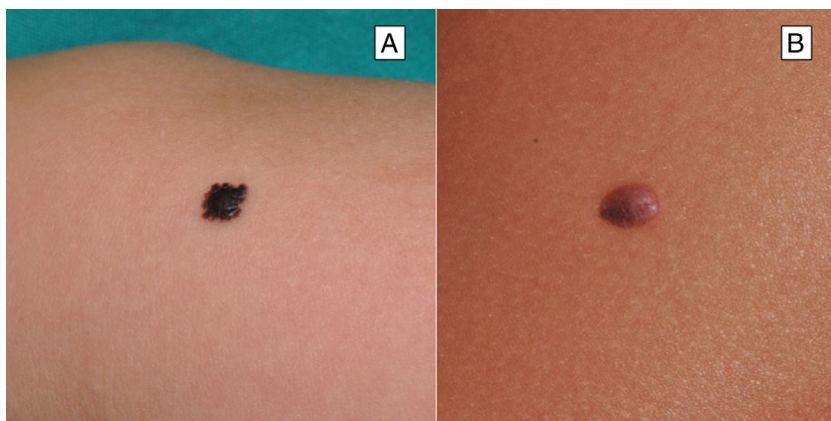


Figura 2 Características clínicas del nevo de Spitz hiperpigmentado. A) Lesión melanocítica pigmentada de superficie plana. B) Lesión melanocítica parcialmente pigmentada, bien delimitada y cupuliforme.

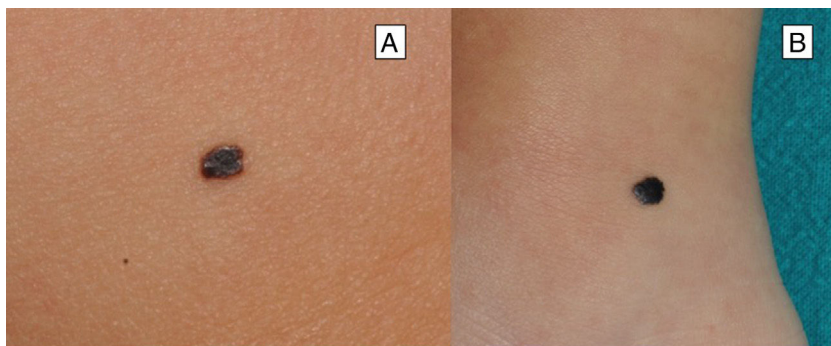


Figura 3 Características clínicas del nevo de Reed o nevo pigmentado de células fusiformes. A y B) Lesión melanocítica muy pigmentada, de tonalidad entre marrón oscura y negra.

dependiendo de su distribución, puede dividirse en 2 subgrupos: agrupados o diseminados²⁴. Los NS múltiples agrupados se pueden desarrollar sobre una mancha café con leche²⁵ (fig. 4), sobre una piel normal o, menos frecuentemente, sobre un fondo hipopigmentado. Cuando surgen NS múltiples con un patrón diseminado, si se desarrollan en un periodo corto, se han denominado NS múltiples

eruptivos. Su etiología es desconocida, se ha postulado que su aparición podría estar relacionada con una predisposición genética o con factores desencadenantes. Se han notificado casos tras una quemadura solar, un estrés perioperatorio, un embarazo, el abuso de fármacos, una enfermedad de Addison, la quimioterapia y tras el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas²⁴.

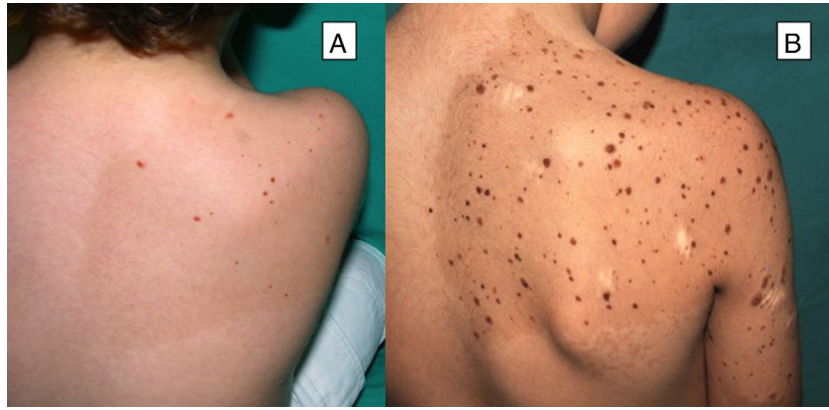


Figura 4 Nevos de Spitz múltiples. A y B) Múltiples nevos de Spitz clásicos o hiperpigmentados, agrupados sobre una mancha café con leche con distribución en cuadrante en cara posterior de hemitórax derecho.

Tabla 1 Características clínicas del nevo de Spitz convencional y del tumor de Spitz atípico

Características clínicas	Nevo de Spitz clásico	Tumor de Spitz atípico
Edad	< 10 años	> 10 años
Localización	Cara, cuello y extremidades	Tronco
Tamaño	< 10 mm (generalmente 5-6 mm)	> 10 mm
Bordes	Bien definidos y regulares	Mal definidos e irregulares
Superficie	Lisa	Irregular, ulcerada
Color	Rosa, rojizo	Heterocromía

Adaptado de Luo et al³.

Nevo de Spitz desmoplásico

Es un subtipo raro de NS, más frecuente en la adolescencia tardía o en adultos que en niños. Clínicamente, se presenta como una pápula con escasa o ninguna pigmentación melanocítica, de bordes mal delimitados y con una consistencia leñosa. Se localiza con una mayor frecuencia en las extremidades²⁶.

Tumores de Spitz atípicos

Suelen tener un tamaño mayor (> 10 mm) que el NS clásico y, a diferencia de este, su forma suele ser asimétrica, los

bordes generalmente son irregulares y la superficie puede estar ulcerada^{3,6} (tabla 1) (fig. 5). En un estudio retrospectivo que incluye 72 neoplasias spitzoides en pacientes de entre 1 y 18 años, se observó que el 7% constituye TSA²⁷.

Melanoma spitzoide

El melanoma es poco frecuente en edad pediátrica; no obstante, la mayoría de los melanomas diagnosticados en niños son melanomas spitzoides. Estos constituyen una variante poco frecuente de melanoma que histopatológicamente pueden simular un NS. En general, suele manifestarse como una lesión amelanótica o pigmentada, heterocromática, que

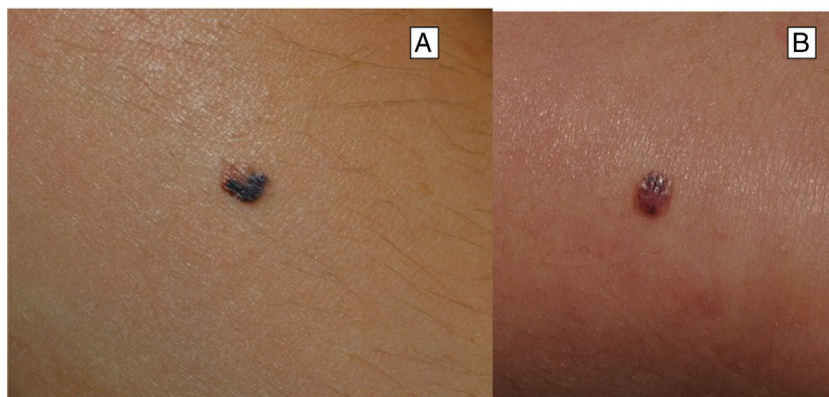


Figura 5 Características clínicas del nevo de Spitz atípico. A y B). Lesión melanocítica heterocromática y asimétrica.

Tabla 2 Principales diagnósticos diferenciales nevo de Spitz

Nevo de Spitz convencional o hipopigmentado	Granuloma piogénico Mastocitoma Hemangioma Angiofibroma Xantogranuloma juvenil Molusco contagioso Melanoma amelanótico
Nevo de Spitz pigmentado	Nevos melanocíticos congénitos y adquiridos Melanoma
Nevo de Spitz desmoplásico	Queloides Dermatofibroma
Nevo de Spitz múltiples	Melanoma metastásico

presenta un crecimiento progresivo, pudiendo alcanzar más de 1 cm de diámetro y con frecuencia muestra ulceración. Suele localizarse en la cabeza, el cuello o las extremidades. Su comportamiento biológico es como el del melanoma convencional, aunque se ha observado un curso más favorable en los melanomas spitzoides de niños menores de 10 años o prepúberes^{28,29}.

Diagnóstico

El diagnóstico del NS puede ser difícil por su semejanza clínica con otros tumores cutáneos y plantea diagnósticos diferenciales (tabla 2).

La introducción de la dermatoscopia ha permitido obtener una mayor precisión en el diagnóstico del NS debido a la identificación de una variedad de patrones que proporcionan información adicional sobre su morfología (tabla 3)^{30,31}. Aunque la identificación de estos patrones ha contribuido a mejorar el reconocimiento de estos tumores, ninguno es específico del NS y pueden estar presentes en el melanoma, por lo que es fundamental realizar una interpretación cuidadosa³².

El NS clásico se ha asociado con una mayor frecuencia con la presencia de un patrón vascular punteado. Este consiste en vasos puntiformes y monomorfos, distribuidos regularmente sobre un fondo rosado (fig. 6). Este patrón está presente en el 51% de los NS. En el NS pigmentado se observa con mayor frecuencia un patrón en estallido de estrellas o un patrón globular, que se caracterizan por una pigmentación central entre grisácea, azulada y negra, homogénea con proyecciones radiales regulares en la periferia en el patrón en estallido de estrellas (fig. 7) y estructuras redondeadas u ovaladas de color marrón-negro, distribuidas regularmente en la periferia en el patrón globular, presentes en el 51 y el 17% de los NS, respectivamente^{30,31,33}. Otro patrón, inicialmente asociado con el melanoma, pero que está presente también en el NS, es el llamado red de pigmento en negativo o despigmentación reticular que consiste en líneas blancas entrecruzadas que rodean a los glóbulos pigmentados o a los vasos³². Este último patrón puede presentarse asociado al patrón vascular punteado o en coma, o al patrón globular^{34,35}. Es interesante destacar que si el patrón globular no está asociado a despigmentación reticular, no es característico del NS, ya que estas estructuras redondeadas

Tabla 3 Patrones dermatoscópicos presentes en lesiones spitzoides

Patrón en lesiones spitzoides pigmentadas	Descripción
Patrón en estallido de estrellas	Pigmentación central entre grisácea, azulada y negra, homogénea con proyecciones (rayas/vetas o pseudópodos) radiales regulares en la periferia
Patrón globular	Pigmentación azul-negra central y presencia de estructuras redondeadas u ovaladas regulares de color marrón-negro en la periferia distribuidas regularmente
Patrón homogéneo	Pigmentación marrón, gris-azulada o gris-negra difusa en ausencia de otras estructuras
Patrón atípico o multicomponente	Distribución desigual de colores y estructuras
Patrón reticular	Red de pigmento similar al presente en los nevos melanocíticos adquiridos
Patrón de red en negativo	Red de pigmento invertida (líneas blancas que rodean a los glóbulos pigmentados)
Patrón en lesiones spitzoides hipopigmentadas	Descripción
Patrón vascular puntiforme	Vasos puntiformes con distribución regular
Patrón vascular glomerular	Capilares tortuosos o enrollados
Patrón vascular con vasos en horquilla	Vasos en forma de lazo o bucle.
Patrón vascular en estallido de estrellas	Líneas vasculares radiales, regulares en la periferia
Color rosado homogéneo	Tonalidad rosada con o sin restos de pigmentación parduzca en ausencia de otras estructuras
Despigmentación reticular	Red blanquecina que rodea los vasos
Estructuras de crisálidas	Rayas lineales, ortogonales o desordenadas de color blanco brillante. Se pueden ver con dermatoscopia de luz polarizada, asociadas al patrón anterior

Adaptado de Lallas et al.³¹.

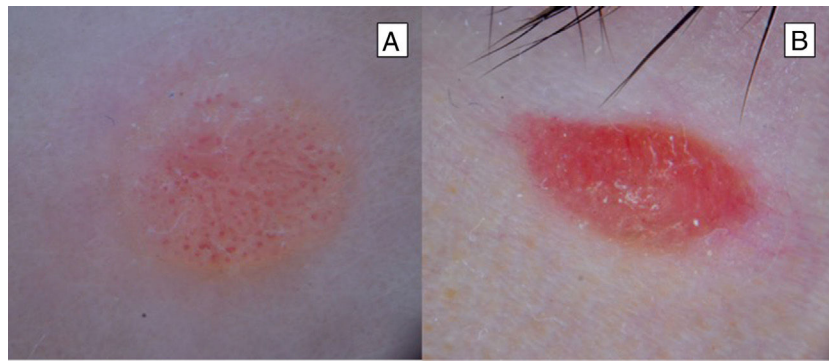


Figura 6 Patrones dermatoscópicos del nevo de Spitz clásico. A) Patrón vascular con presencia de vasos puntiformes, monomorfos, distribuidos regularmente sobre un fondo rosado. B) Patrón vascular rosado homogéneo que muestra una tonalidad rosada en ausencia de otras estructuras.

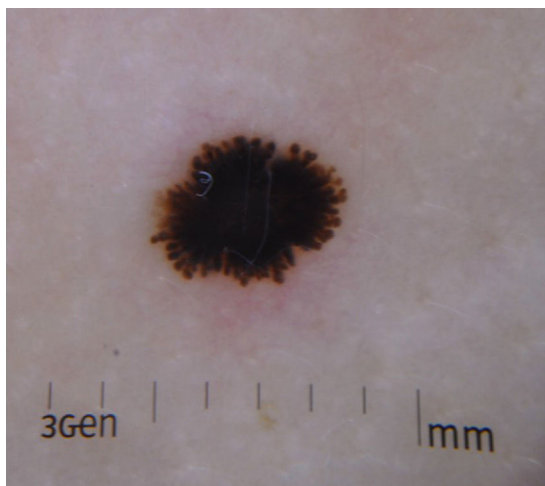


Figura 7 Patrón dermatoscópico del nevo de Reed. Patrón en estallido de estrellas en el que se observa una pigmentación negra, homogénea, central y proyecciones radiales regulares en la periferia.

u ovaladas regulares en la periferia están frecuentemente presentes en los nevos melanocíticos de los niños^{27,36}. Otros patrones, como el homogéneo, que se caracteriza por una pigmentación marrón o negra en ausencia de otras estructuras, o el patrón reticular, en el que se observa una red de pigmento similar a los nevos melanocíticos adquiridos, pueden estar presentes en la evolución natural del NS. Se ha descrito una evolución secuencial en la cual un NS puede pasar por diferentes patrones dermatoscópicos, con una transformación progresiva desde un patrón globular hasta un estallido de estrellas, y este hasta un patrón homogéneo hasta su involución y desaparición espontánea en más del 50% de los casos^{18,37-39}. El patrón multicomponente se caracteriza por una distribución no uniforme de colores y estructuras^{33,40}. En un estudio que evaluó las características dermatoscópicas de los TSA se observó que la mayoría mostraba este patrón y un 16,4% mostraba un patrón global vascular puntiforme⁴¹.

Aunque es una técnica útil, la dermatoscopia no siempre es suficiente para diferenciar los NS del melanoma. La simetría en la disposición de las estructuras y colores en toda la

lesión caracteriza al patrón spitzoide y nos debe orientar al diagnóstico de un NS, mientras que la asimetría, la presencia de un patrón multicomponente o la visualización de crisálidas, aunque pueden estar presentes en el NS, nos obligan a descartar un melanoma³¹. En un estudio de casos y controles, realizado en población pediátrica en el que se compararon las características dermatoscópicas según grupos de edades (0-6, 7-12 y 13-18 años), se observó que los patrones vasculares y globulares fueron más prevalentes en los niños preescolares, mientras que en los niños en edad escolar predominó un patrón en estallido de estrellas o multicomponente, y en adolescentes se objetivó con mayor frecuencia un patrón de red de pigmento en negativo²⁷. Sin embargo, una revisión sistemática en la que se incluyeron 15 estudios de casos y controles y series de casos con pacientes de todas las edades, pero con un predominio de adultos, concluyen que el tipo de patrón no se relaciona con la edad del paciente³¹.

Histopatología

Nevo de Spitz

Los NS son unas lesiones melanocíticas simétricas y bien circunscritas, generalmente compuestas, aunque al igual que otros nevos melanocíticos, pueden ser de la unión o intradérmicos. Se caracterizan por la presencia de unos melanocitos epitelioides (redondeados o poligonales) o fusiformes con los núcleos agrandados y regulares con una marginación periférica, que muestran un citoplasma abundante y unos nucléolos prominentes centrales. Se distribuyen formando unos nidos uniformes con orientación vertical y, ocasionalmente, puede haber una dispersión pagetoide de melanocitos aislados en las capas más altas de la epidermis o en la unión. El componente dérmico madura en profundidad y, en menor medida, hacia la periferia. La epidermis puede estar preservada o mostrar una hiperplasia regular, los vasos dérmicos suelen estar dilatados y se observan hendiduras entre los nidos de melanocitos^{14,41-44}. En la epidermis o en la dermis papilar se reconocen a menudo unos glóbulos eosinófilos, que contienen proteínas de la membrana basal, también conocidos como cuerpos de Kamino⁴⁵. Estas estructuras son características del NS, pero pueden estar presentes también en el melanoma, aunque en este

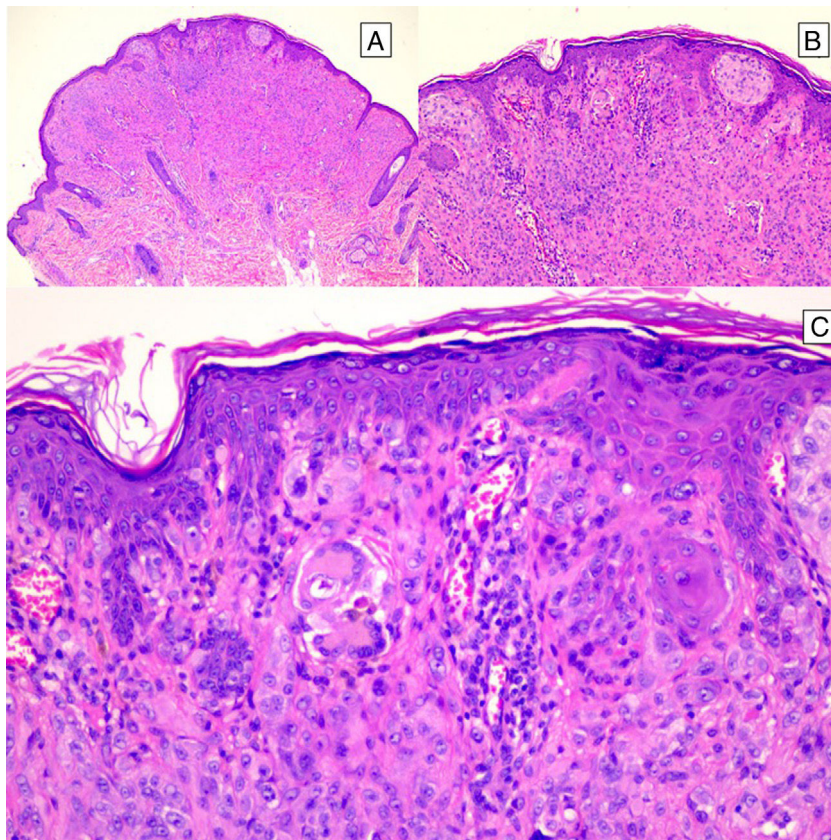
Tabla 4 Características histopatológicas del nevo de Spitz y del melanoma spitzoide

Nevo de Spitz	Melanoma spitzoide
Simetría	Asimetría
Buena delimitación	Mala delimitación
Epidermis intacta o hiperplásica	Epidermis puede estar ulcerada
Cuerpos de Kamino	Ausencia de cuerpos de Kamino
Maduración en profundidad	Ausencia de maduración en profundidad
Escasa dispersión pagetoide	Intensa dispersión pagetoide
Menos de 2 mitosis/mm ²	Frecuentes mitosis en la dermis, pueden ser atípicas
Baja relación núcleo/citoplasma	Elevada relación núcleo/citoplasma
Núcleos aumentados de tamaño, pero ausencia de pleomorfismo nuclear	Pleomorfismo celular, atipia citológica de alto grado

último no suelen ser de gran tamaño ni estar tan bien conformados⁴⁶. Se puede observar un infiltrado inflamatorio linfocítico en la base y perivascular. También puede aparecer ocasionalmente alguna mitosis típica (generalmente menos de 2/mm²) en la parte media o superior de la lesión; son más raras en la dermis profunda y no se observan mitosis atípicas. El pigmento suele ser granular y localizarse en la parte superficial^{14,41-44} (tabla 4) (figs. 8-10).

Tumores spitzoides atípicos

En estas lesiones, no se encuentran todas las características histopatológicas típicas del NS y tampoco se llegan a cumplir criterios de melanoma. El TSA muestra al menos una de las siguientes características: asimetría, mala delimitación lateral, mayor extensión en profundidad, falta de maduración en la dermis, ulceración, ausencia de cuerpos

**Figura 8** Nevo de Spitz típico.

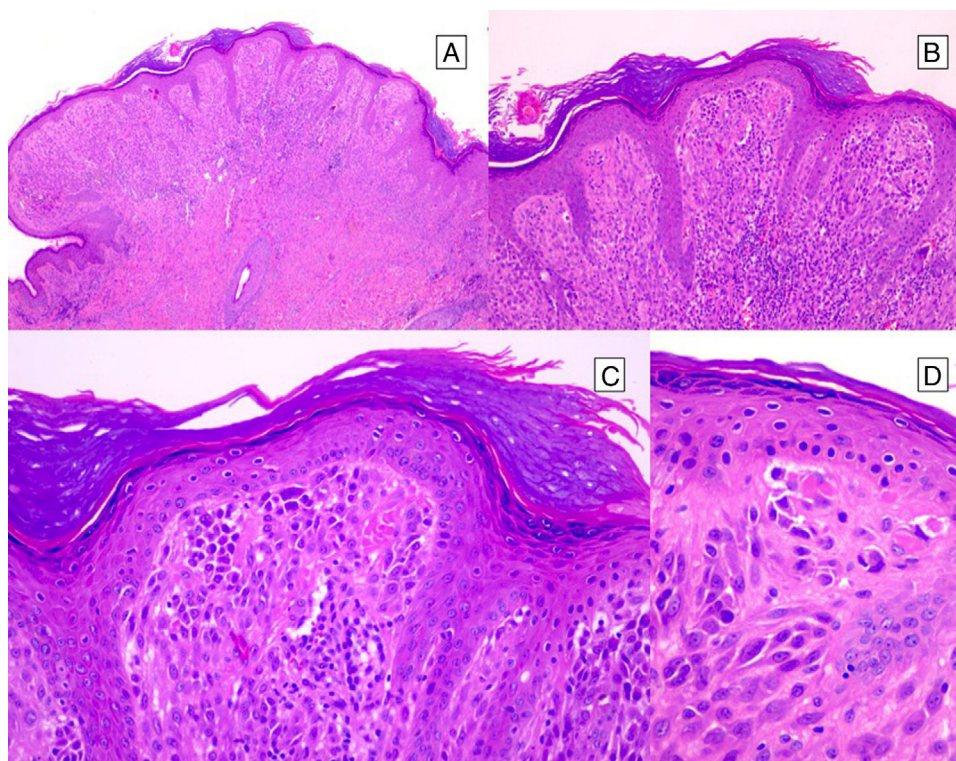


Figura 9 Nevo de Spitz típico.

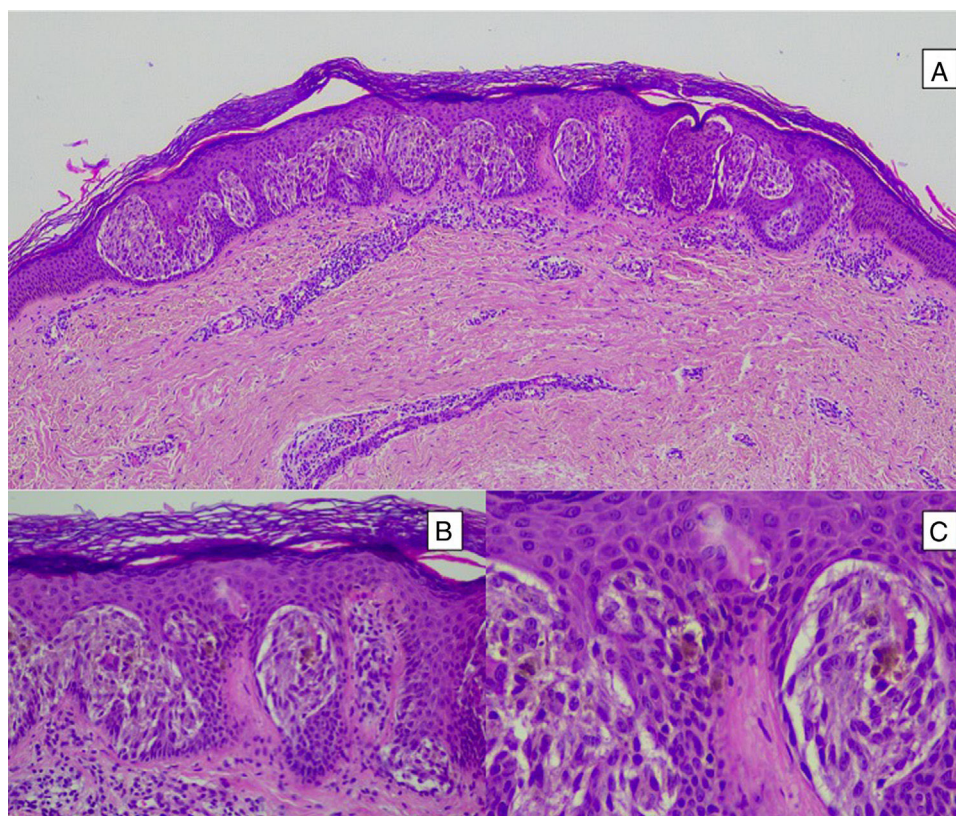


Figura 10 Nevo de Spitz intraepidérmico. Aunque la mayoría de los NS son compuestos, una pequeña proporción de ellos pueden estar limitados a la unión dermoepidérmica. Las características citológicas, no obstante, son similares a las del NS compuesto. A) A poco aumento destaca una lesión intraepidérmica compuesta por grandes tecas de células névicas fusiformes. B) y C) A mayor aumento puede apreciarse la celularidad fusocelular sin atipia y con escaso pigmento melánico citoplasmático, así como la presencia de cuerpos de Kamino.

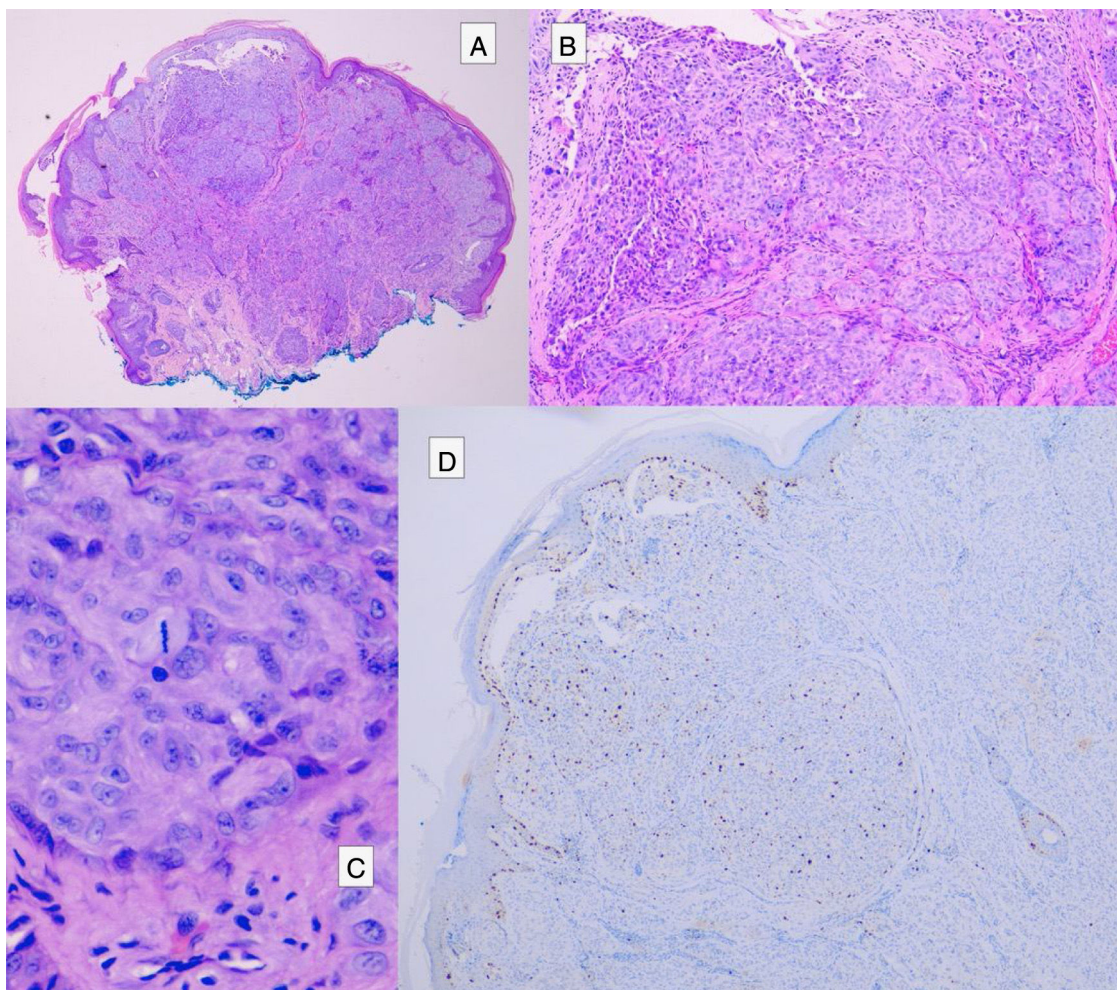


Figura 11 Tumor spitzoide. A) Proliferación de melanocitos epitelioides que muestra una zona nodular central, que contiene melanocitos atípicos (B) y frecuentes mitosis (C). La zona nodular central presenta una expresión aumentada de Ki67 (D).

de Kamino, presencia mitosis en dermis (generalmente > 2-6 mitosis/mm²) y abundantes melanocitos aislados en la dermis superficial en lugar de nidos^{3,47,48} (fig. 11).

Se considera que la presencia de un elevado número de mitosis profundas, asimetría, atipia citológica de alto grado y ulceración son los criterios histopatológicos que se correlacionan con un mayor riesgo de metástasis⁴⁷.

Nevo pigmentado de células fusiformes o nevo de Reed

Es una lesión melanocítica, pequeña, bien circunscrita, constituida por una proliferación simétrica de células fusiformes con una pigmentación intensa. Las células se disponen formando unos nidos redondeados con una disposición vertical u horizontal en la unión dermoepidérmica y suelen ser más pequeñas que las células fusiformes de la mayoría de los NS convencionales (fig. 12). Aunque puede haber actividad mitótica, no se suelen ver figuras de mitosis atípicas, las cuales nos deben hacer descartar un melanoma de células fusiformes, extremadamente infrecuente en la infancia⁴⁴.

Nevo de Spitz desmoplásico

Es una proliferación intradérmica de melanocitos fusiformes rodeados por una gran cantidad de haces de colágeno engrosados, que forman nidos a nivel superficial y en la periferia las células están más dispersas. Se pueden encontrar algunas mitosis superficiales, pero no en profundidad. Debe realizarse el diagnóstico diferencial con el melanoma desmoplásico^{44,49}.

Nevo de Spitz combinado

Se caracteriza por mostrar componentes de 2 subtipos diferentes de nevos: NS y otro tipo de nevo, como el nevo melanocítico adquirido o el nevo azul⁴⁴.

Nevo de Spitz recurrente o persistente

La recurrencia del NS tras una extirpación parcial o completa puede simular un melanoma; se solapan los criterios histológicos del NS clásico con la presencia de asimetría y de dispersión pagetoide sobre las áreas cicatriciales. Puede

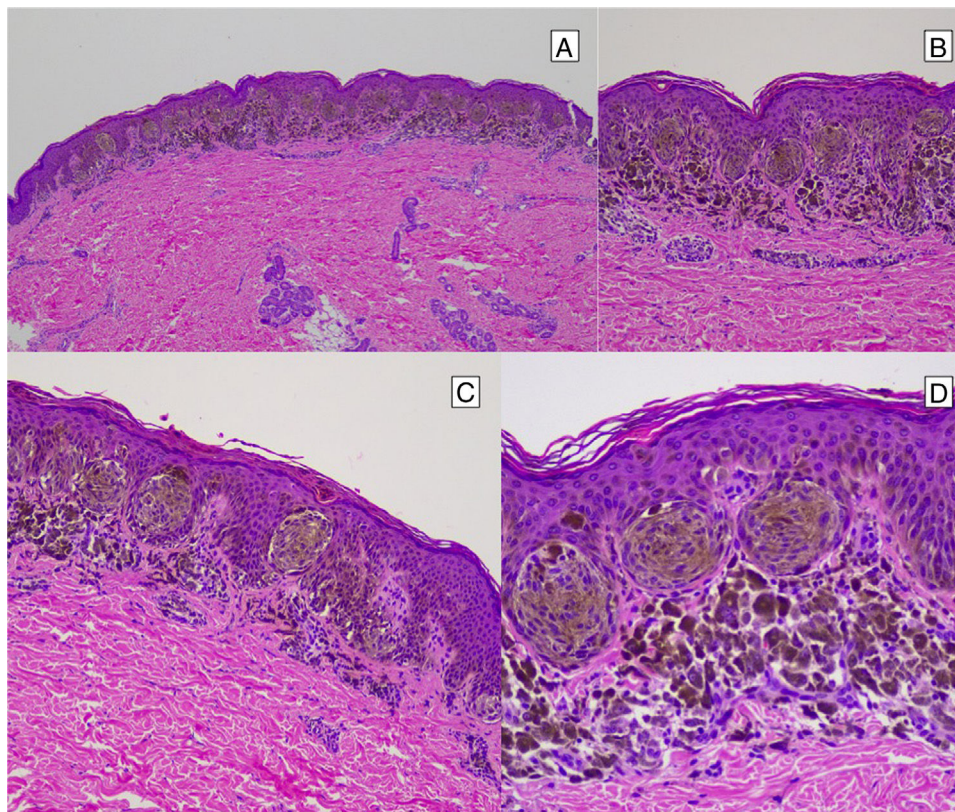


Figura 12 Nevo de Reed. A) Proliferación de células névicas fusiformes sin atipias dispuestas en tecas en la unión dermoepidérmica. B), C) y D) Muestran ausencia de atipia y abundante pigmento melánico intracitoplasmático y melanóforos dérmicos.

constituir un diagnóstico difícil, especialmente cuando se produce una recurrencia multifocal. Es de utilidad evaluar de nuevo la pieza de extirpación inicial^{50,51}.

Halo nevo de Spitz

Se observa la arquitectura del NS con un infiltrado linfocítico inflamatorio notable. Clínicamente, se manifiesta como un eritema, un aumento de tamaño o prurito en la localización del NS y suele extirparse antes de que revele el halo de despigmentación⁴⁴.

Nevo de Spitz pagetoide

Se caracteriza por unos melanocitos aislados abundantes con extensión pagetoide intraepidérmica, cuya distinción de un melanoma in situ puede ser difícil^{52,53}.

Nevo de Spitz tubular

Es una variante excepcional de NS con una apariencia tubular. Alrededor de un centro ópticamente vacío se disponen unos nódulos intradérmicos, pequeños, compuestos por las células epitelioides del nevo. Puede asociar un infiltrado inflamatorio intenso^{14,44,54}.

Se han postulado varias teorías con respecto a su apariencia tubular: inicialmente se ha atribuido al producto de la apoptosis de las células centrales del nevo⁵⁴ y,

posteriormente, se ha considerado un fenómeno artefacto de retracción secundario a la fijación en formaldehído más que una variante verdadera del NS⁵⁵.

Nevo de Spitz de células balonzadas

Se caracteriza por presentar, además de las células del NS convencional, unas células de gran tamaño con los citoplasmas vacuolados y con núcleos basófilos pequeños, llamadas células balonzadas. Estas últimas deben representar, al menos, el 50% de las células del nevo⁵⁶.

Nevo de Spitz mixoide o hialinizante

Se producen unos cambios mixoides o hialinizantes en el contexto de un NS^{57,58}.

Nevo de Spitz plexiforme

Muestra la arquitectura del NS con melanocitos que forman nidos con un crecimiento fascicular dérmico prominente. En ocasiones, se ha considerado como un tipo de TSA⁵⁹.

Otras variantes

Entre otras variantes, se encuentran el NS polipoide y el NS verrucoso, ambos caracterizados por una morfología marcadamente exofítica⁶⁰. El NS angiomatoide, considerado

Tabla 5 Patrones de expresión de los marcadores inmunohistoquímicos empleados para el diagnóstico diferencial de tumores spitzoides

Antígeno	Nevo de Spitz	Melanoma
Ki-67	Mal expresado (5%), unión y dermis papilar	Altamente expresado (37%), difuso
HMB45	Expresión superficial, menos intensa en profundidad	Pérdida del gradiente, se mantiene la expresión en profundidad
p16	Intensa expresión	Se suele perder su expresión
p53	Expresión baja	Expresión alta
E-cadherina	Expresión difusa (también en otras lesiones benignas)	Se pierde su expresión
S100	Expresión débil	Expresión intensa
S100A6	Expresión intensa y difusa	Expresión débil y desigual
Ciclina D1	Expresión intensa	Expresión baja en melanoma no spitzoide
p21	Expresión intensa	Expresión baja en melanoma no spitzoide
CD99	Expresión focal	Expresión difusa

originalmente como una variante de NS desmoplásico, es un NS clásico con una proliferación vascular notable^{44,61}.

Melanoma spitzoide

Como ya hemos mencionado, los melanomas spitzoides pueden mostrar gran parecido con los NS, mostrando nidos de melanocitos epitelioides o fusiformes asociados a un mayor número de características atípicas que los TSA, como la mala delimitación, la asimetría, la dispersión pagetoide extensa, el crecimiento dérmico con una maduración en profundidad ausente o escasa y con mitosis atípicas, así como una atipia celular de alto grado^{28,29} (tabla 4).

Inmunohistoquímica

Los marcadores inmunohistoquímicos se emplean como una herramienta complementaria cuando el diagnóstico histopatológico de NS es dudoso, con el fin de diferenciar mejor los NS de los TSA y del melanoma (tabla 5). Aunque es una herramienta auxiliar útil en la identificación de características de malignidad, la interpretación puede ser subjetiva entre los patólogos.

- *MIB1*: es un anticuerpo monoclonal que reacciona contra la proteína Ki-67, una proteína nuclear implicada en la regulación del ciclo celular. Es un marcador de proliferación que se expresa en mayor proporción en los núcleos de los melanomas y TSA en comparación con los NS. Su expresión disminuye progresivamente de las lesiones malignas a las benignas, siendo de un 37% en los melanomas, de un 10% en los TSA, de un 5% en los NS y de un 0,5% en los nevos convencionales^{62,63}.
- *HMB45*: es un marcador de maduración en relación con la profundidad. Se expresa en las zonas superficiales con un efecto gradiente disminuyendo hacia la base en el NS y desestructurado con la pérdida del gradiente (distribución más uniforme, persistiendo en dermis) en el melanoma. No está establecido el patrón de expresión en los TSA y una tinción negativa no descarta el diagnóstico de melanoma⁶⁴.
- *p53*: muestran índices de expresión más bajos en el NS que en el melanoma, aunque el patrón de expresión no es constante⁶⁵.
- *p21* y *ciclina D1*: se sobreexpresan en el NS y su expresión está disminuida en el melanoma no spitzoide⁶⁶.
- *p16*: es una proteína reguladora del ciclo celular, codificada por el gen *CDKN2A*, localizada en el cromosoma 9p. Muestra una reactividad más intensa en la dermis en el NS que en el melanoma. Se tiñe intensamente en los tumores de Spitz desmoplásicos, a diferencia del melanoma desmoplásico donde suele estar ausente⁶⁷⁻⁶⁹. Se han identificado 3 patrones en los tumores melanocíticos spitzoides:
 - Expresión homogénea: suele observarse en el NS y representa la pérdida heterocigota del cromosoma 9p o un cromosoma 9p intacto.
 - Pérdida completa de la expresión: común en el melanoma y se corresponde con la pérdida homocigota del cromosoma 9p, una mutación puntual en *CDKN2A* o la metilación del promotor de *CDKN2A*.
 - Pérdida heterogénea de expresión: puede observarse en tumores compuestos por clones mixtos. Se duda si tiene valor para diferenciar TSA y melanoma, ya que en los TSA la pérdida puede ser bastante variable; el 67% de los TSA con pérdida heterocigota de 9p21 muestran expresión de p16, mientras que los que presentan pérdida homocigota no la expresan^{70,71}.
- *E-cadherina*: Es un antígeno que se expresa difusamente en el NS y otras lesiones benignas.
- *CD99*: es una glucoproteína transmembrana expresada con una frecuencia mayor en el melanoma (56%) que en el NS (5%). En el melanoma la tinción suele ser difusa, a diferencia del NS que, cuando muestra expresión, generalmente es focal⁷².
- *MART1*: es un antígeno de diferenciación melanocítica que se expresa tanto en el NS como en el melanoma⁷³.
- *S100*: tinción débil en el NS en comparación con el melanoma⁷⁴.
- *S100A6*: la tinción es más intensa y difusa en el NS, con un patrón parcheado o negatividad en el NR, mientras que es más débil y desigual en el melanoma⁷⁵.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Darier J, Civatte A. Naevus ou naevo-carcinoma chez un nourisson. *Bull Soc Franc Derm et Syph*. 1910;21:61–3.
- Spitz S. Melanomas of childhood. *Am J Pathol*. 1948;24:591–609.
- Luo S, Sepeh A, Tsao H. Spitz nevi and other Spitzoid lesions part I. Background and diagnoses. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:1073–84.
- Ferrara G, Cavicchini S, Corradin MT. Hypopigmented atypical Spitzoid neoplasms (atypical Spitz nevi, atypical Spitz tumors, Spitzoid melanoma): A clinicopathological update. *Dermatol Pract Concept*. 2015;5:45–52.
- Huarte PS. Spitz atypical nevus (juvenile melanoma). Clinicopathological study of 9 cases. *Actas Dermosifiliogr*. 1970;61:205–24.
- Barnhill RL. The Spitzoid lesion: Rethinking Spitz tumors, atypical variants, “Spitzoid melanoma” and risk assessment. *Mod Pathol*. 2006;19 2 Suppl:215–335.
- 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;26:310–33.
- Zhao G, Lee KC, Peacock S, Reisch LM, Knezevich SR, Elder DE, et al. The utilization of spitz-related nomenclature in the histological interpretation of cutaneous melanocytic lesions by practicing pathologists: Results from the M-Path study. *J Cutan Pathol*. 2017;44:5–14.
- Sepeh A, Chao E, Trefrey B, Blackford A, Duncan LM, Flotte TJ, et al. Long-term outcome of Spitz-type melanocytic tumors. *Arch Dermatol*. 2011;147:1173–9.
- Weedon D, Little JH. Spindle and epithelioid cell nevi in children and adults. A review of 211 cases of the Spitz nevus. *Cancer*. 1977;40:217–25.
- Hill SJ, Delman KA. Pediatric melanomas and the atypical spitzoid melanocytic neoplasms. *Am J Surg*. 2012;203:761–7.
- Herreid PA, Shapiro PE. Age distribution of Spitz nevus vs. malignant melanoma. *Arch Dermatol*. 1996;132:352–3.
- Zaenglein AL, Heintz P, Kamino H, Zisblatt M, Orlov SJ. Congenital Spitz nevus clinically mimicking melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:441–4.
- Requena C, Requena L, Kutzner H, Sánchez Yus E. Spitz nevus: A clinicopathological study of 349 cases. *Am J Dermatopathol*. 2009;31:107–16.
- Dal Pozzo V, Benelli C, Restano L, Gianotti R, Cesana BM. Clinical review of 247 case records of Spitz nevus (epithelioid cell and/or spindle cell nevus). *Dermatology*. 1997;194:20–5.
- Berlingeri-Ramos AC, Morales-Burgos A, Sánchez JL, Nogales EM. Spitz nevus in a Hispanic population: A clinicopathological study of 130 cases. *Am J Dermatopathol*. 2010;32:267–75.
- Carr EM, Heilman E, Prose NS. Spitz nevi in black children. *J Am Acad Dermatol*. 1990;23:842–5.
- Argenziano G, Agozzino M, Bonifazi E, Broganelli P, Brunetti B, Ferrara G, et al. Natural evolution of Spitz nevi. *Dermatology*. 2011;222:256–60.
- Schaffer JV. Update on melanocytic nevi in children. *Clin Dermatol*. 2015;33:368–86.
- Cesinaro AM, Foroni M, Sighinolfi P, Migaldi M, Trentini GP. Spitz nevus is relatively frequent in adults: A clinico-pathologic study of 247 cases related to patient’s age. *Am J Dermatopathol*. 2005;27:469–75.
- Barnhill RL, Barnhill MA, Berwick M, Mihm MC. The histologic spectrum of pigmented spindle cell nevus: A review of 120 cases with emphasis on atypical variants. *Hum Pathol*. 1991;22:52–8.
- Reed RJ, Ichinose H, Clark WH, Mihm MC. Common and uncommon melanocytic nevi and borderline melanomas. *Semin Oncol*. 1975;2:119–47.
- Barnhill RL, Flotte TJ, Fleischli M, Perez-Atayde A. Cutaneous melanoma and atypical Spitz tumors in childhood. *Cancer*. 1995;76:1833–45.
- Zayour M, Bologna JL, Lazova R. Multiple Spitz nevi: A clinicopathologic study of 9 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:451–8.
- Hueso L, Hernández A, Torrelo A, Colmenero I, Zambrano A. Agminated Spitz nevi on a hyperpigmented macule. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:69–72.
- Barr RJ, Morales RV, Graham JH. Desmoplastic nevus: A distinct histologic variant of mixed spindle cell and epithelioid cell nevus. *Cancer*. 1980;46:557–64.
- Dika E, Neri I, Fanti PA, Barisani A, Ravaioli GM, Patrizi A. Spitz nevi: Diverse clinical, dermatoscopic and histopathological features in childhood. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017;15:70–5.
- Tcheung WJ, Nelson K, Aldabagh B, Puja P. Pathologic features of pediatric head and neck melanoma. *Pediatr Dermatol*. 2013;30:568–73.
- Paradela S, Fonseca E, Pita-Fernández S, Prieto VG. Spitzoid and non-spitzoid melanoma in children: A prognostic comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:1214–21.
- Steiner A, Pehamberger H, Binder M, Wolff K. Pigmented Spitz nevi: Improvement of the diagnostic accuracy by epiluminescence microscopy. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27:697–701.
- Lallas A, Apalla Z, Ioannides D, Lazaridou E, Kyrgidis A, Broganelli P, et al. Update on dermoscopy of Spitz/Reed naevi and management guidelines by the International Dermoscopy Society. *Br J Dermatol*. 2017;177:645–55.
- Lallas A, Moscarella E, Longo C, Kyrgidis A, de Mestier Y, Vale G, et al. Likelihood of finding melanoma when removing a Spitzoid-looking lesion in patients aged 12 years or older. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:47–53.
- Peris K, Ferrari A, Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S. Dermoscopic classification of Spitz/Reed nevi. *Clin Dermatol*. 2002;20:259–62.
- Zalaudek I, Kittler H, Hofmann-Wellenhof R, Kreush J, Longo C, Malvey J, et al. “White” network in Spitz nevi and early melanomas lacking significant pigmentation. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:56–60.
- Pizzichetta MA, Talamini R, Marghoob AA, Soyer HP, Argenziano G, Bono R, et al. Negative pigment network: An additional dermoscopic feature for the diagnosis of melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:552–9.
- Zalaudek I, Grinschgl S, Argenziano G, Marghoob AA, Blum A, Richtig E, et al. Age-related prevalence of dermoscopy patterns in acquired melanocytic naevi. *Br J Dermatol*. 2006;154:299–304.
- Pizzichetta MA, Argenziano G, Grandi G, de Giacomo C, Trevisan G, Soyer HP. Morphologic changes of a pigmented Spitz nevus assessed by dermoscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:137–9.
- Ferrari C, Longo C, Stanganelli I, Magi S, Mazzoni L, Pellacani G, et al. Evolution of Spitz nevi: A dermoscopic and confocal follow-up of 26 cases. *Br J Dermatol*. 2017;176:1098–100.
- Emiroglu N, Yıldız P, Biyik Ozkaya D, Bahalı AG, Su O, Onsun N. Evolution of Spitz nevi. *Pediatr Dermatol*. 2017;34:438–45.
- Argenziano G, Scalvenzi M, Staibano S, Brunetti B, Piccolo D, Delfino M, et al. Dermatoscopic pitfalls in differentiating pigmented Spitz naevi from cutaneous melanomas. *Br J Dermatol*. 1999;141:788–93.

41. Moscarella E, Lallas A, Kyrgidis A, Ferrara G, Longo C, Scalvenzi M, et al. Clinical and dermoscopic features of atypical Spitz tumors: A multicenter, retrospective, case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:777–84.
42. Rapini RP. Spitz nevus or melanoma? *Semin Cutan Med Surg.* 1999;18:56–63.
43. Peters MS, Goellner JR. Spitz naevi and malignant melanomas of childhood and adolescence. *Histopathology.* 1986;10:1289–302.
44. Menezes FD, Mooi WJ. Spitz tumors of the skin. *Surg Pathol Clin.* 2017;10:281–98.
45. Kamino H, Flotte TJ, Misheloff E, Greco MA, Ackerman AB. Eosinophilic globules in Spitz's nevi. New findings and a diagnostic sign. *Am J Dermatopathol.* 1979;1:319–24.
46. LeBoit PE. Kamino bodies: What they may mean. *Dermatopathol.* 2001;23:374–7.
47. Spatz A, Calonje E, Handfield-Jones S, Barnhill RL. Spitz tumors in children: A grading system for risk stratification. *Arch Dermatol.* 1999;135:282–5.
48. Piepkorn M. On the nature of histologic observations: The case of the Spitz nevus. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:248–54.
49. Barr RJ, Morales RV, Graham JH. Desmoplastic nevus: A distinct histologic variant of mixed spindle cell and epithelioid cell nevus. *Cancer.* 1980;46:557–64.
50. Gambini C, Rongioletti F. Recurrent Spitz nevus. Case report and review of the literature. *Am J Dermatopathol.* 1994;16:409–13.
51. Harvell JD, Bastian BC, LeBoit PE. Persistent (recurrent) Spitz nevi: A histopathologic, immunohistochemical, and molecular pathologic study of 22 cases. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:654–61.
52. Busam KJ, Barnhill RL. Pagetoid Spitz nevus. Intraepidermal Spitz tumor with prominent pagetoid spread. *Am J Dermatopathol.* 1995;19:1061–7.
53. Fernandez AP, Billings SD, Bergfeld WF, Ko JS, Piliang MP. Pagetoid Spitz nevi: Clinicopathologic characterization of a series of 12 cases. *J Cutan Pathol.* 2016;43:932–9.
54. Burg G, Kempf W, Höchli M, Huwlyer T, Panizzon RG. "Tubular" epithelioid cell nevus: A new variant of Spitz's nevus. *J Cutan Pathol.* 1998;25:475–8.
55. Ziemer M, Diaz-Cascajo C, Köhler G, Weyers W. "Tubular Spitz's nevus" an artifact of fixation? *J Cutan Pathol.* 2000;27:500–4.
56. Valdivielso-Ramos M, Burdaspal A, Conde E, de la Cueva P. Balloon-cell variant of the Spitz nevus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:1621–2.
57. Hoang MP. Myxoid Spitz nevus. *J Cutan Pathol.* 2003;30:566–8.
58. Suster S. Hyalinizing spindle and epithelioid cell nevus. A study of five cases of a distinctive histologic variant of Spitz's nevus. *Am J Dermatopathol.* 1994;16:593–8.
59. Barnhill RL, Mihm MC Jr, Magro CM. Plexiform spindle cell naevus: A distinctive variant of plexiform melanocytic naevus. *Histopathology.* 1991;18:243–7.
60. Fabrizi G, Massi G. Polypoid Spitz naevus: The benign counterpart of polypoid malignant melanoma. *Br J Dermatol.* 2000;142:128–32.
61. Diaz-Cascajo C, Borghi S, Weyers W. Angiomatoid Spitz nevus: A distinct variant of desmoplastic Spitz nevus with prominent vasculature. *Am J Dermatopathol.* 2000;22:135–9.
62. Kapur P, Selim MA, Roy LC, Yegappan M, Weinberg AG, Hoang MP. Spitz nevi and atypical Spitz nevi/tumors: A histologic and immunohistochemical analysis. *Mod Pathol.* 2005;18:197–204.
63. Vollmer RT. Use the Bayes rule and MIB-1 proliferation index to discriminate Spitz nevus from malignant melanoma. *Am J Clin Pathol.* 2004;122:499–505.
64. Bergman R, Dromi R, Trau H, Cohen I, Lichtig C. The pattern of HMB-45 antibody staining in compound Spitz nevi. *Am J Dermatopathol.* 1995;17:542–6.
65. Kanter-Lewensohn L, Hedblad MA, Wejde J, Larsson O. Immunohistochemical markers for distinguishing Spitz nevi from malignant melanomas. *Mod Pathol.* 1997;10:917–20.
66. Garrido-Ruiz MC, Requena L, Ortiz P, Pérez-Gómez B, Alonso SR, Peralto JL. The immunohistochemical profile of Spitz nevi and conventional (non-Spitzoid) melanomas: A baseline study. *Mod Pathol.* 2010;23:1215–24.
67. Paradela S, Fonseca E, Pita S, Kantrow SM, Goncharuk VN, Diwan H, et al. Spitzoid melanoma in children: Clinicopathological study and application of immunohistochemistry as an adjunct diagnostic tool. *J Cutan Pathol.* 2009;36:740–52.
68. Al Dhaybi R, Agoumi M, Gagné I, McCuaig C, Powell J, Kokta V. p16 expression: A marker of differentiation between childhood malignant melanomas and Spitz nevi. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:357–63.
69. Ferrara G, Gianotti R, Cavicchini S, Salviato T, Zalaudek I, Argenziano G. Spitz nevus, Spitz tumor, and spitzoid melanoma: A comprehensive clinicopathologic overview. *Dermatol Clin.* 2013;31:589–98.
70. Yazdan P, Cooper C, Sholl LM, Busam K, Rademaker A, Weitner BB, et al. Comparative analysis of atypical spitz tumors with heterozygous versus homozygous 9p21 deletions for clinical outcomes, histomorphology, BRAF mutation, and p16 expression. *Am J Surg Pathol.* 2014;38:638–45.
71. Cho-Vega JH. A diagnostic algorithm for atypical spitzoid tumors: Guidelines for immunohistochemical and molecular assessment. *Mod Pathol.* 2016;29:656–70.
72. King MS, Porchia SJ, Hiatt KM. Differentiating spitzoid melanomas from Spitz nevi through CD99 expression. *J Cutan Pathol.* 2007;34:576–80.
73. Bergam R, Azzam H, Sprecher E, Manov L, Munichor M, Friedman-Birnbaum R, et al. A comparative immunohistochemical study of MART-1 expression in Spitz nevi, ordinary melanocytic nevi, and malignant melanomas. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:496–500.
74. Rode J, Williams RA, Jarvis LR, Dhillon AP, Jamal O. S100 protein, neurone specific enolase, and nuclear DNA content in Spitz naevus. *J Pathol.* 1990;16:41–5.
75. Ribé A, McNutt NS. S100A6 protein expression is different in Spitz nevi and melanomas. *Mod Pathol.* 2003;16:505–11.