

# Original

## Estudio clínicopatológico de nevus melanocíticos en distintos grupos de edad

P. Lozano-Guadalajara<sup>1</sup>, P. Sánchez-Pedreño-Guillén<sup>2</sup>, V. Vicente-Ortega<sup>1</sup> y M. Canteras-Jordana

Cátedras de <sup>1</sup>Anatomía Patológica, <sup>2</sup>Dermatología M:Q. y Venereología, y

<sup>3</sup>Bioestadística. Facultad de Medicina y Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).

### SUMMARY

*Objective:* To determine the frequency of presentation, clinical characteristics and the clinicopathological correlation of melanocytic nevi in different age groups. *Materials and methods:* A total of 2247 melanocytic lesions from 461 patients were studied. Clinical data including type of skin, eye and hair color, exposure to sun, family history, and the localization, number and characteristics of the melanocytic nevi were available for 90 subjects. Of the 2247 lesions clinically studied, 593 were extirpated and examined microscopically. *Results:* A total of 461 patients (68.1% women and 31.9% men) aged 4-97 years (mean 33.02 years) were studied. The average skin type was type III (48.1%). With respect to sun exposure, 62.4% had had occasional sunburn, and 20% were often sunburned. The most frequent localization of the nevi was the trunk (34.5% of the nevi), the head and the neck (16.3%). The total number of nevi was 2247 (mean 21.1 per person, SD=20.3 nevi). A significant relation was found between the number of nevi and male sex (mean 24.2 nevi,  $p<0.003$ ), and between skin type (blond phototype) and the number of nevi ( $p<0.05$ ). According to the ABCD classification for atypical nevi, 23.8% of the patients presenting nevi had some of these characteristics. The study was conducted in 593 nevi: dermal (30.5%), compound (26.8%) and congenital, as well as, both dermal and compound (22.6%). For age the following correlation was found: junctional nevi in patients under 15 years; compound nevi from 15-24 years; and dermal nevi at 45 years and older. In terms of microscopic features, 11% of the lesions were dysplastic nevi and were significantly associated with being male and aged 15-24 years ( $p<0.001$ ). The clinicopathological correlation was approximately 100% (atypical nevus/dysplastic nevus). *Conclusions:* Skin phototype determines sensitivity to solar radiation. Since types I and II present a greater number of melanocytic nevi and risk of suffering from melanoma, sun exposure behavior should be learned from a young age. Furthermore, early prevention should be both sensitive in extirpating the melanoma at an early stage and highly specific in extirpating the fewest common acquired nevi. **Rev Esp Patol 2001; 34(3): 217-223.**

**Key words:** Melanocytic nevi - Dysplasia - Clinical

### RESUMEN

*Objetivo:* Conocer la frecuencia de presentación, las características clínicas y la correlación clínicopatológica de los nevus melanocíticos en distintos grupos de edad. *Materiales y métodos:* Realizamos el estudio de 2247 lesiones melanocíticas correspondientes a 461 pacientes. En 90 individuos pudimos realizar un protocolo clínico en el que se recogían los datos sobre tipo de piel, color de ojos y

pelo, hábitos de exposición solar, localización, número y características de los nevos melanocíticos y antecedentes familiares. De las 2247 lesiones estudiadas clínicamente, 593 fueron extirpadas y estudiadas histopatológicamente. Resultados: Estudiamos 461 pacientes (68,1% mujeres y 31,9% hombres), de edades comprendidas entre 4 y 97 años (media=33,02 años). El tipo medio de piel fue el III (48,1%). Respecto a los hábitos de exposición solar, el 62,4% había sufrido alguna vez quemaduras solares, y un 20% se quemaba a menudo. La localización de los nevos más frecuente fue el tronco (34,5% de los nevos), la cabeza y el cuello (16,3%). El número total de nevos fue de 2247 (media=21,1 nevos y SD=20,3 nevos). Encontramos una asociación significativa del número de nevos con el sexo masculino ( $p<0,003$ ), (media=24,2 nevos) y entre el tipo de piel (fototipo claro) y el número de nevos melanocíticos ( $p<0,05$ ). Según la clasificación ABCD para los nevos atípicos, el 23,8% de los individuos estudiados presentaban nevos con alguna de esas características. El estudio anatomopatológico se realizó sobre 593 nevos: nevos intradérmicos (30,5%), compuestos (26,8%) y congénitos, tanto intradérmicos como compuestos (22,6%). La correlación con la edad fue: nevos de unión en edades inferiores a 15 años, nevos compuestos entre 15 y 24 años, nevos intradérmicos a partir de los 45 ( $p<0,001$ ), los nevos congénitos se diagnosticaban preferentemente en hombres menores de 24 años. Desde el punto de vista microscópico, el 11% de las lesiones eran nevos displásicos, asociándose significativamente a hombres entre 15 y 24 años ( $p<0,001$ ). La correlación clínicopatológica fue del 100% en aquellos nevos que reunían todas las características clínicas atípicas (ABCD) e histopatológicas del displásico. Conclusión: El fototipo cutáneo representa la sensibilidad a la radiación solar: los tipos I y II presentan mayor número de nevos melanocítico y riesgo de padecer melanoma, lo cual debe condicionar el comportamiento frente a la exposición solar desde la infancia. Además, los programas de prevención deberían combinar una alta sensibilidad, para extirpar los melanomas en un estadio inicial y una especificidad elevada, para extirpar el menor número de nevos comunes. *Rev Esp Patol* 2001; 34(3): 217-223.

**Palabras clave:** Enterococcus - Vancomicina - Resistencia nevos melanocítico - Displasia - Clínica

## INTRODUCCIÓN

La histogénesis de las lesiones melanocíticas, la posible relación entre nevos y melanoma, y el reconocimiento de los precursores del melanoma invasor, constituyen aspectos del máximo interés que aún están sin resolver. Una de las armas más importantes en la lucha contra el melanoma corresponde al reconocimiento, diagnóstico y tratamiento de sus lesiones precursoras: los **nevos congénitos** y los **atípicos** o **displásicos** (1, 2). Por eso, numerosos estudios realizados sobre las lesiones melanocíticas han intentado establecer la posible relación entre la presencia de melanoma y las lesiones previas, en un intento de determinar posibles factores de riesgo (3-10). En este sentido, hemos encontrado en la bibliografía numerosas publicaciones sobre los nevos melanocíticos desde el punto de vista histopatológico (11-14), mientras que los estudios clínicos sobre el reconocimiento de los nevos atípicos son escasos, sobre todo los que establecen la correlación histopatológica.

El objetivo de nuestro trabajo ha sido intentar conocer la frecuencia de presentación y las características clínicas y establecer la correlación clínicopatológica de los nevos melanocíticos en distintos grupos de edad.

## MATERIAL Y MÉTODO

Realizamos el estudio de 2247 lesiones melanocíticas correspondientes a 461 pacientes procedentes de los Hospitales General Universitario y Virgen de la Arrixaca de Murcia (enero de 1997 - mayo de 1998). En 90 individuos pudimos realizar un protocolo clínico en el que se recogían los datos sobre tipo de piel (15), color de ojos (azul-gris, pardo-verdoso y marrón-negro) y pelo (negro, castaño oscuro, castaño claro, rubio y pelirrojo), hábitos de exposición solar, quemaduras solares, etc., número y características de los nevos melanocíticos, localización de éstos y antecedentes familiares.

Consideramos nevos atípicos aquellos que responden a la clasificación ABCD (**A**simetría, **I**rrregularidad de los **B**ordes y la **C**oloración y **D**íámetro mayor de 5 mm).

De las 2247 lesiones estudiadas clínicamente, 593 fueron extirpadas y fijadas en formol neutro tamponado al 10%, incluidas en parafina por el método habitual, seccionadas a 4 micras y teñidas con hematoxilina-eosina. En las que presentaron dificultades para identificar la naturaleza melanocítica de las células realizamos el estudio inmunohistoquímico con los anticuerpos policlonal PS-100 y monoclonales NKiC3 y HMB-45, según el protocolo de HSU (16).

Hemos considerado como nevus displásicos aquellos que mostraban:

- A. Atipia citológica patente: melanocitos atípicos aislados y en grupos, en distintos estratos epidérmicos.
- B. Atipia arquitectural con alargamiento y fusión "en puentes" de las crestas epidérmicas y melanocitos atípicos en estratos altos.
- C. Reacción mesenquimal con fibroplasia laminar concéntrica papilar, rodeando y englobando varias crestas epidérmicas, proliferación de vasos capilares e infiltrados linfocitarios en parches.

El análisis estadístico consistió en el cálculo de las medidas de centralización y de dispersión y los coeficientes de correlación lineal entre cada par de variables, el análisis de varianza para la comparación entre grupos complementado con contrastes de igualdad entre pares de medias con el test de la t-Student, y el análisis de tablas de contingencia con el test de la  $\chi^2$  de Pearson para las variables cualitativas.

## RESULTADOS

De los 461 pacientes estudiados, la inmensa mayoría eran mujeres (68,1%) mientras que los hombres representaban menos de un tercio (31,9%). La edad era muy variable, oscilando entre los 4 y los 97 años, con una media de 33,02 años. Realizamos cuatro grupos: niños (<10 años), adolescentes y jóvenes (10-20 años), adultos (20-50 años) y mayores de 50 años. Éste último grupo era el más numeroso (Tabla 1).

Nuestro trabajo se ha centrado exclusivamente en la población de la Comunidad Autónoma de Murcia. El tipo medio de piel observado según la clasificación de Fitzpatrick fue el III, al que pertenecía casi la mitad de los individuos estudiados (48,1%), mientras que al tipo IV correspondía casi un tercio (30,2%). En el color del pelo y de los ojos predominaban los tonos oscuros (66,2% y 62,0%, respectivamente).

**Tabla 1. Distribución por grupos de edad y sexo.**

	<10 años	10-19	20-50	>50 años
Mujeres	11	56	186	61
Hombres	24	29	67	27

Respecto a los hábitos de exposición solar, más de la mitad de los encuestados (62,4%) había sufrido alguna vez quemaduras solares, y un 20% se quemaba a menudo. La exposición solar se producía en todos los casos en verano.

La localización más frecuente de los nevus fue el tronco (sobre todo la espalda, donde se encontraba el 34,5%), seguido de la cabeza y el cuello (16,3%) y, por último, las extremidades superiores (12,5%) e inferiores (10,5%).

El número total de nevus fue de 2247. El rango de nevus por individuo osciló entre 1 y 78, con una media de 21,1 nevus y una desviación típica de 20,3 nevus; como se refleja en la Tabla 2. El número de nevus por individuo era mayor en los hombres, con una media de 24,2 nevus y una relación estadísticamente significativa entre número de nevus y sexo masculino ( $p < 0,003$ ). La media de nevus por individuo en las mujeres era de 19. También observamos una relación significativa entre el tipo de piel y el número de nevus melanocíticos ( $p < 0,05$ ), de modo que los individuos de piel clara (tipo II), pelo rubio y ojos claros presentaban un mayor número de nevus melanocíticos.

Para estudiar el tamaño de los nevus los agrupamos en pequeños (<2 mm), medianos (2-5 mm) y grandes (>5 mm). Los más frecuentes fueron los pequeños. El 60,9% de los individuos observados presentaba menos de 10 nevus pequeños y un 6,5% presentaba más de 30, el 2,8% de la población tenía más de 30 nevus medianos y el 76,4% menos de 10. El 93,8% presentaba menos de 5 nevus mayores de 5 milímetros de diámetro.

Otras lesiones melanocíticas observadas fueron: nevus de Becker (14 casos), nevus Spilus (4 casos), mancha café con leche (3 casos) y nevus de halo (2 casos).

Treinta y dos lesiones mostraban signos de foliculitis subnévica o de irritación por roce continuado (cuero

**Tabla 2. Número de nevus melanocíticos.**

Nº nevus	Nº individuos	%
0-9	37	41,1
10-19	12	13,3
20-39	25	27,8
40-59	10	11,1
60-79	6	6,7

cabelludo, muñecas, espalda, pies, etc.). Siete de éstas fueron extirpadas a petición de los pacientes.

De acuerdo con la clasificación ABCD, internacionalmente aceptada para los nevos atípicos, el 23,8% de los individuos estudiados presentaban nevos con alguna de estas características. De todas ellas, la más frecuente fue la coloración irregular (Tabla 3).

El estudio anatomopatológico se realizó sobre 593 nevos pertenecientes a 461 pacientes y los diagnósticos más frecuentes fueron nevos intradérmicos (30,5%), compuestos (26,8%) y congénitos, tanto intradérmicos como compuestos (22,6%) (Tabla 4).

Existía un claro predominio de los nevos compuestos e intradérmicos, que reunían más de la mitad de los casos. En las mujeres, el porcentaje de intradérmicos fue del 36,5%. Los nevos de unión se presentaban sobre todo en gente joven con edades inferiores a 15 años, los nevos compuestos predominaban en individuos entre 15 y 24 años, mientras que los nevos intradérmicos lo hacían fundamentalmente a partir de los 45 ( $p<0,001$ ).

En nuestro estudio los nevos congénitos se diagnosticaron preferentemente en hombres menores de 24 años. Los criterios histológicos para definir los nevos congénitos fueron: *a*) patrón bifásico de los melanocitos (poligonales o globulares localizados en las porciones superficiales, más pequeños y con aspecto linfóide los de zonas profundas); *b*) presencia de células névicas entre las bandas de colágena, en dos tercios de la dermis reticular y el tejido celular subcutáneo; *c*) observación de células névicas en las paredes de las glándulas sebáceas y sudoríparas, nervios y vasos sanguíneos, y *d*) afectación de dos o más tipos de estructuras anexiales, criterio que se consideró patognomónico de nevos congénito.

En los siete nevos que mostraban características irregulares por foliculitis subnévica o roce continuado y extirpados a petición de los pacientes, se observaba la típica imagen de una foliculitis intranévica, y en los irritados, áreas de acantosis irregular de la epidermis que en

**Tabla 4. Tipos histológicos de las lesiones melano-cíticas benignas (% de lesiones sobre el total).**

Tipo histológico	Nº	%
Léntigos	8	1,3
Nevus de unión	7	1,2
Nevus compuesto	159	26,8
Nevus intradérmico	181	30,5
Nevus congénito	134	22,6
Nevus displásico	65	11,0
Nevus de Spitz	9	1,5
Nevus azul	23	3,9
Nevus de Becker	2	0,4

alguno alternaba con zonas de erosión, con presencia de algún melanocito de morfología irregular, preferentemente en estratos epidérmicos bajos e infiltrados inflamatorios dérmicos en banda.

Microscópicamente, el 11% de las lesiones presentaban todas las características histológicas del nevus displásico (atipia arquitectural, atipia citológica y reacción mesenquimal), con una relación estadísticamente significativa con el sexo masculino y la juventud (15-24 años) ( $p<0,001$ ). Cuando realizamos la correlación clínicopatológica entre los nevos clínicamente atípicos e histopatológicamente displásicos, observamos que era del 100% en aquellos nevos que mostraban las cuatro características clínicas atípicas ABCD y los tres criterios histopatológicos del nevus displásico.

## DISCUSIÓN

Hemos encontrado en la bibliografía escasos trabajos de este tipo, especialmente en nuestro país, y los pocos que hay son sobre series muy cortas. Entre estos estudios cabe destacar el de Höndler sobre 229 lesiones en pacientes

**Tabla 3. Frecuencia de nevos atípicos por individuo.**

Nº nevos	Asimetría (%)	Bordes irregulares (%)	Coloración irregular (%)	Diámetro $\geq 5$ mm (%)
0	83,4	82,9	77,5	80,5
1-5	16,3	16,8	22,2	19,2
6-10	0,3	0,3	0,3	0,3

del Hospital General de Soria (7) y el de Ródenas en 116 individuos con melanoma no familiar (17).

En nuestro estudio resalta la mayor participación de mujeres, que parecen mostrar más interés por la estética y la salud, lo que coincide con otros estudios realizados también en pacientes de consultas dermatológicas (3, 5, 7), aunque otros autores observan un predominio de los pacientes masculinos (9, 18). La media de edad, 33,02 años, era similar a la observada por Hörndler, 33,8 años (7).

La localización corporal varía enormemente entre los distintos trabajos. En el nuestro predominaban en la espalda, con más de un tercio de los casos (34.5%). Son más frecuentes, no obstante, los que señalan como localización preferente el tronco (5, 3, 19 y 20), mientras que los estudios en Australia de English (21) y Rivers (22) señalan la predilección por las zonas expuestas a la radiación solar (cabeza y extremidades).

El número de nevus melanocíticos aumentaba progresivamente desde la infancia, alcanzaba un máximo tras la pubertad y disminuía en el grupo entre 20 y 50 años, tal como han descrito distintos autores (23, 27). Dennis (28), en un estudio sobre 827 individuos, señala que el número disminuía marcadamente a partir de los 35 años, lo que parece confirmar la hipótesis de Clark (29) sobre la progresión tumoral en el sistema melanocítico, con involución de las lesiones a lo largo de la vida, de modo que sólo excepcionalmente algunas podrían transformarse en lesiones malignas.

La media de nevus fue de 21,1 por persona, mientras que Williams (30) encontró 25, que aumentaba hasta 35 en los individuos de piel clara (tipo II), aumentó que también se ha descrito en otros estudios (21, 23, 25, 31, 33). Ródenas (13, 14) es el único autor español que realizó el recuento de nevus melanocíticos, aunque en

pacientes de melanoma y en controles. En los pacientes de melanoma halló 61,1 nevus medianos y 34,7 en los controles, mientras que para los nevus grandes encontró 2,3 y 0,7, respectivamente, resaltando que por cada 10 nevus observados en un paciente existe un aumento de 1,02 de riesgo de melanoma.

Desde el punto de vista clínico, encontramos un 23.8% de individuos con nevus atípicos, resultado semejante al obtenido por Garbe (23) sobre 513 pacientes con melanoma y 498 controles. El 54,1% de ellos había sufrido más de dos quemaduras solares antes de los 20 años, lo cual apoya la hipótesis de Abadir (18) y Carli (34-36) sobre la importancia de la radiación solar (UV) en la génesis de estas lesiones, independientemente de la predisposición genética. Bataille (37) observó que en las zonas corporales no expuestas a la radiación solar los individuos de poblaciones con distinta latitud (Australia y Gran Bretaña) presentaban un número semejante de nevus melanocíticos siempre que correspondieran a un fototipo semejante, mientras que en las zonas expuestas el número de nevus era mayor en la población australiana a causa de la mayor incidencia de radiación solar.

Williams (30), en un estudio sobre melanoma y nevus melanocíticos, identifica a los nevus congénitos y los atípicos como precursores de melanoma, sobre todo en el tipo familiar, ya que más del 70% de los melanomas en niños estaban asociados a nevus atípicos. En nuestro estudio, el 23,8% de los individuos presentaban nevus con algunas características clínicas atípicas.

Los nevus displásicos los observamos sobre todo en individuos jóvenes (entre 15 y 24 años) probablemente debido a la presencia de algunos casos de síndrome de nevus displásico en este grupo y más frecuentemente en hombres (16% hombres y 8,6% mujeres), mientras que en el de Lareo de la Cierva (6) era más frecuente en mujeres. Su frecuencia oscila entre el 13,9% descrito por Hörndler (7), el 9,6% de Ochotorena (3) y el 11% de nuestro estudio.

En un estudio sobre familiares de pacientes con melanoma. Carey (8) observó un 77% de nevus displásicos y llegó a la conclusión de que en estos casos la probabilidad de desarrollar melanoma es del 20% a los 45 años y del 35% a los 60, mientras que cuando carecían de nevus displásicos el riesgo era del 6%, y el de la población general del 1% al 2%. También Novakovic (10) encontró que un 37% de los familiares de

**Tabla 5. Frecuencia de lesiones por sexos.**

$\chi^2(35)= 125,93 (p<0,001)$ .

	Hombres	Mujeres
Nevus de unión	3	4
Nevus compuesto	44	115
Nevus intradérmico	33	148
Nevus congénito	55	79
Nevus displásico	30	35
Melanoma	3	2
Otros	19	23

personas con melanoma presentaban nevus displásicos y el 100% de los niños con melanoma tenían nevus displásicos asociados, por lo que llegaba a la conclusión de que el nevus atípico/displásico constituye un factor de riesgo importante del melanoma, de donde se deriva el enorme interés de la correlación clínicopatológica en los nevus atípicos, que ha sido estudiada por numerosos autores.

Kelly (11) consideró que, en función del grado de displasia, existía una gran variabilidad en la correlación de las características clínicas e histopatológicas, que oscilaba entre el 82% en los casos de displasia moderada y el 100% en la grave. Esto permitía establecer con bastante aproximación dicha correlación, puesto que al menos el 82% de las lesiones que se diagnostican clínicamente como nevus atípicos podrían corresponder microscópicamente a nevus displásicos. No obstante, los estudios en este sentido son escasos y no coincidentes.

En nuestro estudio, la correlación clínicopatológica fue del 100% para aquellos nevus clínicamente atípicos que reunían las cuatro características de la clasificación ABCD, pues todos correspondían microscópicamente a nevus displásicos, por lo que un buen seguimiento clínico de las lesiones melanocíticas, especialmente de las atípicas, es importante como medida preventiva del melanoma cutáneo (27,38).

Histopatológicamente (ante la ausencia de datos clínicos), podría plantearse el problema de diagnóstico diferencial con nevus irritados u otras lesiones melanocíticas más raras, dermatosis que presentan melanocitos atípicos, alteraciones epiteliales e infiltrados linfocitarios. No obstante, consideramos que si se toman los tres criterios histopatológicos antes descritos, la diferenciación no debe ser difícil.

En conclusión, el fototipo cutáneo representa la sensibilidad a la radiación solar: los tipos I y II presentan mayor número de nevus melanocíticos y riesgo de padecer melanoma, por lo que el comportamiento frente a la exposición solar debe ser condicionado desde la infancia, época de máxima exposición. Además, los programas de prevención precoz, de acuerdo con Mascaró (39), deberían combinar una alta sensibilidad para extirpar los melanomas en un estado inicial y una especificidad elevada para asegurar extirpar el menor número de nevus comunes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hembold P, Rompel R, Pires J, Lubbe D, Marsch WC. *Congenital melanocytic nevi*. Hautarzt 1999; 50(11): 779-784.
- Smolle J, Kaddu S, Kerl H. *Non-random spatial association of melanoma and naevi: A morphometric analysis*. Melanoma Res 1999; 9(4): 407-412.
- Ochotorena M, Vicente V, Hernández-Gil A, Campos M. *Displasia melanocítica en nevus comunes. Estudio clínico-patológico y ultraestructural*. Patología 1988; 21: 79-85.
- Vicente V, Gómez S, Ochotorena MM y cols. *Lesiones melanocíticas en la Región de Murcia (1971-1985). Estudio clínico-patológico y ultraestructural*. Ed. Universidad de Murcia, 1988.
- Hernández-Gil B, Bernaldo A. *Nevus melanocíticos: Estudio prospectivo, clínico-patológico y ultraestructural*. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia, 1988.
- Lareo FJ, Herrero P, Arribas JM, Casarrubios E. *Síndrome de los nevus displásicos. Diagnóstico como prevención del melanoma*. Medicina Clínica 1989; 92(3): 119-124.
- Hömdler C, Ruiz JM, Sanz M y cols. *Presencia de alteraciones arquitecturales (nevus displásicos) entre 229 nevus adquiridos y congénitos*. Neoplasia 1994; 11(3): 81-85.
- Carey WP, Thompson CJ, Synnestvedt M y cols. *Dysplastic nevi as a melanoma risk factor in patients with familial melanoma*. Cancer 1994; 74(3): 118-125.
- Marghoob A, Kopf AW, Rigel DS y cols. *Risk of cutaneous malignant melanoma in patients with "classic atypical mole syndrome"*. Arch Dermatol 1994; 130: 993-998.
- Novakovic B, Clark W, Fears T, Fraser M, Tucker M. *Melanocytic nevi, dysplastic nevi and malignant melanoma in children from melanoma-prone families*. J Am Acad Dermatol 1995; 33: 631-663.
- Kelly JW, Crutcher WA, Sagebiel R. *Clinical diagnosis of dysplastic melanocytic nevi. A clinicopathologic correlation*. J Am Acad Dermatol 1986; 14: 1044-1052.
- Pjepkorn NW, Barnhill RL y cols. *A multiobserver population-based analysis of histologic dysplasia in melanocytic nevi*. J Am Acad Dermatol 1994; 30: 707-714.
- Ródenas JM. *Factores de riesgo del melanoma cutáneo (I). Factores de riesgo individuales: Rasgos pigmentarios*. Piel 1998a; 13: 437-445.
- Ródenas JM. *Factores de riesgo del melanoma cutáneo (II). Factores de riesgo individuales: Nevus melanocíticos*. Piel 1998b; 13: 491-498.
- Fitzpatrick TB. *Soleil et peau*. J Med Esthet, 1975; 2: 33-41.
- Hsu SM, Raine L, Fanger H. *The use of antiavidin antibody and avidin-biotin-peroxidase complex in immunoperoxidase techniques*. Am J Clin Pathol 1981; 75: 734-741.
- Ródenas JM, Delgado M, Farinas C y cols. *Melanocytic nevi and risk of cutaneous malignant melanoma in Southern Spain*. Am J Epidemiol 1997; 145(11): 1020-1029.
- Abadir MC, Marghoob AA, Slade J y cols. *Case-control study of melanocytic nevi on the buttocks in atypical mole syndrome: Role of solar radiation in the pathogenesis of atypical moles*. J Am Acad Dermatol 1995; 33: 31-36.
- Daurès JP, Sancho-Garnier H, Pourrin-Bourdonneau C y cols. *Etude des facteurs démographiques environnementaux et congénitaux de développement des naevi chez l'enfant entre 3 et 15 ans. Premiers résultats*. Rev Epidemiol Santé Public 1995; 43: 461-469.

20. Massi D, Carli P, Franchi A, Santucci M. *Naevus-associated melanomas: Cause or chance?* Melanoma Res 1999; 9(1): 85-91.
21. English DR, Armstrong BK. *Melanocytic nevi in children. Anatomic sites and demography and host factors.* Am J Epidemiol 1994; 139: 390-401.
22. Rivers JK, MacLennan R, Kelly JW y cols. *The eastern Australian childhood nevus study: Prevalence of atypical nevi, congenital nevus-like nevi, and other pigmented lesions.* J Am Acad Dermatol 1995; 32: 957-963.
23. Garbe C, Büttner P, Wei J, Soyer HP y cols. *Associated factors in the prevalence of more than 50 common melanocytic nevi, atypical melanocytic nevi, and actinic lentiginos: Multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society.* J Invest Dermatol 1994; 102: 700-705.
24. Kelly JW, Rivers JK, MacLennan y cols. *Sunlight: A major factor associated with the development of melanocytic nevi in Australian schoolchildren.* J Am Acad Dermatol 1994; 30: 40-48.
25. Green A, Siskind V, Green L. *The incidence of melanocytic naevi in adolescent children in Queensland, Australia.* Melanoma Res 1995; 5: 155-160.
26. Breitbart M, Garbe C, Büttner P y cols. *Ultraviolet light exposure pigmented traits and the development of melanocytic naevi and cutaneous melanoma. A case-control study of the German Central Malignant Melanoma Registry.* Acta Derm Venereol 1997; 77(5): 374-378.
27. Crickx B. *Melanocytic nevi.* Rev Prat 1999; 49(8): 829-832.
28. Dennis LK, White E, Lee JA y cols. *Constitutional factors and sun exposure in relation to nevi: A population based cross-sectional study.* Am J Epidemiol 1996; 143: 248-256.
29. Clark WH Jr, Elder DE, Guerry D y cols. *A study of tumor progression: The precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma.* Hum Pathol 1984; 15: 1147-1165.
30. Williams ML, Pennella R. *Melanoma, melanocytic nevi, and other melanoma risk factors in children.* J Pediatr 1994; 124(6): 833-845.
31. Luther H, Altmeyer P, Garbe C y cols. *Increase of melanocytic nevus counts in children during 5 years of follow up and analysis of associated factors.* Arch Dermatol 1996; (132): 1473-1478.
32. Hancock J, Rivers JK, McLean D, Gallagher RP. *Melanocytic nevus density in Canadian native American Indian children.* J Am Acad Dermatol 1996; 34: 517-519.
33. Graham A, Fuller A, Murphy M y cols. *Maternal and child constitutional factors and the frequency of melanocytic naevi in children.* Paediatr Perinat Epidemiol 1999; 13(3): 316-324.
34. Carli P, Biggeri A, Nardini P, Salani B, Giannotti B. *Epidemiology of atypical melanocytic naevi: An analytical study in a Mediterranean population.* Eur J Cancer Prev 1997; 6(6): 506-511.
35. Carli P, Biggeri A, Nardini P, Giorgi VD, Giannotti B. *Sun exposure and large numbers of common and atypical melanocytic naevi: An analytical study in a southern European population.* Br J Dermatol 1998; 138(3): 422-425.
36. Carli P, Massi D, Santucci M, Biggeri A, Giannotti B. *Cutaneous melanoma histologically associated with a nevus and melanoma de novo have a different profile of risk: results from a case-control study.* J Am Acad Dermatol 1999; 40(4): 549-557.
37. Bataille V, Grulich A, Sasieni P y cols. *The association between naevi and melanoma in populations with different levels of sun exposure: A joint case-control study of melanoma in the UK and Australia.* Br J Cancer 1998; 77(3): 505-510.
38. Büttner PG, Garbe C. *Agreement between self-assessment of melanocytic nevi by patients and dermatologic examination.* Am J Epidemiol 2000; 151(1): 72-77.
39. Mascaró JM Jr, Mascaró JM. *The dermatologist's position concerning nevi: A vision ranging from "the ugly duckling" to "little red riding hood".* Arch Dermatol 1998; 134: 1484-1485.

