

Grado en Medicina. Trabajo de fin de grado.

NEVUS DE SPITZ: REVISIÓN DE CASOS Y EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA ALK



Seila Lacarra Fernández

Tutor: Jesús Lázaro Pérez. Servicio de Anatomía Patológica.

Fecha de presentación: 16 de junio de 2015



Universidad
Zaragoza

AGRADECIMIENTOS

A todos los miembros del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital San Pedro de Logroño, por permitirme mirar al microscopio y comprender por fin la morfología de estos nevus, sobre la que había leído meses antes sin entender bien de qué se trataba. Especialmente al Dr. Jesús Javier Sola Gallego, Jefe de Servicio, y a la Dra. Susana Rubio Mendavilla, por guiarme en la realización de este trabajo.

A mi familia, por estar siempre ahí y animarme a seguir trabajando en los momentos de máxima desesperación.

RESUMEN

Los nevus de Spitz son un grupo de lesiones melanocíticas que afectan normalmente a gente joven. Son lesiones benignas, sin embargo su principal diagnóstico diferencial es el melanoma, por lo que es muy importante diferenciarlos con seguridad. Recientemente se han documentado fusiones de cinasas en nevus de Spitz, pero hay escasa información sobre las características clínicas y microscópicas asociadas a las mismas. El objetivo de este trabajo es describir la morfología de los nevus de Spitz y relacionarla con la expresión del gen ALK. Informamos una serie de 40 casos diagnosticados de nevus de Spitz (20 varones y 20 mujeres) en los cuales revisamos las características morfológicas y las fusiones de cinasa. El rango de edad de los pacientes era de uno a 56 años (media=15,9 moda=9 y mediana=13 años). La mayoría de las lesiones se localizaban en extremidades inferiores y se presentaban clínicamente como nódulos polipoides. En ningún caso se observaron recidivas de la lesión. El espesor de los tumores era de 0,16mm a 4,06mm, (media= 1,12mm mediana = 1,02mm). Las características histopatológicas en general presentaban celularidad tanto epiteliode como fusiforme, crecimiento expansivo y escaso pleomorfismo. El 35% de los casos fueron positivos para la recombinación del gen ALK, pero no mostraban más características en común entre sí. Ante estos resultados, concluimos que dado que no han mostrado diferentes características histopatológicas que puedan ayudarnos a mejorar la clasificación de estas lesiones, las fusiones del gen ALK no son útiles en la práctica clínica habitual.

PALABRAS CLAVE: *Spitz nevi, melanoma, spitzoid melanoma, atypical spitzoid neoplasms, spitzoid tumors, kamino bodies, ALK fusions.*

ABSTRACT

Spitz nevi represent a group of melanocytic neoplasms that typically affect young individuals. They are benign lesions but its principal differential diagnosis is with melanoma, that's why it is very important to be sure about the diagnosis. Recently, kinase fusions have been documented in a subset of Spitz tumors, but there is limited information on the clinical and pathologic features associated with those lesions. The aim of this study is to describe clinical and histopathological features of Spitz nevi and relate them with the expression of ALK gene. We report a series of 40 patients with Spitz nevi (20 male, 20 female) in which we examined morphologic characteristics and kinase fusions. The patients' ages ranged from one year to 56 years (mean=15,9 mode=9 and median=13 years). Most lesions were located on the lower extremities and presented clinically as polypoid nodules. No patient had a recurrence. Tumor thickness ranged from 0,16mm to 4,06mm (median= 1,12mm mean=1,02mm). Histopathological features showed epithelioid and fusiform melanocytes, expansive growth and low pleomorphism. 35% of our cases were immunoreactive for ALK rearrangements, but they did not show any other common characteristic. In conclusion, our study revealed that Spitz nevi with ALK rearrangements did not show any histopathological differences that can help us classifying these tumors, so they are not useful for everyday diagnosis.

KEYWORDS: *Spitz nevi, melanoma, spitzoid melanoma, atypical spitzoid neoplasms, spitzoid tumors, kamino bodies, ALK fusions.*

ÍNDICE

1. Introducción.....	1
2. Material y métodos.....	3
3. Resultados.....	5
Hallazgos clínicos.....	5
Hallazgos histopatológicos.....	7
Hallazgos inmunohistoquímicos.....	9
4. Discusión.....	10
5. Conclusiones.....	16
6. Bibliografía.....	17
7. Anexo.....	19

INTRODUCCIÓN

Sophie Spitz, patóloga del Hospital Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York, publicó un artículo en 1948, indicando que con el paso de los años había diagnosticado melanomas malignos en pacientes en edad pediátrica que en ningún caso se habían comportado como tumores malignos en su evolución clínica¹. Lo denominó melanoma benigno juvenil y ante este hallazgo, las preguntas empezaron a ser evidentes: ¿los melanomas malignos tienen un comportamiento benigno en los niños? ¿Se puede predecir el comportamiento que van a tener estas lesiones según su histología? ¿Debe ser diferente el tratamiento de los melanomas en adultos y en niños? Sophie Spitz volvió a publicar un artículo junto con Arthur Allen en 1953, intentado establecer los criterios diagnósticos de ambas lesiones.

Este nevus ha recibido diferentes nombres a lo largo del tiempo como “nevus de células fusiformes”, “nevus de células epitelioides” o “melanoma benigno juvenil”. Hoy en día se conoce como Nevus de Spitz y aunque ya se han respondido algunas de esas preguntas y hay unos criterios diagnósticos morfológicos establecidos para diferenciarlos del melanoma, aun hay lesiones con corasgos atípicos, como metástasis glanglionares².

El nevus de Spitz aparece como una pápula o nódulo rosáceo menor de un centímetro; es un nevus melanocítico formado por células fusiformes, epitelioides o ambas. No es muy frecuente: aproximadamente del 0,5 al 1% de los nevus extirpados en niños y adolescentes corresponden a nevus de Spitz³.

La importancia del nevus de Spitz radica en que su principal diagnóstico diferencial es el melanoma maligno. El melanoma es el cáncer de piel más frecuente (con su incidencia en aumento exponencial en todo el mundo) y con un gran potencial de agresividad biológica y una alta mortalidad⁴.

En los últimos años, las alteraciones moleculares subyacentes al desarrollo y evolución del melanoma han sido objeto de intenso estudio. Consecuentemente, aunque en menor medida, lo han sido también en el nevus de Spitz y sus variantes. La mayoría de las células adultas (incluidos los melanocitos) no expresan ciertas cinasas como ALK, ROS1 y RET⁵. La

expresión de la cinasa activada se considera un disparador oncogénico en muchos tumores diferentes como los linfomas anaplásicos de células grandes (ALK), tumores inflamatorios miofibroblásticos (ALK), carcinomas de pulmón no microcíticos (ALK, ROS1, RET) y carcinomas de tiroides (RET, NTRK1). Estas alteraciones, habitualmente en forma de traslocaciones activadoras, del gen ALK se han detectado a través de todo el espectro de lesiones de Spitz⁶ (nevus benigno de Spitz, nevus atípico de Spitz y melanomas spitzoides) lo cual sugiere que pueden intervenir en la patogénesis de estos tumores y son insuficientes por sí mismas para causar una transformación maligna⁷.

Estos hallazgos indican la gran diversidad genética en los nevus de Spitz, con un amplio rango de conductores oncogénicos, en contraste con el melanoma convencional, en el cual hasta en el 90% de los casos la activación se debe a la mutación del oncogén BRAF⁸.

Se desconoce si alguna de las traslocaciones asociadas a nevus de Spitz tiene diferente patogenia, curso clínico o diferentes características histopatológicas que pueden ayudar a la clasificación de estos tumores con un diagnóstico tan conflictivo.

Hoy en día, el diagnóstico diferencial entre nevus de Spitz y melanoma está, aparentemente, plenamente establecido; pero aún hoy, no todos los parámetros de distinción son objetivos, lo que a veces hace confusa su diferenciación. El objetivo de este trabajo es ordenar dichos parámetros, y asociar la expresión ALK con el espectro histológico de los nevus de Spitz y determinar si es útil para un diagnóstico más fiable y por lo tanto a un mejor tratamiento y supervivencia del paciente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los casos seleccionados para el estudio han sido los nevus con diagnóstico de “nevus de Spitz” desde el año 2010 hasta el 2015 del Hospital San Pedro de Logroño; se obtuvieron 42 muestras con este diagnóstico, y aunque se descartaron 2 después de la correspondiente revisión morfológica. Sólo se seleccionaron los casos diagnosticados como nevus de Spitz, no se incluyó en el estudio ningún tumor con diagnóstico de melanoma.

Se examinó en cada una de las 40 muestras las siguientes características clínicas y morfológicas:

- Sexo
- Localización
- Edad
- Aspecto macroscópico
- Forma exofítica o plana
- Simetría
- Crecimiento expansivo o infiltrativo (en los nevus de la unión no se ha valorado el crecimiento por no ser reconocible)
- Forma de la base del tumor (plana, en cuña o bulbosa)
- Límites del tumor (de unión, intradérmico o compuesto)
- Tipo celular (epielioide, fusiforme o mixto)
- Presencia de pigmentación melánica
- Presencia y localización de infiltrado inflamatorio
- Recuento de mitosis
- Presencia de cuerpos de Kamino
- Regresión lesional
- Extensión pagetoide de la lesión
- Extensión de células névicas a anejos (folículo, glándulas ecrinas, músculo erector del pelo, perineural y vascular)
- Pleomorfismo nuclear
- Presencia de nucléolos prominentes
- Presencia de hiperqueratosis e hipergranulosis
- Artefacto de retracción

- Maduración en profundidad
- Nivel de Clark
- Espesor de Breslow.

El estudio inmunohistoquímico no era homogéneo en todos los casos. Los anticuerpos más empleados fueron S-100, Melan-A, Ki-67 y HMB-45. Ocasionalmente se añadió p-16, CK-PAN, CD-68.

En todos los casos la técnica se realizó empleando los clones comerciales en sistemas automáticos de tinción (Leika HMB.45, S-100 policlonal y Dako A-103 MART-1 y MIB-1).

Para determinar la expresión de la proteína ALK se empleó el anticuerpo monoclonal de conejo Ventana ANTI-ALK (clon D5F3) en plataforma automatizada Benchmark XT.

RESULTADOS

Hallazgos clínicos:

El conjunto de nevus seleccionado incluía 20 nevus pertenecientes a mujeres y 20 a varones, con un rango de edad desde un año hasta 56 años (media=15,9 moda=9 y mediana=13 años). Ninguno de ellos presentaba historia de melanoma familiar. Todas las lesiones eran solitarias con pequeñas variaciones en el aspecto macroscópico (Fig 1-4). Las lesiones clínicas fueron extirpadas con diagnóstico de “angioma”, “nevus atípico”, “lesión hiperpigmentada” y “lesión nodular”. En cuanto a la localización, 17 de ellas estaban situadas en las extremidades inferiores (42,5%), 11 en extremidades superiores (27,5%), ocho en cabeza y cuello (20%) y sólo dos en tronco (5%); en dos de las lesiones no se especificaba la localización (Tabla 1). Entre los 40 pacientes, 37 tenían bordes libres de resección y en tres las células névicas estaban en contacto con el borde de resección y se realizó ampliación posterior. En ningún paciente se realizó ganglio centinela. Todos los pacientes siguen sanos, sin evidencias de enfermedad hasta el momento.



Imagen 1. Nevus de Spitz: aspecto clínico



Imagen 2. Nevus de Spitz en muslo.



Imagen 3. Nevus de Spitz en mejilla.



Imagen 4. Nevus de Spitz.

TABLA 1

Edad	Sexo	Localización	Espesor de Breslow	Nivel de Clark
6	Mujer	Mano	0,68	III
9	Varón	Antebrazo	0,4	I
25	Mujer	Muslo	1,02	IV
16	Mujer	Cadera	2,0	III
5	Varón	Pie	0,67	II
9	Mujer	Mejilla	0,34	I
33	Mujer	Muslo	1,2	III
15	Varón	Mejilla	2,1	V
36	Mujer	Muslo	1,2	III
1	Varón	Cuero cabelludo	1,5	III
23	Varón	Hombro	0,66	III
11	Mujer	Mano	1,5	I
16	Mujer		1,76	III
4	Varón	Brazo	0,51	I
9	Varón	Espalda	0,46	III
12	Mujer	Pierna	0,42	II
17	Varón	Mano	0,41	II
19	Mujer	Brazo	1,19	III
33	Varón	Hélix	1,42	III
4	Varón		1,32	IV
3	Mujer	Talón	0,58	III
8	Varón	Rodilla	0,44	II
7	Varón	Frente	1,78	III
3	Varón	Pierna	2,07	IV
3	Mujer	Tobillo	3,02	IV
27	Mujer	Muslo	0,29	II
11	Varón	Mejilla	0,18	I
8	Varón	Rodilla	3,5	IV
2	Varón	Muslo	1,02	III
13	Mujer	Mano	0,26	I
20	Varón	Brazo	0,47	II
15	Varón	Mano	1,17	II
34	Mujer	Muslo	0,30	I
9	Varón	Cuello	1,12	III
23	Mujer	Brazo	0,61	I
35	Mujer	Pierna	1,58	III
56	Mujer	Mama	1,03	III
32	Mujer	Cadera	0,43	III
12	Mujer	Muslo	4,06	IV
14	Varón	Mejilla	0,16	I

Hallazgos histopatológicos:

Todas las lesiones estaban compuestas de una proliferación melanocítica con unas características descritas en el nevus de Spitz. La tabla 2 resume los hallazgos morfológicos y su frecuencia en esta serie. La forma celular más frecuente fue la epitelioides (45%) de los casos (Fig 5-8)(Tabla 2).

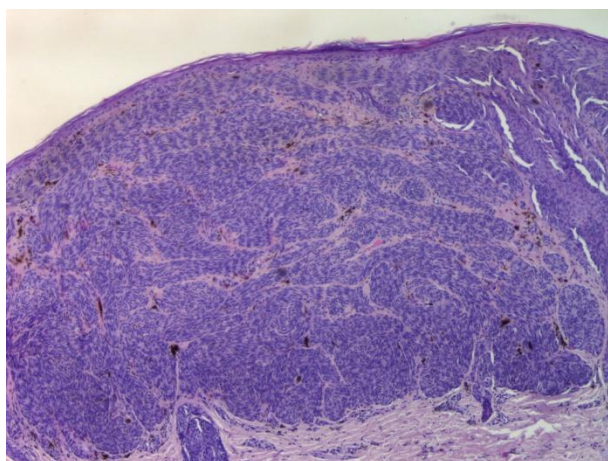


Imagen 5. Nevus de Spitz Fusocelular 4x.

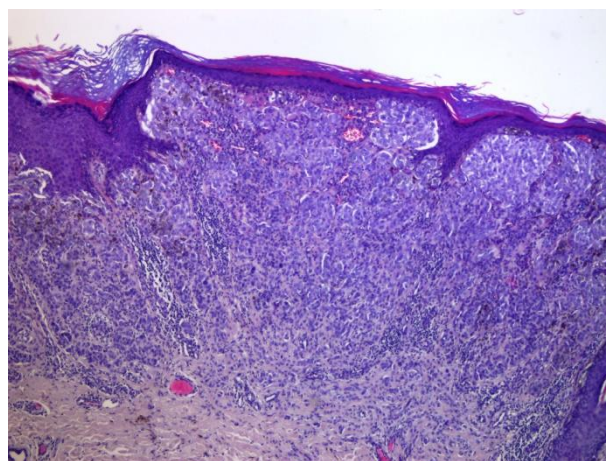


Imagen 6. Nevus de Spitz epitelioides 4x.

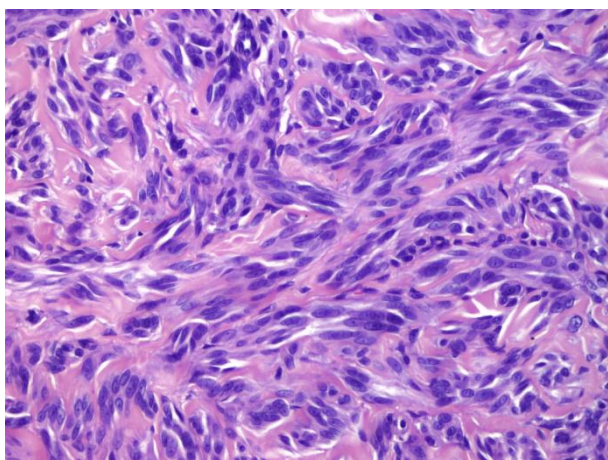


Imagen 7. Células fusiformes 20x.

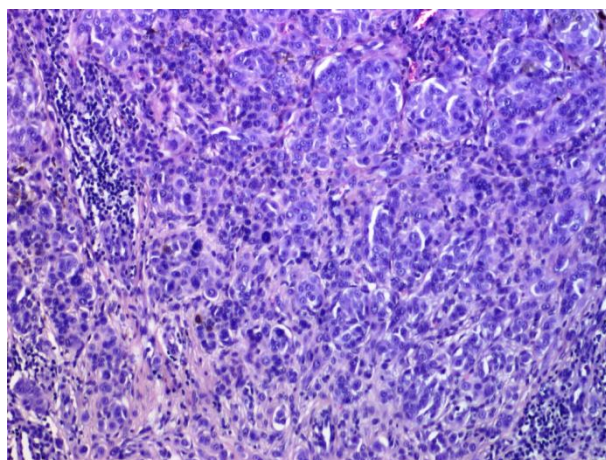


Imagen 8. Nidos epitelioides 10x.

El espesor de los tumores estaba comprendido entre 0,16 mm a 4,06 mm, midiendo 19 de ellos menos de 1,00 mm (47,5%), 16 de ellos entre 1,01 y 2,00 mm (40%), 4 de ellos entre 2,01 y 4,00 mm 10%) y sólo uno de ellos midió más de 4.01 mm 2,5%(media= 1,12, mediana = 1,02). El nivel de Clark era I en 9 casos (22,5%), II en 7 casos (17,5%), III en 17 casos (42,5%), IV en 6 casos (15%) y V en un caso (2,5%) (Tabla 1).

TABLA 2

Características estructurales	Casos Observados/Evaluados (%)
Silüeta exofítica	24/40 (65%)
Simetría	28/40 (70%)
Crecimiento	
Expansivo	21/40 (52,5%)
Infiltrativo	10/40 (25%)
Base del tumor	
Plana	25/40 (62,5%)
En cuña	10/40 (25%)
Bulbosa	2/40 (5%)
Límites del tumor	
De unión	9/40 (22,5%)
Intradérmico	3/49 (7,5%)
Compuesto	28/40 (70%)
Tipo celular	
Epitelioide	18/40 (45%)
Fusiforme	13/40 (32,5%)
Mixto	9/40 (22,5%)
Pigmentación melánica	15/40 (37,5%)
Infiltrado inflamatorio	
Perilesional	20/40 (50%)
Intralesional	6/40 (15%)
Mitosis/mm ²	
1/mm ²	17/40 (55%)
2/mm ²	1/40 (2,5%)
3/mm ²	1/40 (2,5%)
Cuerpos de Kamino	22/40 (55%)
Regresión lesional	2/40 (2,5%)
Extensión pagetoide	7/40 (17,5%)
Nucleolo prominente	15/40 (37,5%)
Cambios epidérmicos	
Hiperqueratosis	15/40 (37,5%)
Hipergranulosis	17/40 (42,5%)
Artefacto de retracción	23/40 (57,5%)
Maduración en profundidad	11/40 (27,5%)
Extensión a anejos	
Folicular	14/40 (35%)
A músculo erector del pelo	1/40 (2,5%)
Perineural	1/40 (2,5%)
A glándulas ecrinas	1/40 (2,5%)
Cualquiera de los anteriores	14/40 (2,5%)

Hallazgos inmunohistoquímicos:

La proteína s-100 se realizó en 8 casos, resultando en todos ellos positiva (100%), el MELAN-A se realizó en 23 casos, también siendo positiva en todos ellos (100%). El ki-67 era <1% en 16 casos (64%) y de 1-5% en 9 casos (36%); no se realizó en 15 casos. El HMB-4 era positivo en 23 casos (88,46%), en 14 de ellos, con disminución de la intensidad en profundidad (53,8%) y negativo en 3 casos (11,54%); no se realizó en 14 casos.

La expresión inmunohistoquímica de ALK se ha realizado sobre todos casos, dando un resultado positivo en 14 de ellos (35%) y negativo en el resto (Fig 9- 12).

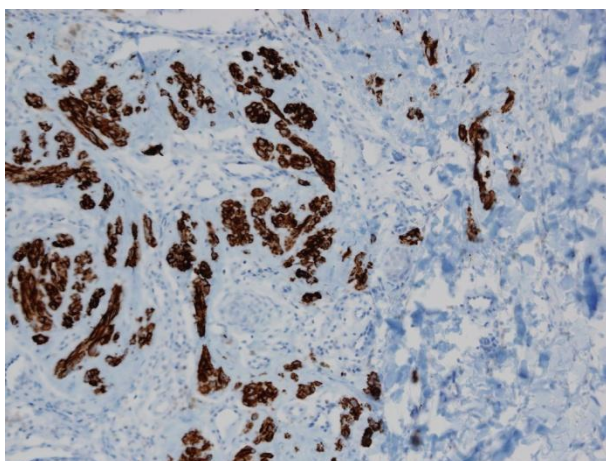


Imagen 9. Expresión intensa y difusa de la proteína ALK

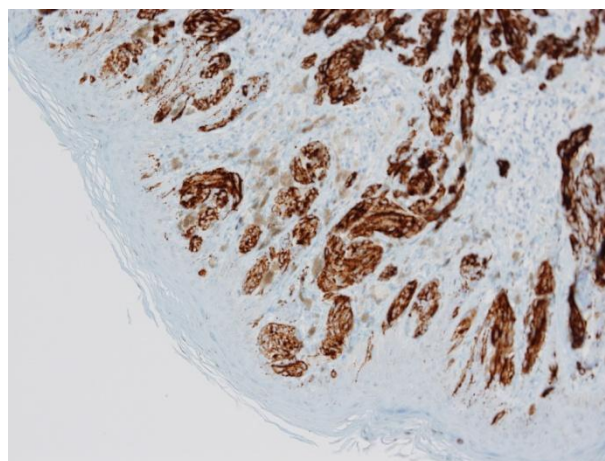


Imagen 10. Expresión intensa y difusa de la proteína ALK.

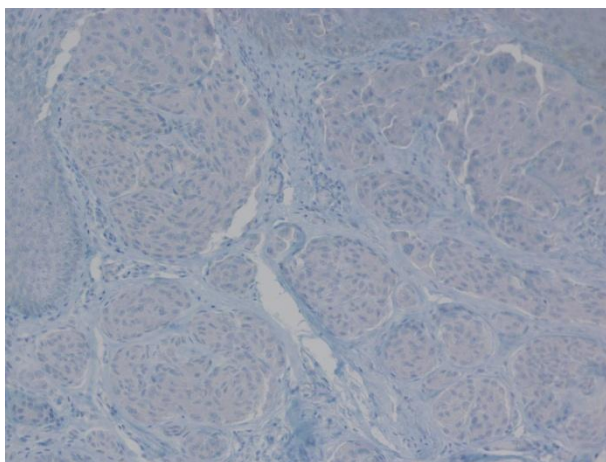


Imagen 11. Ausencia de expresión de la proteína ALK

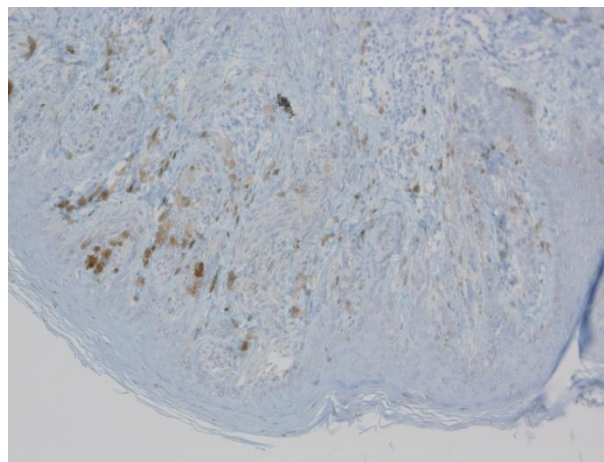


Imagen 12. Ausencia de expresión de la proteína ALK

DISCUSIÓN:

En 1948, cuando Sophie Spitz diagnosticaba “melanomas juveniles”, la única diferencia anatomopatológica firme que consiguió establecer con el melanoma era la presencia de cuerpos de Kamino en un 50% de los casos¹. Hoy en día, el diagnóstico del nevus de Spitz se hace con todo un conjunto de características tanto clínicas como histológicas.

Los criterios diagnósticos mayores incluyen el tipo de célula (epiteliode y/o fusiforme), la apariencia simétrica de la lesión, la maduración de las células névicas, la ausencia de crecimiento pagetoide de melanocitos aislados y la presencia de cuerpos de Kamino⁹. A pesar de los criterios que se han establecido, a veces estos datos no son suficientes para distinguir un melanoma de un nevus de Spitz. Los nevus de Spitz pueden presentar múltiples características atípicas o poco habituales, como extensión pagetoide, invasión de anejos o crecimiento infiltrativo; por ello, el diagnóstico final se realiza con todo el conjunto de las características arquitectónicas e inmunohistoquímicas⁴.

La edad de distribución de nuestros pacientes era amplia, de 1 a 56 años, pero la mayoría de los tumores se daban en edades pediátricas (el 60% de los pacientes eran menores de 15 años), como se observa normalmente en el nevus de Spitz⁴. Habitualmente, es un nevus que se considera más prevalente en mujeres, sin embargo, en nuestro estudio, no se han hallado diferencias entre sexos (50% varones y 50% mujeres). La localización más habitual era en extremidades inferiores (42,5%), coincidiendo con la literatura¹⁰, seguido de las extremidades superiores (27,5%). Ninguno de los nevus ha recidivado.

Los nevus de Spitz estudiados presentaban en un 65% aspecto macroscópico exofítico y el 70% eran simétricos, coincidiendo con la descripción habitual del nevus de Spitz. Las células más frecuentes en su composición eran las epitelioides (45%), las fusiformes en un 32,5% y un componente mixto del 22,5%, a pesar de que normalmente se considera que las células más frecuentes son las fusiformes¹¹.

Las mitosis son un hallazgo poco frecuente en los nevus de Spitz. Las mitosis pueden aparecer en lesiones con crecimiento activo, aunque esto debe alertar y la precaución debe ser extrema en el diagnóstico de nevus de Spitz si hay mitosis, particularmente atípicas, en las zonas profundas de la lesión². En nuestros casos, un 42,5% de los nevus presentaban 1 mitosis/mm², un 2,5% presentaba 2 mitosis/mm² (Fig 13) y un 2,5% 3 mitosis/mm². A pesar de estos resultados, que muestran esas lesiones como mitóticamente activas, las mitosis no eran atípicas, ni se situaban en zonas profundas de la lesión. Se acepta que los nevus de Spitz son lesiones que pueden tener crecimiento activo, siempre y cuando el resto de características morfológicas de las lesiones sean las habituales.

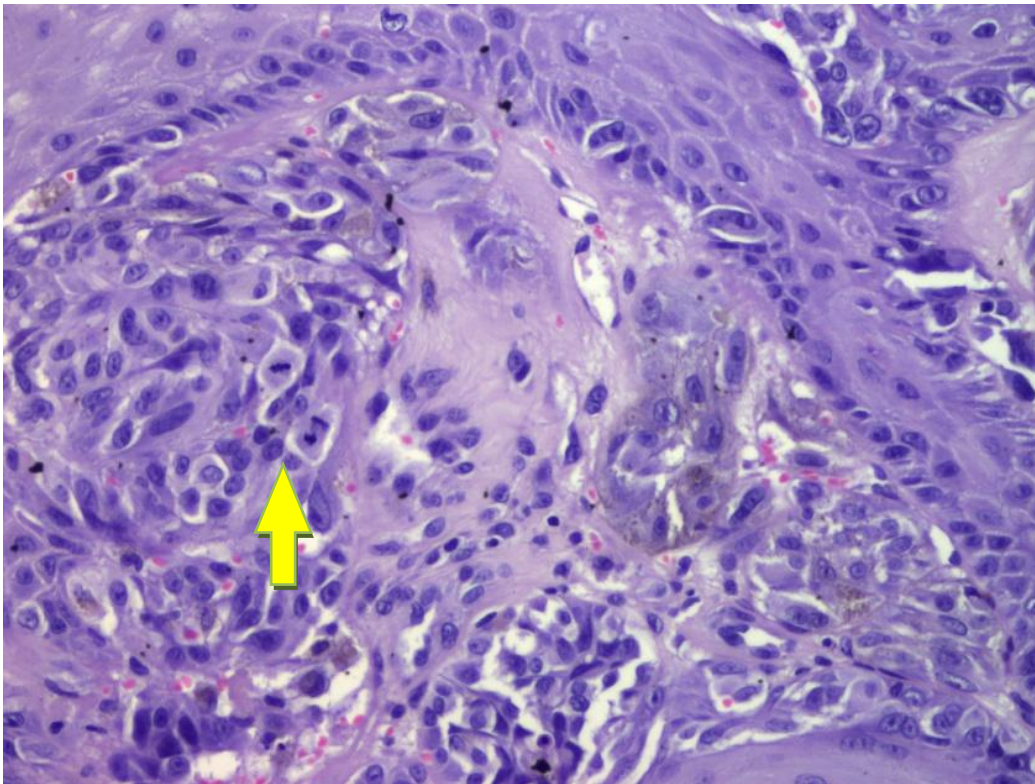


Imagen 13. Mitosis típicas superficiales.

El crecimiento expansivo de los nevus es el más habitual (52,2%) frente al infiltrativo (25%), aunque este último es bastante más frecuente en nuestros casos que en la literatura¹² (Fig 14-16). La pigmentación melánica es escasa-ausente en la mayoría de los casos (60%) y el infiltrado inflamatorio más frecuente es perilesional (50%).

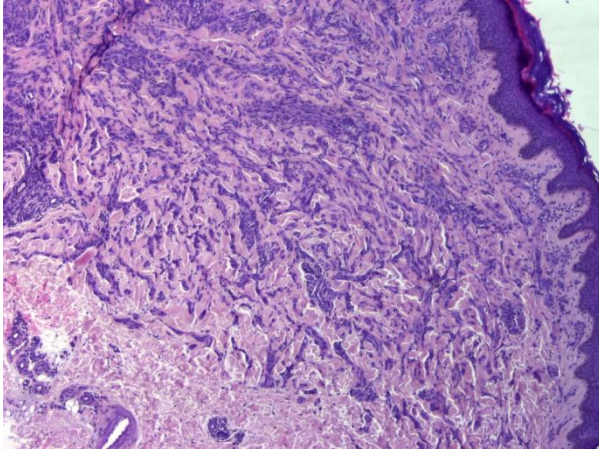


Imagen 14. Crecimiento infiltrativo

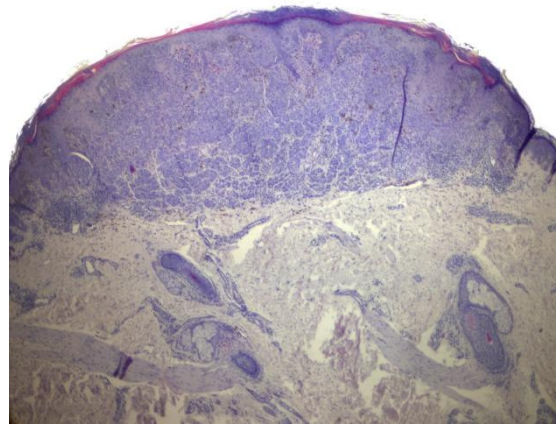


Imagen 15. Nevus de Spitz con crecimiento expansivo.

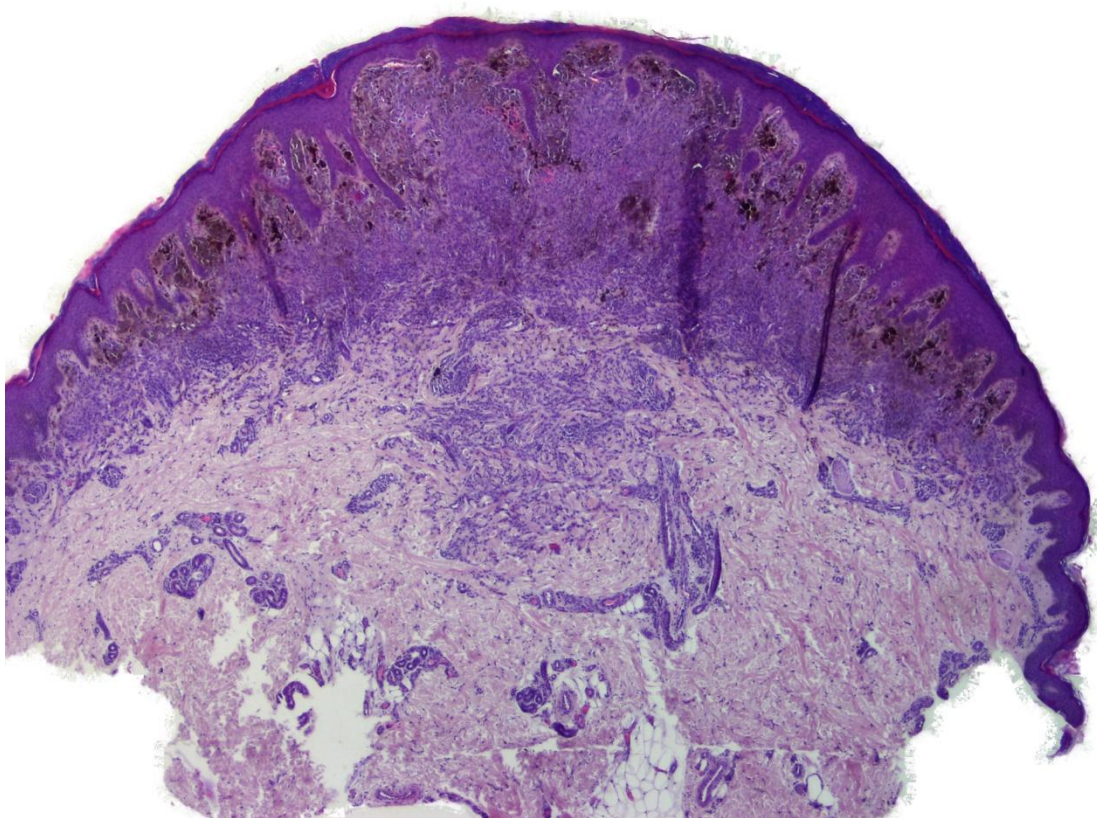


Imagen 16. Nevus de Spitz con crecimiento infiltrativo.

La extensión a anejos es sobre todo folicular (35%), sólo en un caso se encuentra también extensión a músculo erector del pelo, a glándulas ecrinas y perineural (Fig 17-18). No hay invasión vascular. La extensión pagetoide se da en el 17,5% de los casos, lo cual parece una cifra elevada, porque suele ser característica de los melanomas¹³. Sin embargo, se acepta que pueda estar presente en los nevus de Spitz, siempre que se acompañe del resto de características habituales y sea un fenómeno focal (Fig 19).

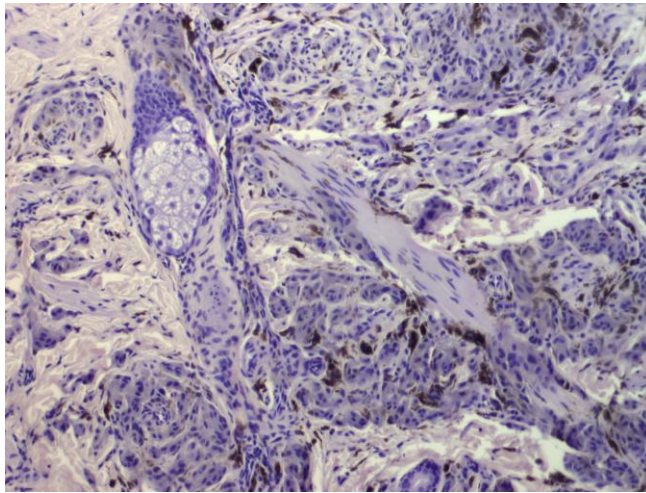


Imagen 17. Extensión a folículo piloso y músculo erector.

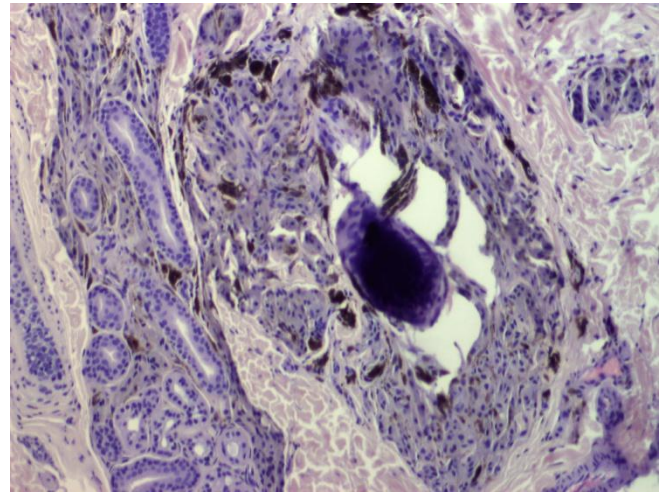


Imagen 18. Extensión a glándula y folículo piloso.

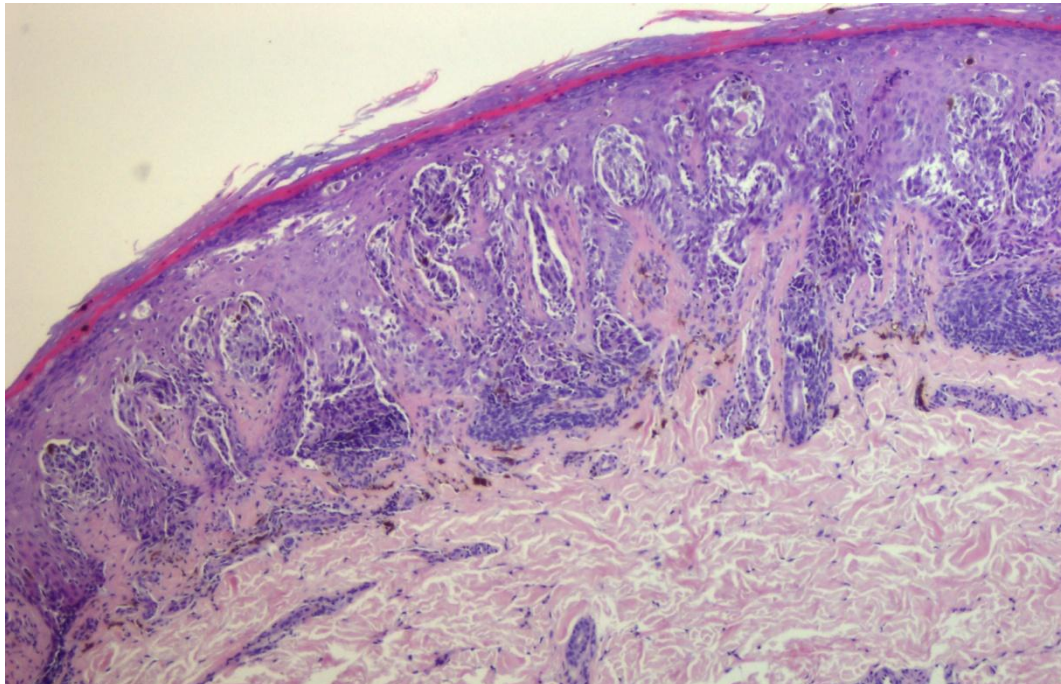


Imagen 19. Extensión pagetoide.

Los Cuerpos de Kamino estaban presentes en un 55% de los nevus, en la unión dermoepidérmica (Fig 20-21). La presencia de glóbulos coalescentes es un signo diagnóstico importante, pero pueden necesitarse múltiples cortes para demostrarlos². La hiperqueratosis, la hipergranulosis y el artefacto de retracción han sido hallazgos frecuentes (37,5%, 42,5% y 57,5% respectivamente) tal y como está descrito⁴.

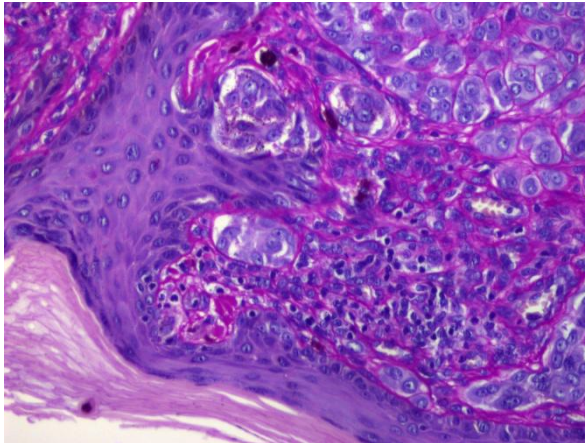


Imagen 20. Cuerpos de Kamino tinción PAS.

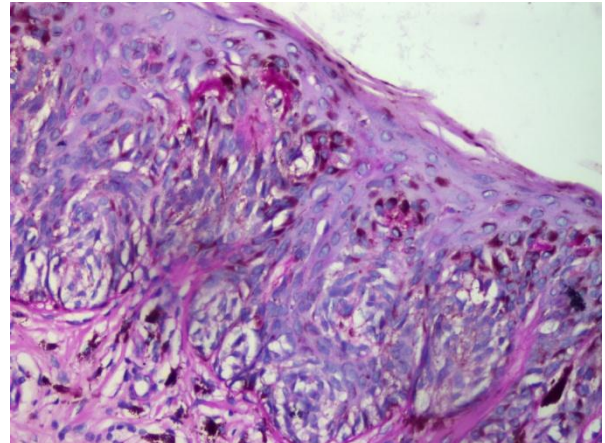


Imagen 21. Cuerpos de Kamino tinción PAS.

El nivel III de Clark es el más prevalente, en un 42,5% de nevus, siendo el nivel V el menos frecuente (2,5%). El espesor de Breslow es <1 mm en la mayoría (47,5%), y sólo es >4 mm en uno de los nevus (2,5%) (Fig 22- 23).

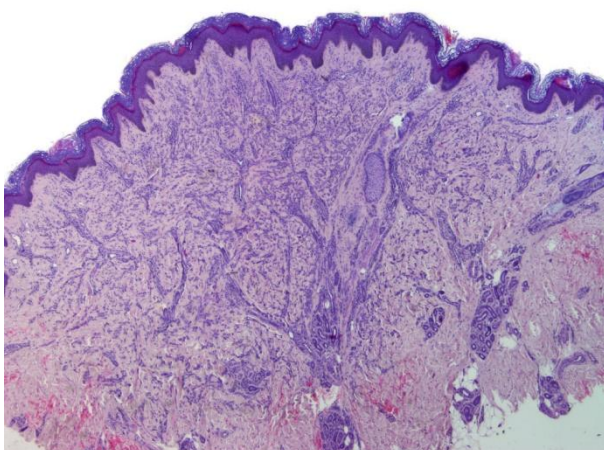


Imagen 22. Nivel IV de Clark. Base en cuña.

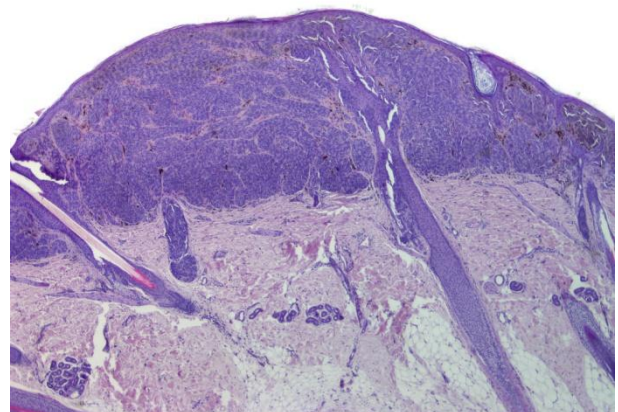


Imagen 23. Nivel II. Base plana.

Las proteínas específicas de lesión melanocítica, proteína S-100 y Melan-A, son intensamente positivas en nevus de Spitz, nevus congénitos y nevus adquiridos comunes. HMB-45 reacciona con la glicoproteína citoplasmática premelanosómica gp100 y es menos sensible que la proteína S-100¹⁴. Los nevus de Spitz son moderadamente positivos a HMB-45 en la parte superficial de la lesión, y normalmente (no siempre) se pierde la positividad en la profundidad⁴; en nuestra serie, 23 casos (88,46%) eran positivos, y 14 de ellos presentaron disminución de la intensidad de la positividad en profundidad.

El índice de Ki-67 (MIB-1 - índice de proliferación) es especialmente importante en la distinción entre nevus melanocítico (incluyendo nevus de Spitz) y melanoma¹⁵. En el nevus, menos del 5% de los núcleos son positivos (y normalmente se localizan en la zona más superficial del componente dérmico) mientras que en el melanoma 25% o más de las células se marcan (6% en melanoma en fase radial y 37% en melanoma en fase vertical)¹⁶. Su importancia para predecir el comportamiento biológico es controvertida aunque el incremento de expresión en los tumores se correlaciona con una supervivencia pobre¹⁷. Nuestros casos presentaban un ki-67 de <1% en 16 casos (64%), 1-5% en 9 casos (36%), que se corresponde bien con los resultados de otras series consultadas.

Respecto a la expresión inmunohistoquímica con ALK, hemos obtenido un 35% de positividad en los casos en los que se realizó, menos frecuente que en los últimos estudios de series amplias: en el estudio de KJ et al, 28/29 casos eran positivos⁵. Además, no hemos encontrado diferencias morfológicas entre los nevus que expresan ALK y los que no¹⁸. La positividad se da tanto en nevus con células epitelioides como fusiformes, con crecimiento infiltrativo y expansivo. No hay diferencias destacables en hipergranulosis, hiperqueratosis ni en cuanto a la presencia o ausencia de mitosis, cuerpos de kamino... El único dato morfológico que destaca es que la positividad es mayor en los nevus de límites compuestos, ya que ningún nevus intradérmico ha resultado positivo con esta técnica.

CONCLUSIONES:

El nevus de Spitz sigue siendo un reto diagnóstico para los patólogos, porque puede presentar características de melanoma. Hemos observado que en un porcentaje mayor del esperado se observa extensión pagetoide, presencia de mitosis o lesiones con crecimiento infiltrativo.

Desde que la Dra Sophie Spitz describió los primeros nevus de Spitz, han surgido numerosos estudios intentando encontrar la clave definitiva para distinguir con seguridad entre esta lesión benigna y el melanoma.

Esta revisión de nevus de Spitz repasa desde las características clínicas e histológicas hasta los resultados inmunohistoquímicos, añadiendo la técnica inmunohistoquímica de la expresión de ALK; con la suma de todos ellos esperábamos obtener un resultado concluyente. Sin embargo, no hemos conseguido obtener datos específicos que permitan clasificar con seguridad categórica estas lesiones.

En nuestro estudio, los nevus de Spitz expresión de ALK no han mostrado características histopatológicas diferentes que puedan ayudarnos a mejorar la clasificación de estas aunque en futuros estudios deberían incluirse melanomas para establecer con seguridad su utilidad en la clínica práctica.

A pesar de los últimos estudios, que incluyen técnicas de todo tipo (inmunohistoquímicas, Hibridación In Situ, PCR...), el diagnóstico final se sigue basando en el conjunto de características clínicas, morfológicas e inmunohistoquímicas.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Spitz, S. Melanomas of childhood. AM J Pathol. Memorial Hospital in New York. June 4 1948; 24(3): 591-609
2. David Elder, Rosalie Elenitsas, Cristine Jaworsky, Bernet Johnson. Histopatología de la piel Lever, 8º Edición.
3. David Weedon, Skin Pathology,
4. McKee's Pathology of the skin with clinical correlations, 4º Edición, Eduardo Calonje, Thomas Brenn, Alexander Lazar, Phillip H. McKee. Elsevier.
5. Wiesner T, He J, Yelensky R, et al. Kinase fusions are frequent in Spitz tumours and spitzoid melanomas. Nat Commun. 2014;5:3116.
6. Fullen DR, et al. BRAF and NRAS mutations in spitzoid melanocytic lesions. Mod Pathol. 2006;19:1324-1332.
7. van Dijk MC, Bernsen MR, 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
8. Klaus J. Busam, MD, Heinz Kutzner, et al. Clinical and Pathologic Findings of Spitz Nevi and Atypical Spitz Tumors With ALK Fusions.. Am J Surg Pathol 2014; 38:925-933.
9. Requena C, Requena L, Kutzner H, Sánchez Yus E. Spitz nevus: a clinicopathological study of 349 cases. Am J Dermatopathol. 2009 Apr;31(2):107-16.
10. Hagui CS, Landman G, Fregnani JH. Spitz Nevus: a Study of Clinical and Morphological Variables. Applied Cancer Research. 2006;26 (1):2-6.
11. Spitz Nevus: a Study of Clinical and Mophological Variables. A.C. Camargo Cancer Hospital Sao Paulo, Brazil. 2005.
12. Zedek DC, McCalmont TH. Spitz nevi, atypical spitzoid neoplasms, and spitzoid melanoma. Clin Lab Med. 2011;31:311-320.

- 13.** Desmoplastic Spitz nevus: a histopathological review and comparison with desmoplastic melanoma. Nojavan H, Cribier B, Mehregan DRAnn Dermatol Venereol. 2009 Oct;136(10):689-95. doi: 10.1016/j.annder.2009.05.005.
- 14.** Dahlstrom JE, et al. Spitz naevus: diagnostic problems and theis management implications. Pathology. 2004;36:452-457.
- 15.** Hantschke M, Bastian BC, LeBoit PE. Consumption of the epidermis: a diagnostic criterion for the differential diagnosis of melanoma and Spitz nevus. Am J Surg Pathol. 2004;28:1621-1625.
- 16.** Busam KJ, Murali R, Pulitzer M, et al. The atypical Spitz tumor of uncertain biologic potential: a series of 67 patients from a single institution. Cancer. 2009;115:631-641.
- 17.** Lallas A, Moscarella E, et al. Likelihood of finding melanoma when removing a Spitzoid-looking lesion in patients aged 12 years or older. J Am Acad Dermatol. 2015 Jan;72(1):47-53.
- 18.** Iwei Yeh, Arnaudo de la Fouchardiere, et al. Clinical, Histopathologic, and Genomic Features of Spitz Tumors With ALK Fusions. Am J Surg Pathol 2015;39:581-591.