

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUACAO EM MEDICINA:
CIÊNCIAS MÉDICAS

**ALTERAÇÕES DERMATOSCÓPICAS, HISTOPATOLÓGICAS E
IMUNO-HISTOQUÍMICAS DE NEVOS MELANOCÍTICOS APÓS
DERMOABRASÃO**

Autora: Taciana de Oliveira Dal’Forno Dini

Orientador: Prof. Dr. Lucio Bakos

TESE DE DOUTORADO

2008

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUACAO EM MEDICINA:
CIÊNCIAS MÉDICAS

**ALTERAÇÕES DERMATOSCÓPICAS, HISTOPATOLÓGICAS E
IMUNO-HISTOQUÍMICAS DE NEVOS MELANOCÍTICOS APÓS
DERMOABRASÃO**

Autora: Taciana de Oliveira Dal’Forno Dini

Orientador: Prof. Dr. Lucio Bakos

TESE DE DOUTORADO

2008

CIP - Catalogação na Publicação

de Oliveira Dal'Forno Dini, Taciana
ALTERAÇÕES DERMATOSCÓPICAS, HISTOPATOLÓGICAS E
IMUNO-HISTOQUÍMICAS DE NEVOS MELANOCÍTIOS APÓS
DERMOABRASÃO / Taciana de Oliveira Dal'Forno Dini. --
2008.
171 f.
Orientador: Dr. Lucio Bakos.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2008.

1. Abrasão mecânica . 2. Pele. 3.
Imuno-histoquímica . 4. Nevo pigmentado . 5. Melanoma.
I. Bakos, Dr. Lucio, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DEDICATÓRIAS

Gostaria de dedicar este trabalho primeiramente a Deus, agradecendo a saúde, a paz de espírito e a luz que sempre me guiou, que foram concedidas a mim por intermédio Dele.

Em segundo lugar dedico aos meus pais, Jane e Gelson, que não mediram esforços para a minha formação intelectual. Tenho consciência de tudo que eles me oportunizaram, sempre preocupados em me orientar no caminho da ética e dos bons princípios morais. Dedico, em especial, ao meu pai, exemplo de determinação, concluindo o seu doutorado na UFRGS aos seus 64 anos.

Dedico ao meu irmão, Alexandre Dal`Forno, que me instruiu sempre a buscar o melhor e me deu o seu primeiro exemplo como doutor.

Dedico a minha querida colega e amiga Dóris Hexsel, por me ensinar como é possível superar todas as dificuldades, crendo na força de vontade e no poder da dedicação ao estudo. Aproveito para agradecer o carinho, o respeito, a confiança no meu trabalho e as oportunidades que muito ajudaram na melhoria do meu currículo.

Dedico a minha amada avó, Iracema Moreira de Oliveira, pelo carinho e cuidado incansável, pelo senso de justiça e de lealdade que me foram passados e que tenho certeza que me acompanharão sempre.

Dedico ao meu pequeno e sagrado núcleo familiar, meu esposo Leonardo Infantini Dini e minha filha Natalia, pelos anos mais felizes e intensos da minha vida. Com eles conheci o verdadeiro significado do amor.

AGRADECIMENTOS

Em odem temporal da minha formação na Medicina, agradeço a todos que me inspiraram, ajudaram e/ou me incentivaram desde 1991 até os dias de hoje.

Ao Prof. Dr. Eneir Borges Teixeira, meu tio e padrinho de batismo, pelo exemplo de competência e dedicação no exercício da Medicina.

Ao meu tio Prof. Dr. Hiram Porciúncula (*in memoriam*) pelo carinho, preocupação e ajuda no início da faculdade.

Ao meu tio Eng. Bugre Toropy de Oliveira, pelo interesse nos meus estudos. A tua admiração sempre foi um grande incentivo para mim.

Ao Prof. Dr. Clayton Macedo, doutor em endocrinologia, pela amizade e grande contribuição no meu currículo durante a faculdade. Obrigada por me ensinar os primeiros passos na pesquisa clínica.

À Prof. Dra. Shirley Matte, minha patronesse, pelas aulas maestrais e por despertar em mim a simpatia pela Dermatologia. Obrigada também pelo apoio nos momentos que mais precisei.

Ao Prof. Dr. Joel Schwartz, na época responsável pela Dermatologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição, pelas brilhantes discussões de casos clínicos ao pé do leito, durante a minha Residência Médica em Medicina Interna, que me ajudaram a definir a Dermatologia como a área de escolha da minha vida. Obrigada também pela oportunidade de realizar estágio no Serviço de Dermatologia da UFRGS (Posto G).

Ao Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre por ter me recebido como residente e ter fornecido todas as minhas necessidades na formação em Dermatologia.

Ao Prof. Dr. Lucio Bakos, meu orientador, professor titular de Dermatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, dermatologista de renome internacional e grande pesquisador na área de tumores cutâneos, pelo seu conhecimento inesgotável, seu brilhantismo, sua paciência e cordialidade. Muito obrigada por todos os ensinamentos tanto na área dermatológica, quanto ética e moral. Levarei o seu exemplo para toda a vida.

A Prof. Dra. Tania Cestari, professora de Dermatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Presidente da Sociedade Latino-Americana de Fotobiologia e Fotomedicina, dermatologista e pesquisadora reconhecida mundialmente pela imensa produção científica, pelo exemplo de competência, profissionalismo e dedicação. Muito obrigada por todos os ensinamentos e conselhos, pela sua disponibilidade em ajudar sempre, pelas oportunidades inestimáveis que me proporcionou. Sempre serei grata pelo seu reconhecimento.

Ao Prof. Dr. André Cartell, professor de Dermatopatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, dermatopatologista de extremo conhecimento, pela amizade, lealdade e disponibilidade. Muito obrigada, juntamente com o Dr. Lucio Bakos, pela minha formação dermatopatológica como residente e pelas muitas horas dedicadas com tanto gosto ao nosso trabalho.

Ao Dr. Renan Bonamigo pela inteligente avaliação crítica do meu projeto, ajuda valiosa que me auxiliou na progressão para o doutorado.

Ao Prof. Dr. Luiz Fernando Bopp Müller por acreditar no meu potencial e no meu trabalho. Muito obrigada pelas horas agradáveis passadas ao seu lado.

As Dras. Magda Weber, Cristiane Benvenuto Andrade, Cristine Klockner Kraemer, Ana Paula Manzoni, Vanessa Cunha dos Santos, Suzana Hampe, Inês

Alencastro, Beatriz Martinagno, Mariana Barbato e Dr. Sérgio Dornelles pelo incentivo e exemplo de dedicação à pós-graduação.

Aos colegas Drs. José Carlos Mariante, Renato Marchiori Bakos e André Costa Beber e pela ajuda e coleguismo durante a pós-graduação e pelas atitudes positivas no auxílio à realização do meu trabalho.

A Dra. Márcia Zampese e Dra. Miriam Pargendler pela ajuda na minha formação na Dermatologia, amizade e carinho especial.

As Dras. Isabel Kuhl, Ane Simões Pires e Marlene Weissbluth por dividirem comigo, com dedicação, os seus conhecimentos.

Aos meus colegas de Residência em Dermatologia pela amizade sincera, companheirismo e cooperação mútua para que todos crescessem em equilíbrio.

As Dras. Mariana Soirefmann, Clarissa Prati, Perla Drescher, Larissa Schultz, Mariana Barbato, Cláudia Zanotti, Carolina Lenhardt, Manoela Porto, Leandra Camine e Dr. Sergio Bernardes, que como ex-residentes do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela ajuda inestimável no atendimento cirúrgico dos pacientes do estudo.

A Enf. Profa. Dóris Menegon, pela amizade, incentivo e ajuda na armazenagem das lâminas de histologia.

Aos funcionários do Ambulatório de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em todos os seus setores, pela ajuda prestada na realização do estudo e pelo afeto a mim sempre demonstrado. Em especial, a Sra. Bernardete Hahmeyer pela disponibilidade em me auxiliar sempre, pelo carinho e sorriso amigo.

Aos funcionários do Centro Cirúrgico Ambulatorial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo atendimento dos pacientes nas etapas cirúrgicas do estudo.

Aos funcionários do Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela eficiência na realização de cortes especiais que possibilitou a realização deste estudo.

A Sra. Flávia Rejane Giusti Grossmann, pela sua dedicação e competência na confecção das lâminas de imunohistoquímica.

Ao Prof. Mathias Bressel pelo seu conhecimento, competência e paciência no auxílio da análise estatística.

Aos professores da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, pelas orientações, críticas e esclarecimentos na realização do meu projeto, execução do estudo e finalização do meu trabalho.

Aos funcionários do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas pelo atendimento sempre cordial e ajuda inestimável no meu trabalho, em especial ao Sr. Fagner Sutel.

A minha família, incluindo a do meu marido, que estiveram ao meu lado me apoiando sempre. Em especial, Jair e Michele Teixeira, Marina Porciúncula, Magda e Alvarina Infantini, Simone e Leandro Dini, Graciema e Luciano Dini, Luci Gonçalves e Noemi de Oliveira. Muito obrigada pelo carinho, admiração e interesse.

A FAPERGS e ao FIPE do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo auxílio financeiro na realização do estudo.

A outras pessoas importantes, que não participaram diretamente do meu trabalho, mas que foram essenciais durante esta etapa da minha vida: Josiane da Silva, Giliane Matos, Débora do Prado, Karina Rezende, Lucimara Vaz, Kátia Rossetto, Silvana Siqueira, Patrícia Fraga, Ana Paula Trindade, Tania Matos, Rubia

Soares, Juanize Ramos, Luânar Chaiene, Dra. Neusa Lucion, Dra. Ticiania Rodrigues. Obrigada pelo carinho, pela compreensão e pelas palavras de incentivo.

Ao meu amado marido, Dr. Leonardo Infantini Dini, pelo exemplo de amor ao trabalho e dedicação aos seus pacientes. O teu carácter e companheirismo me encantam a cada dia.

A minha querida e única filha, a pequena Natalia, pelos momentos de felicidade plena que os teus sorrisos e as tuas primeiras palavras me proporcionaram entre os meus estudos.

Por fim, aos pacientes voluntários, que cumpriram todas as etapas deste estudo, com dedicação e cooperação, mostrando a preocupação com a melhora dos conhecimentos médicos, participando na busca de mais saúde para a nossa sociedade.

SUMÁRIO

1. RESUMO.....	12
2. LISTA DE ABREVIATURAS.....	13
3. LISTA DE FIGURAS	17
4. LISTA DE TABELAS	21
5. INTRODUÇÃO	22
6. REVISÃO DA LITERATURA	25
6.1. Nevos Melanocíticos.....	25
6.1.1 Nevos Melanocíticos Congênitos	25
6.1.2 Nevos Melanocíticos Adquiridos	27
6.1.3 Nevos Atípicos	30
6.1.4 Nevos Melanocíticos de Regiões Especiais.....	35
6.1.4.1 Nevos Acrais.....	36
6.1.4.2 Nevos Genitais	36
6.1.4.3 Outras localizações	37
6.1.4.3.1 Nevos da Região Mamária.....	38
6.1.4.3.2 Nevos Flexurais	38
6.1.4.3.3 Nevos melanocíticos do couro cabeludo.....	39
6.1.4.3.4 Nevos melanocíticos da orelha	39
6.1.5 Outros Nevos Melanocíticos Com Características Atípicas	40
6.1.5.1 Nevo de Spitz	40
6.1.5.2 Nevo de Reed.....	41
6.1.5.3 Nevo Halo.....	41
6.1.5.4 Nevo Melanocítico da Primeira Infância	42
6.1.5.5 Nevos Irrradiados por Radiação Ultravioleta	43

6.1.5.6 Nevos Recorrentes ou Traumatizados	46
6.2. Melanoma	53
6.2.1. Classificação dos Melanomas	54
6.2.2 Fatores de Risco Para Melanoma	55
6.2.2.1 Fatores de Risco Ambientais	55
6.2.2.2 Fatores de Risco Individuais.....	57
6.2.2.2.1 Nevos Melanocíticos	57
6.2.2.2.2. Características Fenotípicas.....	60
6.2.2.2.3 História Familiar	60
6.2.2.2.4. Outros Fatores	61
6.2.2.2.4.1. Trauma	61
6.4 Dermatoscopia.....	63
6.5. Marcadores Imunohistoquímicos de Lesões Melanocíticas (Proteína S-100, antocorpos HMB-45 e Ki-67)	68
7. OBJETIVOS	70
7.1. Geral.....	70
7.2. Específicos	70
8. BIBLIOGRAFIA	71
9. Artigo I em Português.....	83
10. Artigo I em Inglês	106
11. Artigo II em Português.....	128
12. Artigo II em Inglês	146
13. Considerações Gerais.....	163
14. Anexos	166

1. RESUMO

A principal importância no estudo de nevos melanocíticos é a sua relação com o melanoma cutâneo. O número total de nevos melanocíticos no corpo todo é o mais importante fator de risco independente para este tumor, que pode também se originar em nevos melanocíticos.

Os nevos melanocíticos quando traumatizados podem apresentar características histológicas atípicas semelhantes às alterações que ocorrem após exposição à radiação ultravioleta. O monitoramento dermatoscópico destes nevos permite a detecção de pequenas modificações, podendo indicar a biópsia para descartar ou diagnosticar precocemente o melanoma cutâneo. Não há estudos avaliando as modificações dermatoscópicas, histológicas e imuno-histoquímicas induzidas pela abrasão em nevos melanocíticos.

Este estudo avaliou 50 nevos melanocíticos, de 15 pacientes, submetidos à dermoabrasão da metade da lesão, deixando a outra metade intacta, e comparou os achados dermatoscópicos, histológicos e imuno-histoquímicos encontrados nos dois lados, após 4 semanas do procedimento. Na avaliação dermatoscópica, ocorreu redução significativa da presença de pontos e glóbulos no lado dermoabradido e um crescimento significativo na visualização de todo o nevo. Quanto aos achados histológicos, houve uma maior frequência de atipia melanocítica, aumento da relação núcleo/citoplasmática dos melanócitos, infiltrado inflamatório e neovascularização no lado dermoabradido. Na avaliação imunohistoquímica, houve uma porcentagem significativamente maior de melanócitos imunorreativos, neste lado, para HMB-45 no componente juncional e para Ki-67, com índice baixo, no dérmico. Portanto, a dermoabrasão provoca alterações significativas nos nevos melanocíticos que permanecem por 4 semanas.

2. LISTA DE ABREVIATURAS

AMN	<i>acquired melanocytic nevus</i>
AMNs	<i>acquired melanocytic nevi</i>
AN	<i>atypical melanocytic nevus</i>
ANs	<i>atypical melanocytic nevi</i>
BMN	<i>benign melanocytic nevus</i>
CDKN2A	Inibidor da cinase dependente de ciclina 2A (<i>cyclin-dependent kinase inhibitor 2A</i>)
CM	<i>cutaneous melanoma</i>
CMs	<i>cutaneous melanomas</i>
CMN	<i>congenital melanocytic nevus</i>
CMNs	<i>congenital melanocytic nevi</i>
DDS	dermatoscopia digital seqüencial
DEM	dose eritematosa mínima
DEMs	doses eritematosas mínimas
DNA	ácido desoxirribonucléico
DS	<i>dermabraded side</i>
DSA	<i>dermabraded side after</i>
DSB	<i>dermabraded side before</i>
DSs	<i>dermabraded sides</i>
EUA	Estados Unidos da América
gp100	glicoproteína pré-melanossômica citoplasmática dos melanócitos
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
H-E	hematoxilina e eosina

HMB-45	<i>human melanoma black 45</i>
IC	intervalo de confiança
IHQ	imuno-histoquímica
IHQs	imuno-histoquímicas
Ki-67	antígeno nuclear marcador de ativação do ciclo celular
LD	lado dermaabradido
LDs	lados dermoabradidos
LI	lado irradiado
LIs	lados irradiados
LnD	lado não dermoabradido
LnDs	lados não dermoabradidos
LMM	lentigo maligno melanoma
LNI	lado não-irradiado
MC	melanoma cutâneo
MCs	melanomas cutâneos
MED	<i>minimum erythema dose</i>
MES	melanoma de espalhamento superficial
MLA	melanoma lentiginoso acral
mm	milímetros
MMP	metaloproteinase da matriz (<i>matrix metalloproteinase</i>)
MN	<i>melanocytic nevus</i>
MNO	melanoma nodular
NA	nevo melanocítico atípico
NAs	nevus melanocíticos atípicos
n-DS	<i>non dermabraded side</i>

n-DSA	<i>non dermabraded side after</i>
n-DSB	<i>non dermabraded side before</i>
NGA	nevus genitais atípico
NGAs	nevus genitais atípicos
NM	nevo melanocítico
NMB	nevo melanocítico benigno
NMBs	nevus melanocíticos benignos
NMs	nevus melanocíticos
NMA	nevo melanocítico adquirido
NMAs	nevus melanocíticos adquiridos
NMC	nevo melanocítico congênito
NMCs	nevus melanocíticos congênitos
NMR	nevo melanocítico recorrente
NMRs	nevus melanocíticos recorrentes
NMT	nevo melanocítico traumatizado
NMTs	nevus melanocíticos traumatizados
NO	nevo original
NOs	nevus originais
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>odds ratio</i>
p16	proteína de 16 kDa
PCNA	antígeno de proliferação nuclear
PUVA	psoraleno associado a irradiação ultravioleta A
RMN	ressonância magnética nuclear
RR	risco relativo

RUV	radiação ultravioleta
RUVA	radiação ultravioleta A
RUVB	radiação ultravioleta B
SDD	<i>sequential digital dermoscopy</i>
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
UV	ultravioleta
UVA	ultravioleta A
UVB	ultravioleta B
UVR	<i>ultraviolet radiation</i>
XP	xeroderma pigmentoso

3. LISTA DE FIGURAS

ARTIGO I PORTUGUÊS

Figura 1. 1	98
Figura 1. 2	98
Figura 1. 3	99
Figura 1. 4	99
Figura 1. 5	100
Figura 1. 6	100
Figura 1. 7	101
Figura 1. 8	101
Figura 1. 9	102
Figura 1. 10	102
Figura 1. 11	103
Figura 1. 12	103

ARTIGO I EM INGLÊS

Figure 1. 1	120
Figure 1. 2	120
Figure 1. 3	121
Figure 1. 4	121
Figure 1. 5	122
Figure 1. 6	122
Figure 1. 7	123
Figure 1. 8	123
Figure 1. 9	124
Figure 1. 10	124
Figure 1. 11	125
Figure 1. 12	125

ARTIGO II EM PORTUGUÊS:

Figura 2. 1	141
Figura 2. 2	141
Figura 2. 3	142
Figura 2. 4	142
Figura 2. 5	143
Figura 2. 6	143

ARTIGO II EM INGLÊS:

Figure 2. 1	158
Figure 2. 2	158
Figure 2. 3	159
Figure 2. 4	159
Figure 2. 5	160
Figure 2. 6	160

4. LISTA DE TABELAS

REVISÃO DA LITERATURA

Tabela 1	32
Tabela 2	52
Tabela 3	58
Tabela 4	64
Tabela 5	65

ARTIGO I EM PORTUGUÊS

Tabela 2. 1	96
Tabela 2. 2	97

ARTIGO I EM INGLÊS

Table 2. 1	118
Table 2. 2	119

ARTIGO II EM PORTUGUÊS

Tabela 3. 1	139
Tabela 3. 2	140

ARTIGO II EM INGLÊS

Table 3. 1	156
Table 3. 2	157

5. INTRODUÇÃO

Os nevos melanocíticos (NMs) são lesões de interesse clínico devido a sua associação epidemiológica e histológica com o melanoma cutâneo (MC)(1). Os NMs são conglomerações de células produtoras de pigmento de origem melanocítica resultantes de uma desordem no desenvolvimento embrionário, que podem estar presentes ao nascimento ou surgir posteriormente durante a vida (2). Os nevos melanocíticos congênitos (NMCs) são visíveis no nascimento ou nos primeiros meses de vida(3), enquanto que os nevos melanocíticos adquiridos (NMAs) surgem, em geral, a partir dos 6 a 12 meses de vida, aumentando em tamanho e quantidade durante a infância e a puberdade (4).

O melanoma cutâneo (MC) tem se tornado o maior problema em saúde pública em muitos países. Desde a década de 60, a incidência do MC tem aumentado 3 a 8% por ano nas populações de origem caucasiana(5). O MC é a neoplasia maligna que se desenvolve a partir dos melanócitos (6, 7), representando apenas 4% dos cânceres cutâneos. Porém, é responsável pela grande maioria das mortes por neoplasias de pele (8). Com o aumento na incidência do MC nas últimas décadas, houve uma expansão no estudo dos NM. Tanto devido a sua associação com progressão a MC, quanto ao seu importante papel como fator de risco para esta neoplasia. Todavia, os avanços nos estudos nesta área ainda não estabeleceram até que ponto os NM são estáveis morfológicamente, e até quando e como fatores externos podem alterar suas características, favorecendo o aparecimento de atipias ou a transformação em MC.

Um grande número de NMAs e a presença de nevos melanocíticos atípicos (NAs), em associação com traços fenotípicos (incluindo cor de cabelo, inabilidade de

bronzamento e tendência à formação de efélides) identificam indivíduos com alto risco para o desenvolvimento de MC (9, 10). Tais características associadas à exposição solar têm sido estabelecidas como fatores de risco em estudos de vários países (9-12). Estudos epidemiológicos demonstraram que a presença de mais de 50 NMs é o fator de risco individual mais importante para o desenvolvimento do MC (13-18). Entretanto, estudos mostram que os NMs também constituem lesões precursoras dessa neoplasia em torno de 20 a 30% dos MCs (19, 20).

Nos últimos anos, os aumentos na incidência do MC têm sido relacionados principalmente à exposição à luz solar. A exposição à radiação ultravioleta (RUV) é o principal fator de risco ambiental para o desenvolvimento tanto para os NMs, quanto para os MCs (1, 14, 19, 21). A relação entre exposição solar com o surgimento de alterações em lesões pigmentadas, através da utilização de RUV produzida artificialmente sobre NMs sem características atípicas está bem estabelecida (22, 23). Tronnier e colaboradores avaliaram as alterações histológicas e imuno-histoquímicas (IHQs) *in vivo* dos NMs submetidos experimentalmente à doses eritematosas mínimas (DEMs) de radiação ultravioleta B (RUVB), encontrando achados compatíveis com melanoma *in situ*, que reverteram em 2 a 3 semanas após a irradiação (24-26).

Existem poucos estudos na literatura abordando outros fatores de risco independentes da luz solar ou fenotípicos para MC. Alguns, com resultados controversos, mostram alguma associação de MC com trauma, com carcinógenos químicos, com o uso de contraceptivos orais, com a exposição ocupacional (em trabalhadores de indústria elétrica e de telecomunicações) e com a exposição à radiação ionizante (27-32).

Os NMs podem ser traumatizados de várias formas, como por exérese incompleta do tipo *shaving*, eletrocoagulação, dermoabrasão, laser, punção, fricção, etc. Estes traumas podem ocorrer com vistas ao tratamento do próprio nevo, durante a terapêutica de outras condições dermatológicas em áreas que apresentam NMs concomitantes ou, ainda, acidentalmente.

Em relação à descrição das alterações secundárias ao trauma em NMs, poucos estudos foram realizados até o presente momento. A maioria dos estudos refere-se às alterações em NMs secundárias à exérese cirúrgica incompleta do tipo *shaving*, os chamados nevos melanocíticos recorrentes (NMRs) ou pseudomelanomas (33-35). Por serem estudos retrospectivos, não avaliaram o tempo que estas alterações permaneceram.

Este estudo de *quasi-experimento* avalia as alterações dermatoscópicas, histológicas e IHQs, após 4 semanas, em NMs que tiveram a metade de sua superfície traumatizada pelo procedimento cirúrgico de dermoabrasão, permanecendo a outra metade sem intervenção.

O conhecimento da ocorrência de alterações transitórias em NMs traumatizados e do tempo que estas alterações levam para retornar à normalidade é de grande importância para avaliação da necessidade de biópsia nestas lesões, evitando assim a exérese desnecessária de NMs recentemente traumatizados. Até o momento, nenhum trabalho científico agrupou concomitantemente três modalidades de avaliação (dermatoscópica, histopatológica e imuno-histoquímica) para estudar os efeitos da dermoabrasão em NMs.

6. REVISÃO DA LITERATURA

6.1. Nevos Melanocíticos

Os nevos melanocíticos (NMs) são lesões cutâneas muito freqüentes formadas por conglomerações benignas de células melanocíticas localizadas no derma e/ou junção dermo-epidérmica, que se originam dos melanoblastos. Os NMs provavelmente são relacionados a um defeito migratório destas células a partir da crista neural. Os NMs são classificados em congênitos ou adquiridos (4, 6).

6.1.1 Nevos Melanocíticos Congênitos

Os nevos melanocíticos congênitos (NMCs) são definidos como proliferações melanocíticas benignas presentes ao nascimento ou que aparecem durante as primeiras semanas de vida. Uma forma rara de NMC, indistinguível das formas típicas de NMC, aparece entre 1 mês e 2 anos de idade: o chamado NMC tardio, que deve ser manejado similarmente ao NMC típico (36). Os NMCs são divididos em grupos, de acordo com o seu maior diâmetro projetado para a idade adulta: pequenos (menores que 1,5 cm), médios (entre 1,5 e 20cm) e grandes (maiores que 20cm) (17).

Os NMCs afetam preferencialmente o tronco (3, 37). Entre 1% a 6% dos recém-nascidos apresentam NMC, mas a frequência estimada do NMC gigante é 1 em 20.000 (38). Os NMC pequenos podem ser clinicamente muito semelhantes aos NMAs. Apresentam formato arredondado ou oval e bordas regulares e bem delimitadas. Nos recém-nascidos podem ser pouco pigmentados, planos ou pouco elevados e sem pêlos. Com o avanço da idade, o nevo pode tornar-se progressivamente mais escuro e piloso. Os NMCs gigantes apresentam as mesmas

características clínicas, mas em grandes proporções, geralmente possuem lesões satélites menores. Podem ter formas de apresentação típicas, mais comuns na coxa ou porção dorsal inferior, especialmente ao nível da coluna vertebral, algumas vezes associados a anormalidades neurológicas, como: neuromelanose, espinha bífida ou meningomielocele. A localização axial posterior e a presença de lesões satélites conferem um alto risco de neuromelanose e têm sido usadas como critério de seleção para a realização de ressonância magnética nuclear (RMN) em vários estudos (39). O exame de RMN deve ser realizado, avaliando o cérebro e a espinha dorsal, em qualquer criança com neurodesenvolvimento anormal e também em todas as crianças com NMC que apresentam lesões satélites no nascimento. Este exame deve ser realizado idealmente nos primeiros 6 meses, ou rapidamente na presença de sinais ou sintomas neurológicos(39). Existem denominações especiais para certos tipos de NMCs grandes, conforme a sua disposição no corpo, como: nevo em maiô e em calção de banho (40).

Os NMCs grandes apresentam um risco de transformação maligna de 1 a 2,4% (39). Um recente estudo de revisão concluiu que o risco para os NMCs de qualquer tamanho é menor, em torno de 0,7% e que a idade média de diagnóstico do MC é 7 anos (3). Apesar do MC ser considerado raro em crianças, representa 1% a 3% de todas as neoplasias malignas pediátricas. Os fatores de risco para transformação maligna e desenvolvimento de MC nos NMC são incompletamente conhecidos. Na prática clínica, uma mudança pigmentar ou nodular visível ocorrendo num NMC grande deve ser avaliada histologicamente para descartar transformação maligna (41).

Quanto ao tratamento, quando necessário, os pequenos podem ser submetidos à exérese e sutura simples, os médios podem necessitar enxerto ou

retalho cutâneo, enquanto os grandes freqüentemente não podem ser removidos ou necessitam de remoções seriadas(4, 42). A dermoabrasão tem sido usada para o tratamento de NMC grandes (43, 44). Este procedimento melhora cosmeticamente a lesão, pois reduz a pigmentação, mas não é capaz de remover os ninhos de melanócitos da profundidade, perpetuando o risco de malignização(45, 46).

6.1.2 Nevos Melanocíticos Adquiridos

Os NMA são lesões cutâneas quase universais, ou seja, estão presentes em quase todos os indivíduos adultos. A prevalência dos NMA varia conforme a idade: são incomuns na infância, aumentam a freqüência gradualmente durante a adolescência e atingem um platô na idade adulta. Nas idades mais avançadas a sua prevalência diminui e tornam-se raros na nona década (47). Cinquenta e cinco por cento dos adultos têm entre 10 e 45 nevos maiores do que 2 mm de diâmetro (17).

São classificados histologicamente de acordo com a localização em relação à junção dermo-epidérmica dos ninhos de melanócitos. Nos juncionais, os ninhos estão agrupados ao nível da camada basal; nos intradérmicos, os ninhos localizam-se apenas no derma e, nos compostos, distribuem-se ao nível da camada basal e também no derma (4). Os NMAs não são estáveis e apresentam um processo de modificação de padrão histológico com a passar dos anos. Quando não há mais proliferação melanocítica juncional, a epiderme sobrejacente retorna ao normal e o nevo se torna intradérmico. O estágio final dos NMAs é uma lesão cutânea pedunculada, na qual poucas células névicas são observadas, com pigmento esparso e células adiposas podem estar presentes (6, 47).

Os NMAs apresentam uma ampla variação na sua aparência clínica. Porém, em geral, são lesões arredondadas ou ovais, de bordas regulares com 2 – 15 mm de

diâmetro. Lesões maiores do que 15 mm geralmente estão presentes desde o nascimento e são consideradas NMCs (47). Sua coloração é habitualmente uniforme, em tons de marrom. Os NMs juncionais são em geral máculas de coloração marrom-escuro, os compostos são mais claros e papulosos, enquanto os intradérmicos são mais papulosos, de coloração ainda mais clara ou cor da pele (4, 17). A maioria tem uma história clínica natural correspondente a sua evolução histopatológica de juncional para composto e deste para intradérmico. Usualmente, começam como máculas marrons e progridem para lesões não-pigmentadas e papilomatosas (47).

O principal fator de risco ambiental para o desenvolvimento de NM, determinado em vários estudos, é a exposição à luz solar (19, 21). Alguns estudos relacionaram as queimaduras solares, a exposição solar prolongada na infância (48-50) e o decréscimo na latitude (51, 52) com o aparecimento de NM. Tanto a exposição solar aguda quanto a crônica contribui para o desenvolvimento de NMAs em crianças e o uso de proteção solar parece ter um efeito positivo na prevenção de lesões novas (53, 54). Um recente estudo realizado na Austrália que avaliou NMs numa coorte de 479 crianças pré-escolares, mostrou que, num intervalo de 1 ano, 97,7% das crianças tiveram NMs novos, tendo como fatores de risco independentes para o aparecimento de NMs o número total de horas de exposição solar e a tendência à queimadura solar. Enquanto que o número de queimaduras solares e a gravidade das queimaduras durante o acompanhamento foram relacionados à presença de NMs maiores (55). Outro estudo recente, realizado em 754 mulheres brancas entre 18 e 46 anos, mostrou que a história de exposição solar intensa intermitente, particularmente entre os 18 e 29 anos, foi associada a uma média maior de NMs (56). Numa coorte de 100 adolescentes, na Austrália, houve

evidências de que o dano solar (muitas efélides nos ombros) estava associado a um número maior de NMs, e a exposição solar ao meio-dia, ao aumento do número de NMs (49). Porém, ainda não estão bem estabelecidas todas as relações entre exposição solar e número de NMs, especialmente em jovens, nos quais a incidência e a prevalência de NM são máximas, sendo mais sensíveis aos fatores ambientais.

Evidências mostram que as características fenotípicas e a hereditariedade também se relacionam com o número de NMAs (19, 21). Um estudo realizado com crianças de 1 a 3 anos de idade, mostrou que a cor da pele, o fototipo e efélides faciais estão associadas ao número de NMAs, de acordo com a etnia. Crianças com pele escura apresentam um número mais baixo de NMA do que crianças com pele clara. Crianças com maior capacidade de bronzear têm um menor número de NMAs do que crianças com menor capacidade (1).

Os NMAs aumentam durante a infância e puberdade, principalmente em pessoas com pele clara. O número de NMAs é significativamente maior em crianças aos 42 meses do que aos 12 meses (1). Um estudo realizado na Alemanha, numa coorte com 1812 crianças, o número de NMAs passou de 3, aos 2 anos, para 19 aos 7 anos (57). No estudo de Darlington e colaboradores, em crianças de etnia europeia com idades entre 11 e 12 anos, foi encontrada uma média de NM no corpo todo de 130 no início do estudo e 215 ao final de 5 anos (49).

A principal importância no estudo de NMs é a sua relação com o MC. O número total de NMs no corpo todo é o mais importante fator de risco independente para o MC e o risco de desenvolver esta lesão aumenta linearmente com o aumento no número de NMs (19, 58). Os resultados de vários estudos também apontam a pele clara, cabelos ruivos, olhos azuis e a tendência a queimaduras solares como fatores de risco independentes para o desenvolvimento dos NMs (10, 59-62).

6.1.3 Nevos Atípicos

Em 1978, Wallace Clark descreveu NMs distintos presentes em pacientes de 6 famílias com MC. Clinicamente, estes nevos mostravam variabilidade no tamanho, bordas e cores e tinham tendência a aparecer na porção superior do tronco e extremidades, ocorrendo em grande número (63). As famílias com estes nevos, originariamente chamadas de famílias com “Síndrome B-K” (as iniciais do sobrenome de cada família), apresentavam incidência mais alta de MC. Desde que Clark relatou os primeiros casos, esta tendência familiar para formação de MC tem sido descrita com vários sinônimos, como “Síndrome do Nevo Displásico” e “Síndrome do Melanoma Familiar”. Esta síndrome foi definida como: 1) ocorrência de MC em um ou mais parentes de primeiro ou segundo grau; 2) presença de um grande número de NM de vários tamanhos, geralmente mais do que 50, alguns dos quais atípicos e 3) NM com achados histológicos característicos de nevos atípicos (NAs) (17).

Em 1980, Greene e cols., sugeriram que estas lesões fossem chamadas de “nevos displásicos”, por postularem que são lesões intermediárias ao desenvolvimento de MC e por terem características clínicas, arquiteturais e citológicas diferentes dos NMAs (64). A significância destas lesões e a sua apropriada nomenclatura são questões controversas até os dias de hoje (65). Ackerman, renomado dermatopatologista, questiona a nomenclatura “nevos displásicos” em várias publicações, sugerindo o emprego de nevo de Clark (65-67). Porém, Tripp e cols. confirmaram que muitos dermatologistas americanos (97,5% dos entrevistados) usam o termo “nevo displásico” na sua prática clínica (68). Esta controvérsia sugere que muita confusão existe em relação ao significado biológico dos NAs e entre displasia melanocítica e atipia clínica (69).

Os NAs podem ser observados em pessoas com ou sem MC, herdados num padrão familiar ou ocorrer esporadicamente. Possuem geralmente diâmetro maior do que 5 mm e, em geral, apresentam forma semelhante a “ovo frito”. São escuros, com padrão irregular de pigmentação, com áreas marrons ou róseas e geralmente apresentam bordas irregulares(17). São lesões comuns, com uma taxa de prevalência na literatura entre 1,8 a 18% (70-72). Apenas um estudo, realizado nos EUA, avaliou a prevalência com confirmação histológica, sendo esta de 4,9% (73). Clinicamente, diferem dos NMAs por: 1) começarem a aparecer na adolescência; 2) continuarem a mudar durante a vida adulta; 3) continuarem a aparecer durante a vida, mesmo após a quarta década(17). Nas famílias com tendência genética ao MC, os indivíduos que são classificados como clinicamente afetados possuem múltiplas lesões de, no mínimo, 5 mm de diâmetro, com um componente maculoso e pelo menos dois das seguintes características: pigmentação variada, assimetria e bordas irregulares (74).

Geralmente não há uma concordância entre avaliadores no exame clínico de NAs (75). Mesmo com as técnicas mais avançadas disponíveis no exame clínico, os NAs não podem ser distingüidos com certeza de MCs ou NMs (76).

Apesar dos achados clínicos dos NAs serem típicos, os critérios histológicos utilizados no diagnóstico de NAs não estão bem estabelecidos e também são motivo de controvérsia. Os NAs apresentam algumas ou muitas características dos MC, porém menos pronunciadas (77). Alguns critérios diagnósticos comumente aceitos como característicos de NAs estão citados na Tabela 1 (78).

Tabela 1
Critérios clínicos e histológicos para nevos atípicos

Clínica

Tamanho > 5mm e, no mínimo, 2 das 3 seguintes características:

Pigmentação variada

Assimetria

Bordas irregulares

Histológicos

Proliferação lentiginosa de ninhos de melanócitos

Atipia citológica

Resposta inflamatória linfocitária, proliferação de capilares dérmicos

Alongamento e fusão dos cones interpilares, formando pontes paralelas

Melanócitos com formatos fusiformes orientados horizontalmente

Fibroplasia lamelar

Adaptado de Blessing, 1999

Em contraste com a predominância de melanócitos com atipia citológica moderada a acentuada geralmente vista no MC, nos NAs, a minoria das células apresentam atipia. Atipia citológica acentuada é rara até mesmo em NAs de pacientes com MC e com tendência genética para MC (79). Ainda não está estabelecido se, para o diagnóstico de NA, é necessário o achado de atipia citológica ou se apenas a presença de desordem arquitetural é suficiente. Shea e cols. estudaram 166 NAs, encontrando uma correlação significativa entre o grau de atipia citológica e de desordem arquitetural (80). Barnhill e cols. avaliaram as características arquiteturais, nucleares e citoplasmáticas em 153 NAs de pacientes com história de MC, encontrando correlação entre alguns achados arquiteturais como, hiperplasia melanocítica, pouca coesão dos ninhos juncionais e vascularização proeminente, com atipia nuclear (81).

Os estudos sugerem que os NMAs de qualquer tamanho podem exibir atipia clínica e histológica, em contraste com a dicotomia dos termos “displásico” e “benigno” inicialmente sugerida por Clark et al (82).

Estudos histológicos sugerem que o diagnóstico de NA deva apenas ser aplicado a nevos maiores do que 5-6 mm (83-85). Esta sugestão é consistente com estudos clínicos que mostram que NAs maiores do que 5 mm são marcadores de risco aumentado para MC (13, 77). Muito embora, NMAs pequenos podem exibir sobreposição histológica considerável com os NAs clássicos e, exceto pelo tamanho, podem ser histologicamente indistinguíveis (86-88).

Em relação ao risco de desenvolvimento de MC, pacientes com Síndrome do Melanoma Familiar com NA, sem diagnóstico prévio de MC, apresentam um aumento de 184 vezes, comparado com a população geral. Naqueles que já tiveram diagnóstico de MC, o risco aumenta 500 vezes (89). O risco em pacientes com NA esporádico é relacionado ao número total de nevos e a história familiar de MC (17). Titus-Ernstoff relatou um risco relativo (RR) de 6,2 em pacientes com confirmação histológica de NA (90).

Apesar de terem sido descritos há mais de 20 anos, o estabelecimento de diretrizes para o tratamento de NAs é muito difícil, pois a controvérsia em relação às características clínicas e histológicas permanece e, também, porque as situações clínicas diversas em que o NA se apresenta afetam na sua significância. Esta depende do número de NMAs, do número de NAs, da exposição à RUV, bem como história pessoal ou familiar de NA e MC (68).

Além de constituírem fatores de risco para o MC, os NAs são lesões precursoras de MC, mas o percentual de NAs que evoluem para MC ainda não está completamente estabelecido, variando de 20 a 40% (71). Evidências desta evolução têm sido documentadas através de fotografias (91, 92) e pela presença de alterações histológicas características de NA em contigüidade com MC (20).

As recomendações preventivas para MC em pacientes com NA, como também para a população em geral, são: minimizar exposição solar, vestir roupas adequadas para a fotoproteção e usar produtos fotoprotetores em áreas fotoexpostas (68). Tão importante quanto estas medidas, é o acompanhamento destas lesões com o objetivo de detecção precoce de MC. A recomendação da frequência de seguimento de pacientes com NA varia na literatura. Alguns sugerem que pacientes com história familiar de NA ou MC devem ser vistos a cada 3-6 meses e pacientes sem história, a cada 6 a 12 meses (93, 94). Alguns autores ainda recomendam o auto-exame e a revisão dermatológica de parentes em primeiro grau de pacientes com NA (77, 95).

A dermatoscopia, um método não invasivo que permite a visualização de estruturas abaixo da superfície cutânea através da imersão em óleo (96), melhora a acurácia diagnóstica de lesões pigmentadas em 5 a 30% (69). Burroni e cols. realizaram um estudo comparando os achados de dermatoscopia digital em NAs e MCs *in situ*, encontrando que estes apresentam área, perímetro, variação de cores maiores, bordas mais nítidas e maior concentração de pigmento na periferia da lesão (69), achados semelhantes aos já encontrados em estudos prévios (97, 98). Um recente estudo mostrou que as características clínicas e dermatoscópicas de NAs que estão associadas à atipia histológica são: lesão com componente macular, com bordas irregulares e com 3 ou mais cores (99). Apesar de um dos objetivos do exame dermatoscópico ser diminuir o número de biópsias em lesões benignas, deve ser enfatizado que a acurácia diagnóstica deste exame depende da experiência do examinador (100).

Em relação ao manejo cirúrgico dos NAs, alguns autores acreditam que apenas aquelas lesões que modificaram ou as lesões novas requerem biópsia. Não

devem ser realizadas biópsias incisionais ou do tipo shaving em lesões melanocíticas suspeitas de MC, porque se o diagnóstico for confirmado, é impossível estabelecer o nível de invasão (5). Alguns autores recomendam margens de 2 mm na remoção cirúrgica de NA, o que está de acordo com a conduta da maioria dos dermatologistas americanos avaliados através de um questionário (68).

Existe um grupo especial de NMs, que também pode apresentar características histológicas juncionais atípicas, mas que não são denominados de NAs. Apresentam outras denominações diagnósticas ou até mesmo, são NMs comuns, mas de localizações especiais ou que sofreram algum tipo de interferência externa, como exposição à RUV ou trauma (78). Tais lesões serão revisadas a seguir.

6.1.4 Nevos Melanocíticos de Regiões Especiais

Diferenças clínicas entre NMAs de regiões corporais diferentes têm sido descritas há décadas. O reconhecimento das características de NMAs relacionadas a cada região especial é de fundamental importância no diagnóstico diferencial com MC.

As localizações anatômicas que apresentam NMAs característicos e com achados histopatológicos atípicos são: acrais, genital, mamária, couro cabeludo, auriculares, flexuras e conjuntiva. A maioria dos nevos destas localizações é indistinguível clinicamente e histologicamente dos NMAs de outras localizações. Somente uma pequena porcentagem mostra características atípicas (101).

6.1.4.1 Nevos Acrais

Lesões pigmentadas acrais estão presentes em 4 a 9% da população (83). Incluem as lesões das palmas, plantas, superfície volar dos dedos e unhas. A maioria são NMAs e a minoria, lentigos e MCs. Clinicamente, os nevos acrais geralmente apresentam pigmentação uniforme, mas com bordas irregulares bem definidas (101). Na dermatoscopia, apresentam-se como lesões características desta localização, com distribuição do pigmento conforme os sulcos dos dermatóglifos. A pigmentação destes sulcos é característica de benignidade (102). Histologicamente, o componente epidérmico de lesões acrais pode ter características atípicas. Boyd e cols. estudaram histologicamente 158 nevos acrais e encontraram em 39,2% fibroplasia lamelar, em 50,7% formação de pontes paralelas, em 38,5% espalhamento pagetóide e em 39,9% infiltrado inflamatório, mostrando a sobreposição histológica entre nevos acrais e NAs. O espalhamento pagetóide dos MCs apresenta atipia citológica acentuada, o que não é comum nos nevos acrais (103).

6.1.4.2 Nevos Genitais

Nevos melanocíticos genitais são raros e, na mulher, geralmente são detectados no exame ginecológico de rotina. Ocorrem principalmente na vulva, mas podem ocorrer no períneo, púbis e também na genitália masculina (104). Uma pequena parcela destes nevos constitui os nevos genitais atípicos (NGA) (101).

Os NGAs, primeiramente descritos por Friedman e Ackerman em 1981, podem representar lesões de grande dificuldade para diagnóstico histológico. Em algumas revisões, um terço dos casos de NGA foi diagnosticado previamente como MC, com implicações significativas em termos de tratamento e prognóstico (105). Os NGA geralmente apresentam desordem arquitetural, atipia celular, espalhamento

pagetóide focal e fibrose densa na derme papilar, porém a simetria, a ausência de atipia acentuada e a delimitação da lesão são úteis no diagnóstico diferencial com MC. Nos NGAs, o estroma apresenta uma fibrose eosinofílica densa na derme superficial, diferentes da fibroplasia lamelar eosinofílica concêntrica, do infiltrado inflamatório e da ectasia vascular característicos do NA, e também diferente da fibroplasia eosinofílica difusa com angiogênese e inflamação características do MC. Os NGAs ocorrem principalmente em mulheres jovens, ao contrário do MC, que ocorre em mulheres pós-menopausadas (104).

Gleason e cols., estudando 56 NGAs de 55 mulheres, encontraram uma maior frequência em áreas pilosas e uma associação em 22% com história pessoal ou familiar de NA ou MC (106).

6.1.4.3 Outras localizações

Nos últimos anos, vários estudos avaliaram os NMs de localizações especiais. Os resultados destes estudos mostram características semelhantes que tais nevos compartilham conforme a sua localização, porém a linha de distinção entre eles ainda não está bem estabelecida, pois há pouca definição entre os diferentes autores sobre o que constitui localização acral, genital e flexural (101).

Os NMs localizados nas flexuras, nas regiões auriculares, no couro cabeludo ou na região mamária com características histológicas atípicas devem ser avaliados com o objetivo de exclusão de MC de espalhamento superficial, diferentemente dos nevos acrais e genitais, que devem ser diferenciados dos MC lentiginoso acral e nodular, respectivamente (101).

6.1.4.3.1 Nevos da Região Mamária

Alguns NMs localizados na região mamária, os chamados “nevos mamários”, apresentam características histológicas atípicas, podendo ocorrer em ambos os sexos (83). Histologicamente, os ninhos de melanócitos são de tamanhos variados e localizados ao longo da junção dermo-epidérmica. Os melanócitos são grandes, porém uniformes. O achado citológico mais comum é o melanócito com citoplasma volumoso, mantendo a relação do tamanho do núcleo/citoplasma normal. Atipia melanocítica geralmente está presente em poucas células na derme papilar, mas a maturação em direção a derme profunda é a regra (101).

Ronglioletti e cols. compararam 97 NMAs de dorso e extremidades com 101 “nevos mamários”, encontrando mais freqüentemente características histológicas atípicas nestes nevos (107).

6.1.4.3.2 Nevos Flexurais

São consideradas regiões flexurais, ou regiões com prega cutânea, a axilar, umbilical, inguinal, fossas antecubitais e poplíteas, pubiana, escrotal, perineal e perianal. Conforme a forma corporal, também são consideradas as pregas da região cervical e do abdômen (108).

Padrões histológicos diferentes são observados em NMs flexurais. Um padrão, mais freqüentemente encontrado nas regiões axilares e inguinais, é o papilomatoso, similar ao nevo de Unna. A atipia citológica é leve nestes casos e restrita a junção dermo-epidérmica e derme papilar. Um segundo padrão apresenta características semelhantes aos “nevos mamários”, com atipias uniformes e não-pleomórficas. Estas lesões geralmente apresentam atipia melanocítica na derme, o que aumenta a confusão com MC (101).

6.1.4.3.3 Nevos Melanocíticos do Couro Cabeludo

O couro cabeludo foi incluído recentemente na lista de localizações anatômicas com NMs benignos, mas com características histológicas atípicas (109).

Fabrizi e cols, estudando NMs do couro cabeludo em diferentes faixas etárias, encontraram em 10% dos NMs de adolescentes aspectos citológicos e arquiteturais atípicos, mas diferentes daqueles vistos em NAs. O achado mais característico foi a presença de ninhos grandes de forma bizarra desordenados ao longo da junção dermo-epidérmica, com envolvimento folicular. Outros achados incluem: espalhamento pagetóide, melanócitos pouco coesos nos ninhos e atipia citológica leve. Estes aspectos não foram encontrados nos NMs de crianças e adultos. Apesar dos achados atípicos, o acompanhamento clínico não mostra tendência à recorrência ou comportamento maligno (110).

6.1.4.3.4 Nevos Melanocíticos da Região Auricular

Os NMs auriculares podem exibir algumas características histológicas comumente encontradas no MC, como os acrais, flexurais e genitais.

Lazova e cols. avaliaram 101 NMs auriculares com seguimento de 10 anos encontrando um padrão irregular de ninhos melanocíticos, variando em tamanho e forma, localizados, por vezes, entre os cones interpapilares. Destes, 42% eram mal delimitados, com extensão lateral do componente juncional além do componente dérmico e formação de pontes paralelas entre os cones interpapilares. Tais lesões não demonstraram tendência à recorrência (111).

Saad e cols. avaliaram histologicamente 21 NMs localizados na orelha encontrando espalhamento pagetóide em 57,1% e em 47,6%, atipia moderada a

acentuada, com nucléolo proeminente em 42,8% (112). Tais achados devem ser considerados no diagnóstico diferencial com MC.

6.1.5 Outros Nevos Melanocíticos Com Características Atípicas

6.1.5.1 Nevo de Spitz

Caracterizado em 1948 por Sophie Spitz como “melanomas juvenis”, os nevos de Spitz são atualmente reconhecidos como uma entidade distinta (113). Ocorrem geralmente em crianças e adultos jovens e são compostos de células grandes fusiformes ou epitelióides (78). Surgem geralmente na primeira e segunda década de vida como um pequeno nódulo marrom ou avermelhado, mais comumente na face ou nas pernas. Aumentam de tamanho rapidamente chegando a 1 a 2 cm e depois usualmente permanecem estáveis (6).

Uma parcela dos nevos de Spitz apresenta-se com alterações que dificultam o diagnóstico diferencial com MC. Estes casos são denominados nevos de Spitz atípicos (113). Tanto juncionais, como compostos e intradérmicos podem mimetizar o MC. Cinco a 10% são juncionais e são caracterizados por uma proliferação de células atípicas em um padrão exagerado na junção dermo-epidérmica. Espalhamento pagetóide ocorre em 38% destas lesões (114).

Os critérios histológicos geralmente considerados para diagnóstico de nevos de Spitz são: 1) crescimento arquitetural desorganizado do componente intra-epidérmico, o qual pode manifestar-se como proliferação melanocítica lentiginosa e/ou variação importante nos ninhos juncionais (variação no tamanho, forma, orientação, confluência horizontal e formação de pontes paralelas, diminuição da coesão celular nos ninhos); 2) atipia citológica inequívoca (78).

O nevo de Spitz pagetóide é caracterizado pela proliferação intraepidérmica de melanócitos epitelióides, com distribuição predominantemente pagetóide. Clinicamente, são máculas pigmentadas pequenas (<4 mm) em pacientes jovens. Devem ser diferenciados do MC levando em consideração o tamanho pequeno, a circunscrição, a simetria e a falta de atipia celular acentuada (115).

Alguns autores sugerem critérios para avaliar o potencial maligno dos nevos de Spitz, como: tamanho maior do que 1 cm, extensão do tumor até o subcutâneo, presença de ulceração, e alto índice mitótico (116, 117).

6.1.5.2 Nevo de Reed

O nevo de Reed, também denominado nevo pigmentado de células fusiformes, é uma variante do nevo de Spitz. Clinicamente, apresenta-se como uma mácula ou pápula hiperpigmentada (<6 mm), muito freqüentemente nas extremidades inferiores (118). Caracterizado por apresentar melanócitos fusiformes dispostos em ninhos na epiderme e derme papilar. É geralmente muito pigmentado e melanófagos podem estar presentes. Espalhamento pagetóide foi identificado em 20% das lesões. Assim como o nevo de Spitz, lesões iniciais podem simular o MC *in situ* (114).

6.1.5.3 Nevo Halo

O nevo halo ou nevo de Sutton geralmente afeta pessoas com menos de 20 anos, com média de idade de aproximadamente 15 anos. A incidência do nevo halo em pessoas nesta faixa etária é menos de 1% (4). Apresenta-se como um NM circundado por um halo de despigmentação, evoluindo, em geral, para a regressão deste nevo. Ao exame identifica-se lesão única ou múltipla, podendo ter ocorrência

familiar (119, 120). Geralmente está localizado na porção superior do dorso, mas pode ocorrer em qualquer região. O exame com lâmpada de Wood auxilia a visualização do halo(4).

Há duas teorias na patogênese deste nevo: 1) resposta imune contra alterações antigênicas decorrentes de alterações displásicas nas células névicas; e 2) reação auto-imune mediada por células ou por anticorpos contra células névicas e possível reação cruzada com nevos à distância em outras regiões. O mecanismo responsável pelo halo ainda é menos estabelecido. Acredita-se que a destruição dos melanócitos no halo seja secundária à difusão de mediadores citotóxicos, como as citocinas. (4, 119, 120).

Na histologia, podem ser juncionais, compostos ou intradérmicos, com uma reação linfocitária exuberante que provoca obliteração do componente melanocítico da lesão. Em algumas lesões, os melanócitos podem apresentar atipia nuclear leve, relacionada à intensidade da inflamação (4). O principal diagnóstico diferencial é com o MC em regressão. Ao contrário do MC, no nevo halo ocorre desaparecimento de melanócitos sem formação de fibrose. Este achado parece estar associado à maior expressão de citocinas no MC do que no nevo halo (121). Indivíduos com nevo halo apresentam uma associação com vitiligo, MC e NA (4). Um estudo avaliou 2247 crianças chinesas com vitiligo, com média de idade de 8,87 anos, e encontrou associação com nevo halo em 7,2% (122).

6.1.5.4 Nevo Melanocítico da Primeira Infância

Nos primeiros anos da infância o componente intraepitelial dos NMCs pode exibir arquitetura irregular. Ocasionalmente, podem ser vistos poucos melanócitos ou ninhos de melanócitos ascendendo na epiderme (78). Muito

raramente, este achado pode simular MC *in situ*, o que afasta este diagnóstico é a ausência de atipia (123).

6.1.5.5 Nevos Irrradiados por Radiação Ultravioleta

A exposição repetida da pele a RUV provoca uma proliferação de melanócitos no epiderma. Esta proliferação determina o aparecimento de melanócitos aumentados isolados na camada basal da epiderme, que pode simular, em situações especiais, MC *in situ* (78). O tratamento com psoraleno associado à radiação ultravioleta (PUVA) e o uso de câmaras de bronzamento artificial podem produzir máculas pigmentadas com um aspecto histológico específico, devido à proliferação melanocítica (124, 125).

Com o objetivo de avaliar os efeitos a curto-prazo da RUV nos NM, Tronnier e cols. realizaram estudos experimentais com NMs *in vivo*. No primeiro estudo, publicado em 1995, avaliaram 12 NMs (> 5 mm), os quais irradiaram a metade do nevo com uma dose eritematosa mínima (DEM). Após, fizeram a comparação histológica e IHQ do lado irradiado (LI) com o lado não-irradiado (LNI). Na avaliação histológica após 1 semana, houve alterações morfológicas no LI semelhantes as dos NA em 7 nevos e, em 25% das lesões, alterações simuladoras de MC *in situ*. Os achados histológicos mais significativos foram: espalhamento pagetóide, hiperkeratose e parakeratose. Houve um aumento na expressão de HMB-45 em todos os NMs investigados, indicando a ativação dos melanócitos com formação de melanossomos. Os achados IHQ correlacionaram-se com os ultra-estruturais dos melanócitos, como: citoplasmas aumentados, hipertrofia do aparelho de Golgi, aumento do número de mitocôndrias, e aumento de melanossomos em todos os

estágios. Este foi o primeiro estudo que demonstrou que os NMs irradiados por RUV devem ser adicionados na lista de lesões melanocíticas simuladoras de MC (26).

Tronnier e cols., no mesmo ano, publicaram outro estudo, com a mesma metodologia do primeiro, porém com aplicação de 2 DEM em 17 NMs. Uma semana após a irradiação, as metades irradiadas dos NMs tiveram um aumento de melanócitos em localização supra-basal e da expressão de HMB-45. Naqueles NMs excisados após 2 ou 3 semanas, nenhuma diferença significativa entre os lados foi detectada, demonstrando que as alterações induzidas por doses agudas de RUV são transitórias (25).

Após 2 anos, os mesmos autores utilizaram um painel imuno-histoquímico (Ki-67, topoisomerase II α , antígeno de proliferação nuclear - PCNA -, HMB-45 e proteína 53) para comparar, 11 NMs submetidos a uma única irradiação de 2 ou 4 DEMs, com NMs de pacientes psoriáticos submetidos à fototerapia, com doses suberitematosas durante 4 a 6 semanas. Estes pacientes receberam emissão de radiação ultravioleta B (RUVB) e radiação ultravioleta A (RUVA), com dose média cumulativa de RUVB de 6,2 J/cm². Todos os nevos tiveram apenas a metade de sua superfície irradiada e, após uma semana, foram excisados. As alterações histológicas mais freqüentes foram encontradas nos LI dos NM submetidos a 4 DEMs, mostrando o efeito dose-dependente. Tais alterações foram: paraqueratose, espalhamento pagetóide e atipia melanocítica. Alterações IHQs mais freqüentes nos Lis dos NMs foram encontradas naqueles submetidos à irradiação única, independente do número de DEMs. Dentro os achados IHQs, houve maior expressão de HMB-45, PCNA, Ki-67 nos Lis. Estes resultados podem demonstrar também a importância da RUV no desenvolvimento das lesões melanocíticas benignas e do MC (24).

Tendo como base os estudos de Tronnier e utilizando o mesmo delineamento de *quasi-experimento*, Mariante e cols. realizaram um estudo das alterações clínicas, dermatoscópicas, histológicas e IHQs de NMs submetidos à RUVB. Foram avaliados 40 NMs submetidos a 2 DEMs (DEM média 45,9 mj/cm²) na metade das lesões. Uma semana após a irradiação, os nevos foram excisados e as alterações encontradas nas duas metades foram comparadas. Quanto à avaliação clínica, as alterações significativas encontradas nos LIs foram: aumento na intensidade da cor vermelha, diminuição na nitidez das bordas das lesões, presença de eritema, pigmentação e escamação perilesionais. Na dermatoscopia, houve diminuição da nitidez e da regularidade da rede pigmentar, bordas mais abruptas, pigmentação mais proeminente, aparecimento de eritema e aumento de vasos. Na histologia houve maior frequência de paraceratose, hiperplasia melanocítica e queratinocítica e aumento da relação núcleo/citoplasmática dos melanócitos. E, por último, na IHQ, houve uma maior expressão de HMB-45 e proteína S-100 nos LIs, porém a diferença foi maior para HMB-45 (126).

Nestes mesmos NMs irradiados por Mariante, Bakos e cols. avaliaram as expressões de metaloproteinases (MMP) -2 e -9 para estudar o comportamento destas gelatinases em NMs após irradiação com RUVB. Queratinócitos, melanócitos, fibroblastos e células endoteliais tiveram um aumento na expressão de MMP-2 no LI, principalmente os melanócitos epidérmicos. Houve aumento de expressão de MMP-9 em todos os tipos celulares, com exceção dos queratinócitos. Este estudo demonstrou que uma única aplicação de 2 DEMs de RUVB pode modificar a expressão de gelatinases *in vivo*, com exceção da MMP-9 em queratinócitos, até uma semana após a irradiação (22). As gelatinases são um grupo de enzimas proteolíticas que possuem envolvimento na degradação e remodelamento da matrix

extracelular e membranas basais em processos fisiológicos e patológicos (127). Participam no processo de invasão tumoral, apresentando aumento de expressão em MC (128). Em NM comuns, sua expressão é fraca ou ausente (129).

6.1.5.6 Nevos Recorrentes ou Traumatizados

Os nevos melanocíticos podem ser traumatizados de várias formas, como por exérese incompleta tipo *shaving*, eletrocoagulação, dermoabrasão, laser, luz intensa pulsada, punção, fricção, etc. Estes traumas podem ocorrer com vistas ao tratamento do próprio nevo, como também podem ocorrer durante o tratamento de outras condições dermatológicas em áreas que apresentam nevos melanocíticos concomitantes ou, ainda, acidentalmente.

Em relação à descrição das alterações histológicas secundárias ao trauma em NMs, poucos estudos foram realizados até o presente momento. Os estudos e relatos referem-se às alterações em NMs secundárias a exérese cirúrgica incompleta (*shaving*), os chamados nevos melanocíticos recorrentes (NMRs) (33, 35, 130).

Devido a sua morfologia irregular, os NMRs que ocorrem após *shaving*, com ou sem eletrocoagulação apresentam um potencial alarmante para dermatologistas e patologistas. A recolonização do epiderma e do derma por melanócitos pode resultar em hiperpigmentação irregular, o que pode induzir à realização de uma nova biópsia para descartar MC (33). Kornberg e Ackerman denominaram estas lesões de “pseudomelanoma” devido aos achados histológicos atípicos, como confluência e variação do tamanho de ninhos melanocíticos e presença de atipia melanocítica (34).

Em 1987, Park e cols revisaram os dados clínicos e histológicos de 175 casos de NMR e 99 biópsias dos nevos originais (NOs) que estavam ainda disponíveis, comparando com os dados clínicos de 300 pacientes randomizados que retiraram NMs não-recorrentes. Neste estudo, não foram realizadas comparações estatísticas. Em relação aos dados clínicos, as características mais importantes dos pacientes com NMR foram: história de excisão por shaving com ou sem eletrocoagulação, localizados principalmente no tronco, tempo de recorrência dentro de 6 meses (média 4,75), preponderância de mulheres, idade entre 20 a 30 anos, lesões pigmentadas pequenas (< 15 mm), não elevadas, com pigmentação irregular e confinada à área da cicatriz. Os tipos histológicos dos NOs foram: 62% compostos, 32% intradérmicos e 5% juncionais. Nestes, houve envolvimento anexial em 49%. Atipia melanocítica estava ausente ou era leve em 99% dos casos. Um caso apresentou atipia moderada. Figuras mitóticas não foram encontradas e espalhamento pagetóide leve ocorreu em apenas 2% dos casos. Inflamação, foliculite e fibrose estavam ausentes na maioria dos casos. Margens comprometidas (com células névicas) ocorreram em 94% e, nestes, 17% apresentavam disposição melanocítica lentiginosa. Displasia mínima no componente marginal dos NOs foi encontrada em 5%, com leve atipia nuclear e infiltrado linfocitário perivascular. Nos NMRs, proliferação melanocítica juncional foi encontrada em 100% dos casos. Nevos compostos com um padrão trizonal, ou seja, com três características que se repetiram (proliferação melanocítica lentiginosa, fibrose cicatricial dérmica e nevo dérmico residual) foram encontrados em 52% dos casos. Componente epidérmico dentro da fibrose cicatricial dérmica foi encontrado em 36%. Foram caracterizados como nevos juncionais 34% dos casos e como nevos intradérmico, 9%. Hiperplasia melanocítica acentuada ocorreu em 35% dos casos. Infiltrado linfocitário na derme

superficial foi encontrado em 78%, principalmente na área da fibrose cicatricial. Fibrose foi encontrada em 94% dos casos, aumentando de intensidade proporcionalmente ao tempo da biópsia prévia. Poucos casos, com tempo menor que 6 meses de biópsia prévia, tiveram fibrose dérmica quase inexistente. Figuras mitóticas raras foram vistas em 8%. Atipia melanocítica foi encontrada em 42% dos casos, sendo leve em 30% e, moderada, em 12%. Não houve casos de atipia acentuada. Espalhamento pagetóide leve ou ausente foi visto em 89% dos casos, moderado em 8% e acentuado em 3%. Este estudo mostrou uma maior atividade juncional nos NMRs, o que parece demonstrar a atividade de reparação do componente epidérmico do nevo através do componente dérmico remanescente. Os autores especulam que o mecanismo de recorrência dos nevos seja através de melanócitos remanescentes localizados nos ductos sudoríparos, nos folículos pilosos ou no epiderma periférico. Discutem que os NMRs com achados atípicos podem, em raras ocasiões, serem confundidos com MC de espalhamento superficial, displasia lentiginosa ou lentigo maligno, apresentando-se como lesões de significativa dificuldade diagnóstica e enfatizam a importância do exame comparativo à biópsia prévia da lesão. A ausência de atipia melanocítica acentuada, a proliferação melanocítica epidérmica confinada a região da fibrose cicatricial dérmica, a presença desta, e a história de exérese prévia de NM, tornam o diagnóstico de NMR mais provável (35).

Sexton e Sexton, em 1991, relataram os achados histopatológicos e IHQs de cinco NMRs que ocorreram após exérese de NMs do tipo *shaving*. Houve alterações histológicas atípicas, com atipia melanocítica, e também expressão proeminente de HMB-45 em todos os nevos. Os autores discutem que este achado imunohistoquímico torna o diagnóstico diferencial com MC ainda mais difícil. Comentam que

os achados imuno-histoquímicos do estudo mostram que as recorrências dos nevos são devidas, provavelmente, à proliferação de melanócitos remanescentes no epiderma e/ou nos anexos que se segue a exérese cirúrgica incompleta de um NM. Enfatizam também a importância do seguimento de NMRs e, em caso de dúvida diagnóstica, a revisão dos achados histológicos dos NOs (130).

Hoang e cols., uma década após, avaliaram através da histologia e IHQ os NMs originais e os recorrentes de 15 pacientes, com média de idade de 21 anos. A média de intervalo entre a biópsia do NO e a remoção do NMR foi de 24 meses e o seguimento dos pacientes após a remoção do NMR foi de até 5 anos, com média de 18 meses. Dos NOs, 6 eram compostos, 3 congênitos, 3 atípicos, 1 Spitz, 1 intradérmico e 1 intradérmico desmoplásico. Quanto aos achados histológicos, os NMR tiveram mais freqüentemente assimetria ($P=0,018$), melanofagia ($p=0,005$) e fibrose cicatricial dérmica ($p<0,0001$). Espalhamento pagetóide ocorreu em 2 lesões de ambos os grupos. Infiltrados linfocitários estavam presentes nos dois grupos. Citologicamente, os NMRs tiveram melanócitos com nucléolos mais proeminentes e células maiores ($p=0,009$ e $0,0003$, respectivamente). Atipia acentuada não foi observada nos dois grupos. Nos NMRs, as alterações atípicas foram restritas ao epiderma e derma imediatamente acima da cicatriz. Na IHQ, foram pesquisadas a expressão de proteína S-100, HMB-45, MART-1, tirosinase e Ki-67. Não houve diferença entre os dois grupos quanto à expressão de proteína S-100 e MART1. A tirosinase e o HMB-45 tiveram uma diminuição gradual na expressão em direção à base da lesão nos dois grupos e não houve diferença na expressão de Ki-67. Este estudo sugere que, em casos com dificuldade diagnóstica entre NMR e MC, um painel imuno-histoquímico incluindo HMB-45, tirosinase e Ki-67 deve ser realizado. A expressão de HMB-45 e de tirosinase geralmente é acentuada no componente

juncional e também no componente dérmico dos MC, diferentemente dos NMAs, NAs e nevo de Spitz, nos quais a expressão é menor no derma do que no componente juncional. Quanto à expressão de Ki-67, o estudo mostrou um baixo índice proliferativo tanto nos NMRs, como nos NOs, em ambos componentes, juncional e dérmico. Este achado pode auxiliar na diferenciação de NMR com MC, pois estes apresentam geralmente uma expressão mais alta deste marcador, tanto no componente juncional, quanto no dérmico (33).

Um estudo recente avaliou as características histológicas de NMs traumatizados não-cirurgicamente, nos quais a palavra “trauma” estava incluída na história clínica ou no diagnóstico diferencial de um banco de laudos anatomopatológicos. Para serem incluídas no estudo, as lesões precisavam conter pelo menos uma evidência histológica de trauma ou irritação, como: hiperqueratose com paraqueratose, melanina dentro da camada córnea e/ou úlcera. Foram estudados 92 nevos melanocíticos traumatizados (NMTs) de 92 pacientes, com média de idade de 38 anos. Setenta e oito por cento eram intradérmicos, 18%, compostos e 2%, juncionais. Os NMTs tiveram os seguintes achados histológicos, em ordem de frequência: paraqueratose (92%), acantose (70%), telangiectasias dérmicas (61%), ulceração (51%), inflamação dérmica (49%), fibrose dérmica (25%), melanina dentro da camada córnea (24%), tecido de granulação (24%) e apoptose melanocítica (3%). Espalhamento pagetóide foi observado em 20% dos casos limitado à área do trauma e, em 8%, fora da área do trauma. Figuras mitóticas foram observadas em 2% dos casos. Nestes casos, as mitoses eram de melanócitos dérmicos localizados subjacentes a área do trauma. Atipia melanocítica ocorreu em 2% dos casos, destes, 2 casos com atipia leve e 1, atipia moderada (Tabela 2). O espalhamento pagetóide foi mais comumente associado aos sinais de trauma no

epiderma. Achado semelhante aos estudos anteriores com NMRs, em que as características atípicas estavam limitadas às zonas de fibrose cicatricial dérmica. Os autores salientam que o espalhamento pagetóide, apesar de ser encontrado no MC, não é uma característica específica. As lesões melanocíticas benignas que apresentam esta característica devem ser separadas do MC baseando-se nas características celulares, no nível da atividade proliferativa, e no cenário clínico do paciente, incluindo idade e localização da lesão. Os autores discutem a importância do conhecimento das alterações histológicas dos NMTs não cirurgicamente e ressaltam que nenhum estudo avaliou ainda o tempo que estas alterações permanecem. O achado de atipia citológica acentuada, espalhamento pagetóide além da área traumatizada, e mitoses dérmicas não são comuns em NMT e devem ser vistos com cautela (131).

Tabela 2

Características Histológicas em 92 Nevos Melanocíticos Traumatizados.

Características Histológicas	Número de casos (%)
Úlcera	47 (51)
Acantose	64 (70)
Paraqueratose	85 (92)
Espalhamento pagetóide	
no sítio do trauma	18 (20)
fora do trauma	7 (8)
Fibrose	23 (25)
Telangiectasia	56 (61)
Granulação	22 (24)
Apoptose	3 (3)
Nucléolo	2 (2)
Tamanho nuclear	4 (4)
Tamanho celular	3 (3)
Alteração forma celular	1 (1)
Inflamação dérmica	45 (49)
Melanofagia	22 (24)
Figuras mitóticas	1 (1)
Atipia citológica	
Leve	2 (2)
Moderada	1 (1)

Adaptado de Selim, 2007

Na década de 70, Imagawa e cols. estudaram através fluorescência, o mecanismo de recorrência de pigmentação num agrupamento de NMs após dermoabrasão. Primeiramente, associada à regeneração epidérmica, células dendríticas produtoras de melanina dos folículos pilosos e ductos sudoríparos écrinos aparecem na camada basal e espinhosa da epiderme, criando uma atividade juncional na camada basal dos folículos pilosos e nas paredes dos ductos écrinos. Em seguida, estas células povoam o tecido cicatricial entre os anexos, provocando pigmentações visíveis clinicamente (132). Este estudo demonstra que a

repigmentação que aparece clinicamente em NMR parece ser originada principalmente dos anexos cutâneos.

Um recente estudo descreveu os aspectos clínicos e histológicos de 4 NMCs médios e grandes tratados por curetagem seguida por dermoabrasão com laser de CO₂ ou lixa motorizada. A idade dos pacientes variou entre um mês até 19 anos e houve dois casos de rápida repigmentação das lesões após o tratamento. Na avaliação histológica destes casos, células nevóides pigmentadas foram observadas no derma profundo ao longo dos folículos pilosos ou glândulas sebáceas. Nos outros 2 casos que não houve repigmentação após tratamento, este achado histológico estava ausente. Apesar de ser um estudo com um número pequeno de avaliações histológicas, os autores sugerem que, naqueles pacientes com NMC que apresentam células névicas pigmentadas no derma profundo, outros tratamentos devem ser propostos pelo risco de recidiva (133).

Nenhum estudo foi conduzido até a presente data para avaliar as alterações dermatoscópicas, histológicas ou imuno-histoquímicas após abrasão em nevos melanocíticos adquiridos.

6.2. Melanoma

O MC é a neoplasia maligna originada dos melanócitos (134)(Markovic, 2007). Tem sido o maior problema de saúde pública em vários países. Desde a década de 60, a sua incidência tem aumentado entre 3 a 8% por ano na maioria das populações de origem europeia, principalmente em homens com idade avançada. Apesar disto, a sobrevida dos pacientes com MC aumentou substancialmente, principalmente devido a sua detecção precoce (5).

Nos Estados Unidos (EUA), o MC é o quinto tipo de câncer mais freqüente nos homens e o sexto, nas mulheres (135). A taxa de mortalidade do MC neste país é de 2,7 por 100.000 pessoas/ ano (136).

Representa 4% dos cânceres cutâneos e 95% dos MCs ocorrem na pele. Podem ocorrer também nas mucosas, retina, trato gastrointestinal e genitourinário, leptomeninges e linfonodos (134). Afeta também jovens e pessoas de meia-idade. A incidência do MC aumenta linearmente após a idade de 15 anos até 50 anos (136). A distribuição das regiões mais comuns para desenvolvimento de MC é sexo-dependente: dorso em homens; braços e pernas em mulheres (137).

A população de cor branca possui um risco aproximadamente 10 vezes maior de desenvolver MC do que a população de cor preta, asiáticos e hispânicos. Fator relacionado principalmente à alta sensibilidade a pele branca à exposição solar (136).

A Austrália é o país com maior incidência de MC e, nesta, a região de Queensland tem a maior incidência mundial desta neoplasia. Este país tem adotado medidas para prevenção e diagnóstico precoce do MC, por isso também a incidência de MC *in situ* cresceu muito nos últimos anos (138). No Brasil, a incidência do MC também está aumentando (139). No sul, a população branca é maior e apresenta uma incidência relativamente alta de MC (9). Um estudo recente na cidade de Passo Fundo, no Rio Grande do Sul, mostrou uma taxa de mortalidade do MC de 2,16/100.000 por ano (140).

6.2.1. Classificação dos Melanomas

O MC é classificado em 4 subtipos maiores: melanoma de espalhamento superficial (MES), lentigo maligno / lentigo maligno melanoma (LM/LMM), melanoma nodular (MNO) e melanoma lentiginoso acral (MLA) (141). A maioria dos estudos

mostra que o MES é o subtipo mais comum, porém, nas pessoas de pele mais escura o MLA é o mais comum (141, 142). Os critérios para esta subdivisão foram formulados por Clark (143, 144).

6.2.2 Fatores de Risco Para Melanoma

Os fatores de risco para o MC são divididos em ambientais e individuais. Muitos fatores de risco têm sido hipoteticamente associados como responsáveis pelo aumento mundial na incidência de melanoma, porém o maior fator de risco detectado é a exposição à RUV (134).

6.2.2.1 Fatores de Risco Ambientais

A exposição à luz solar é o fator de risco ambiental mais importante para o desenvolvimento de MC. Muitos estudos realizados em vários países mostram que a exposição solar, indiretamente pesquisada através da história de queimaduras solares, parece ser o maior determinante de risco para o MC. Esta relação etiológica parece ser suportada pela maior incidência em populações brancas (12). Queimaduras solares durante toda a vida estão associadas ao aumento do risco de MC e, principalmente, 5 episódios de queimadura por década de vida (11). Muitas evidências do papel da RUV como fator de risco para MC são fornecidas por estudos com a população imigrante australiana, a qual tem mostrado que o risco de MC é diretamente proporcional ao tempo de permanência no país e inversamente, a idade de chegada (134). Pacientes com xeroderma pigmentoso, uma desordem genética caracterizada por mecanismo deficiente de reparo de DNA e uma conseqüente hipersensibilidade a RUV, apresentam um risco maior de desenvolver MC, principalmente em regiões fotoexpostas (145). Em estudo caso-controle recente

realizado no nosso meio, Bakos e cols. observaram que a história de queimaduras solares prévias foi o principal fator de risco no desenvolvimento de MC, com um *odds ratio* de 11,4 (IC 95% 2,6 – 50,5) (9). Uma meta-análise avaliou publicações prévias sobre a exposição solar e o risco do desenvolvimento do MC, revisando 52 estudos caso-controles e 5 coortes de 22 países. Este estudo concluiu que a exposição solar intermitente apresenta um RR de 1,61 para MC, enquanto que as queimaduras solares representam o maior fator de risco, com RR de 2,03 (146).

Outras fontes de emissão de RUV, como lâmpadas fluorescentes e câmeras de bronzamento artificial representam fatores de risco para MC, com *odds ratio* de 1,25, conforme uma meta-análise de 12 estudos caso-controle e uma coorte (147).

Exposição ocupacional à radiação ionizante, cloreto de vinil, bifenóis policlorados, e petroquímicos tem sido associados a um possível aumento no risco de MC, porém a associação não é consistente nos diferentes estudos. Uma recente meta-análise encontrou uma forte evidência de aumento de risco para trabalhadores que são expostos a petróleo e derivados (*odds ratio*, 1,4 a 8,0), impressões em papel (*odds ratio*, 1,23 a 8,7), e materiais elétricos e eletrônicos (*odds ratio*, 1,23 a 4,0), os quais podem estar associados à exposição às substâncias supracitadas (148).

O uso exógeno de estrogênio e progesterona tem sido associado com aumento do risco de MC devido à estimulação de proliferação melanocítica. Em um estudo, pacientes com câncer de mama apresentaram um risco levemente aumentado (*odds ratio*, 1,4) de desenvolver MC (149). Uma meta-análise mostrou que mulheres que tiveram filhos antes dos 20 anos e mais do que 5 filhos apresentaram um menor risco do que as mulheres primigestas com idade mais

avançada e baixa paridade (*odds ratio*, 0,33). Mais provavelmente hormônios femininos endógenos do que exógenos atuam como fator de risco (150).

6.2.2.2 Fatores de Risco Individuais

Os fatores de risco individuais para MC são: pele clara, olhos claros, cabelos ruivos ou louros, facilidade para sofrer queimaduras solares e dificuldade de bronzear, número de NMs em todo o tegumento, NAs e história familiar de MC.

6.2.2.2.1 Nevos Melanocíticos

Estudos retrospectivos de caso-controle têm encontrado uma relação direta entre número de NMs no corpo todo e o risco de desenvolver MC. O RR é aproximadamente 1,5 em pessoas com 11 a 25 NMs (comparado com 10 ou menos NMs) e parece duplicar a cada aumento de 25 NMs. (16, 19, 61, 146, 151-154). Um estudo caso-controle realizado no Brasil, mostrou que a presença de um grande número de NM também está associada ao aumento do risco para MC (*odds ratio*, 2,1) (9). A tabela 3, adaptada de Bakos e cols, mostra os fatores de risco para MC no nosso meio (9).

Tabela 3

Modelo de Regressão Logística com *Odds Ratios* Ajustadas (OR) para Melanoma Cutâneo.

Fator de Risco Potencial	Coefficiente	OR	95% CI
Olhos claros (azul/verde)	0,084	1,1	0,6 – 2,1
Cabelos claros (loiro/ruivo)	0,303	1,4	0,6 – 3,0
Fototipo I ou II	0,991	2,7	1,3 – 5,6
Presença de efélides	0,812	2,3	1,2 – 4,3
Número de nevos melanocíticos			
< 10		1,0	-
10 – 30	0,169	1,2	0,5 – 2,7
30+	0,755	2,1	0,7 – 6,3
Presença de nevos atípicos	0,982	2,7	1,0 – 7,0
Uso de filtro solar			
Nunca		1,0	-
<8	-0,832	0,4	0,2 – 1,0
8 – 15	-1,290	0,3	0,1 – 0,7
15+	-2,144	0,1	0,0 – 0,5
Uso de proteção física			
Nunca		1,0	-
Raramente	0,333	1,4	0,6 – 3,5
Ocasionalmente	0,422	1,5	0,7 – 3,4
Freqüentemente	-0,300	0,7	0,3 – 2,0
Sempre	-0,651	0,5	0,1 – 1,9
Episódios de queimaduras solares			
Nunca		1,0	-
<30	0,619	1,9	1,0 – 3,6
30+	2,432	11,4	2,6 – 50,5
Constante	-2,026	-	-

Adaptado de Bakos, 2002

Na Argentina, Loria e colaboradores, encontraram também um risco aumentado de MC para indivíduos com 20 ou mais NMs nos braços (155). NMs maiores do que 5 mm estão também associados com aumento no risco para MC,

principalmente os NMCs grandes (42, 61, 156) Os NAs também estão associados com aumento de risco de MC (153, 157, 158).

A noção de que os NMs podem ser lesões precursoras, nas quais os MCs se desenvolvem é suportada por evidências clínicas e histológicas (20). Clinicamente, MCs têm sido observados na localização de NMs anteriormente fotografados, podendo se apresentar também com uma mudança de coloração focal num NM previamente estável (159). Através da história do paciente, a porcentagem de MCs que são referidos como tendo iniciado num NM pré-existente varia de 18 a 85% (20). Histologicamente, evidência de um NM associado pode ser observada em MC que apresentam porções do nevo lateralmente ou abaixo do tumor (160). Estudos têm sido realizados para estimar a freqüência de associação de MCs com NMs (161-164). Apesar das evidências de ocorrência de MCs em NMs, em geral, somente em torno de um terço dos MCs tem sido associado histologicamente a NMs. Os estudos mostram que os MCs surgem na sua maioria *de novo* (20, 162). Alguns estudos avaliaram as diferenças nos fatores de risco para MCs associados aos NMs e MCs *de novo* (20, 58, 162, 165). Bevona e cols. analisaram 1606 pacientes com diagnóstico histológico de MC e encontraram NM em contigüidade em 26% dos MCs, sendo que destes, 43% eram NAs e 57%, NMs comuns. Os fatores que foram significativamente associados à NM em contigüidade com MC foram: idade menor, tipo MES e localização no tronco (20). Pardue e cols realizaram um estudo semelhante em 932 pacientes e identificaram NMs em contigüidade com MC em 36%. Também encontraram fatores associados como a idade menor e do tipo MES, mas também identificaram outros fatores, como: espessura menor, um número maior de NMs no tegumento e um menor número de indicadores de alta exposição solar cumulativa (162). Tsao e cols realizaram um estudo para estimar a taxa de

transformação de NMs em MC. O estudo encontrou uma taxa anual de transformação de 0,0005% ou menos para homens e mulheres com menos de 40 anos e de 0,003% para homens acima de 60 anos, concluindo que indivíduos jovens com incontáveis NMs e sem outros fatores de risco, a excisão sistemática de NMs aparentemente benignos é de limitado benefício (166).

6.2.2.2.2. Características Fenotípicas

Certas características fenotípicas, como cor dos olhos (azuis ou verdes), cor do cabelo (ruivo>loiro>castanho e preto), presença de sardas, sensibilidade ao sol, dificuldade de bronzear, têm sido associadas com aproximadamente o dobro de risco de desenvolver MC (158, 167-169). As características fenotípicas geralmente são somadas aos fatores ambientais para o aumento do risco. No Brasil, a cor da pele da população tende a ser mais clara em latitudes mais altas, assim como a incidência de MC tende a aumentar com o aumento da latitude. Esta tendência também é observada na Europa, onde países em latitude maior e com população com pele mais clara apresentam as mais altas incidências de MC. Na nossa população, as características fenotípicas consideradas como fatores de risco para MC foram confirmadas (Tabela 3) (9).

6.2.2.2.3 História Familiar

História familiar de MC é um fator de risco importante para desenvolvimento de MC. Indivíduos com história familiar de MC em parentes de primeiro grau apresentam um risco duas vezes maior de desenvolver MC. Este risco aumenta com a associação de outros fatores, como presença de NA e história de muitas queimaduras solares (134).

O melanoma familiar contribui com pelo menos 10% dos casos de MCs (170). Algumas famílias com tendência genética ao MC demonstram uma herança de padrão autossômico dominante, com múltiplos membros da família afetados em mais de uma geração. Podem estar associados também ao câncer pancreático ou astrocitoma. A mutação no CDKN2A (ou p16) é a anormalidade genética mais freqüente nestas famílias (171).

6.2.2.2.4. Outros Fatores

A imunossupressão (172), o alto padrão sócio-econômico (173), a história pessoal de MC (134), e o trauma são fatores considerados em alguns estudos.

6.2.2.2.4.1. Trauma

Apesar de não ser considerado um fator de risco, alguns estudos avaliaram o papel do trauma único ou repetido no desenvolvimento de MC.

Em 1913, Gaskill relatou pela primeira vez a associação de trauma mecânico crônico em NM que tiveram transformação maligna (174). Desde então, alguns autores têm levantado a hipótese do trauma como um cofator na patogênese do MC. Em 1965, Lea realizou um estudo caso-controle, comparando a história de ocorrência de vários tipos de trauma prévio, único ou crônico, ao desenvolvimento de MC ou de carcinoma basocelular, encontrando uma história significativamente maior de trauma nos pacientes com MC (38% versus 12%). O estudo relacionou o trauma prévio tanto aos MCs originados de NMs, quanto aos MCs *de novo* (175).

Ghadially, um ano após, num experimento controlado em modelos animais híbridos geneticamente predispostos ao MC (112 peixes do gênero *Xiphophorus*), estudou as alterações secundárias relacionadas ao trauma crônico (picadas com

agulha em uma mesma área uma vez por semana por 3 meses) e agudo (exérese cirúrgica de um pedaço de pele medindo 5mm x 1mm e exérese de porções de áreas hiperpigmentadas das nadadeiras). Os animais foram acompanhados por um período de 12 meses, não havendo diferença estatística no número de MCs encontrados, em relação ao grupo controle. Houve surgimento de 4 MCs nos peixes estudados, mas nenhum no sítio do trauma prévio (176).

Em 1972, corroborando os estudos de Lewis em negros africanos (177) e de Shah e Goldsmith em negros americanos (178), Bentley-Phillips e cols. não encontraram diferença na incidência de MC nos pés de 150 negros africanos submetidos ao trauma ocupacional crônico nos pés descalços quando comparados com 150 pessoas do mesmo grupo racial, porém com hábito de uso regular de calçados. Os autores concluíram que o trauma crônico não parece ser relevante para a ocorrência de MC (179). Muito embora, Banfield e cols. também não tenham encontrado associação entre trauma e MC ungueal em 105 casos avaliados (180), a ocorrência de MCs após um único trauma da pele ou em cicatriz de queimadura térmica tem sido relatada isoladamente (181-185).

Briggs, em 1984, questionou os estudos que encontraram relação entre trauma prévio e surgimento de MC, concluindo que, se o trauma, um evento comum em sítios acrais, é um cofator de MC, então a incidência de MCs subungueais deveria ser mais alta (186).

Kaskel e cols. não encontraram diferença estatística na história de trauma entre pacientes com MCs acrais ou de outros sítios. Neste estudo, não houve relato significativo de trauma crônico em indivíduos que tiveram MCs originados de NMCs ou NMAs. Nos pacientes que relataram MC relacionado ao trauma, a proporção de tumores autodiagnosticados foi maior. Os autores concluíram que um trauma único

provavelmente não seria a causa de um MC, porém poderia motivar a detecção desta neoplasia pelo paciente (174).

Existem três relatos de desenvolvimento de MC após tratamento de NMCs grandes com dermoabrasão. Nos dois primeiros relatos, os pacientes desenvolveram o tumor poucos meses após a dermoabrasão (187, 188). No último, Zutt e cols. publicaram um relato MC ocorrido 20 anos após o tratamento de um NMC grande com 2 sessões de dermoabrasão. Os autores concluem que, se a dermoabrasão for o procedimento de escolha para o tratamento destes nevos, os pacientes devem ser seguidos por um longo período após o tratamento, pois células névicas permanecem na profundidade da lesão (46). Não existem evidências suportando que a dermoabrasão no tratamento de NMCs e outros tratamentos com remoção incompleta dos NMs, como *shaving*, possam induzir à transformação maligna.

6.4 Dermatoscopia

Também conhecida como microscopia de superfície, a dermatoscopia é uma técnica que permite a visualização de estruturas dérmicas *in vivo*. A utilização de um fluido na interface entre a superfície cutânea e o dermatoscópio elimina a reflexão luminosa, permitindo a visualização de características resultantes da presença de melanina e hemoglobina nas diferentes camadas cutâneas (189). Ultimamente, dermatoscópios com luz polarizada, que não requerem o uso de fluídos, têm sido utilizados. (190). O aumento padrão produzido pela dermatoscopia é de 10 vezes, mas dermatoscópios digitais podem produzir imagens aumentadas em até 70 vezes (191).

A dermatoscopia possui alguns critérios para a sua interpretação, como cor (Tabela 4) e estruturas (Tabela 5) (190). Através destes critérios, as lesões melanocíticas podem ser diferenciadas quanto às diferentes características sugestivas de benignidade ou malignidade.

Tabela 4
Dermatoscopia – Cor e Localização de Melanina*

	Cor	Representação
1	Preto	Indica presença de melanina na camada espinhosa
2	Marrom claro ou escuro	Demonstra presença de melanina na junção dermo-epidérmica e camada córnea
3	Cinza-azulado	Revela melanina no derma papilar
4	Azul	Indica melanina no derma reticular
5	Branco	Aparece na presença de fibrose ou regressão de lesão, mas a coloração branca deve ser mais clara do que a cor da periferia da lesão
6	Vermelho	Representa a presença de hemoglobina dentro dos vasos

*Baseada no Consenso de Hamburgo
Adaptada de Campos do Carmo, 2008

Tabela 5
Estruturas Observadas pela Dermatoscopia

Estruturas observadas no exame dermatoscópico	Representação
1 Rede pigmentar	Revela melanina ao nível da junção dermo-epidérmica de lesões melanocíticas. É uma imagem tipo colméia, no qual as linhas correspondem à melanina e os espaços ao derma papilar, sem melanina, em um corte transversal do epiderma com cristas alongadas. Este critério define uma lesão pigmentada como melanocítica. Há duas exceções quando a presença de uma rede não indica uma lesão melanocítica: dermatofibroma e mamilo extranumerário.
2 Glóbulos	Este é outro critério para lesão melanocítica, e representa a presença de melanina agrupada, p. ex. dentro dos ninhos de células névicas. Estas estruturas redondas podem apresentar diferentes colorações, dependendo do grau de agregação de melanina.
3 Estrias	Este é o terceiro critério para uma lesão melanocítica, representando o crescimento radial de células contendo melanina. Ocorre geralmente na periferia da lesão. Sua presença, especialmente se assimétrica, sugere melanoma cutâneo. Presente em toda a periferia da lesão, em uma disposição simétrica, pode representar o padrão encontrado nos nevos de Spitz.
4 Pontos	Estruturas arredondadas com menos de 0,1 mm de diâmetro (menores do que os glóbulos). Pretos ou marrons, representam acúmulo de pigmento na camada córnea ou granulosa. Em lesões benignas são localizados no centro da lesão. Quando encontrados na periferia, eles representam uma lesão ativa e podem indicar uma lesão atípica ou melanoma. Múltiplos e com coloração cinza-azulada indicam melanófagos na derme; padrão semelhante a grãos de pimenta preta sugere melanoma.
5 Áreas sem estruturas	Áreas amorfas ou homogêneas, áreas sem redes, e áreas sombreadas de diferentes tons representando cristas epidérmicas pequenas ou pouco pigmentadas. Não são específicas de lesão melanocítica.
6 Áreas azul metálicas	Pigmentação azul homogênea com ausência de redes pigmentares ou glóbulos marrons ou pretos é característica de nevo azul. Áreas marrons podem estar presentes quando há uma atividade juncional.
7 Pseudo-cistos córneos	Áreas circulares amarelo-pálido são típicas de queratose seborréica, principalmente quando múltiplas. São acúmulos

		intra-epidérmicos de queratina.
8	Pseudo-abertura folicular	Abertura de comedões, orifícios de coloração clara ou escura. Caracterizam queratoses seborréicas, mas podem ocorrer também em nevos papilomatosos.
9	“Lagos” vermelho-azulados	Estruturas ovóides bem definidas que representam espaços vasculares aumentados ou dilatadas na derme papilar. São patognomônicos de hemangioma.
10	Estrutura tipo pétala	São discretas extensões de cor amarronzada a cinza-azulada, direcionadas à pele normal adjacente, como dedos, são ninhos de nódulos epiteliais pigmentados do carcinoma basocelular.
11	Pseudópodos	São extremidades de estrias radiais, observadas como projeções nodulares ou bulbares, são sugestivas de melanoma invasivo. São usualmente muito pigmentados.
12	Véu azul-acinzentado	Pigmentações azuis confluentes, opacas e irregulares com um filme esbranquiçado com aparência de um fundo de garrafa, revela a presença de ortoqueratose e agregação compacta de células pigmentadas na derme. Usualmente encontrada em lesões de melanoma invasivo.
13	Áreas despigmentadas	Áreas brancas, mais claras do que a pele normal podem indicar uma regressão histológica de lesão pigmentada e eventualmente fibrose em um melanoma invasivo.
14	Fissuras e criptas	Padrão de circunvoluções e sulcos, similar a superfície do córtex humano, são tipicamente observadas em queratoses seborréicas.
15	Padrão impressão digital	Encontrada em queratoses seborréicas planas e lentigos solares. São cordões finos, compactos, de coloração marrom-esbranquiçada.
16	Vascularização: diversos padrões são vistos com dermatoscopia	Eritema: presença de áreas difusas com coloração róseo-avermelhada. Não específica e freqüente em melanoma, mas também em algumas lesões irritadas. Telangiectasia: veias dilatadas e ramificadas. Freqüentemente na face, se em forma ramificada, sugestiva de carcinoma basocelular. Linhas e pontos vermelhos: padrão polimorfo ou irregular com pequenas veias paralelas e verticais. Encontrados em melanoma invasivo. Glóbulos vermelhos leitosos: ocorre em melanoma com volume melanocítico muito vascularizado. Veias em emaranhados uniformes: vistos em queratose seborréica. Veias em emaranhados irregulares: com padrão bizarro de vasos na superfície é sugestivo de melanoma.
17	Grandes ninhos ovais azul-acinzentados	Áreas arredondadas irregulares, maiores do que os glóbulos, confluentes ou não, mas não conectadas ao corpo do tumor pigmentado. Correspondem a massas epiteliais

- intradérmicas e são indicativas de carcinomas basocelulares pigmentados.
- 18 Áreas radiais Conversões radiais convergindo para o centro mais escuro similares aos raios de uma roda de bicicleta. São encontrados na periferia de carcinomas basocelulares.
- 19 Ulceração Ocorre precocemente na evolução do carcinoma basocelular e tardiamente em melanomas invasivos. Na ausência de rede pigmentar, sugestiva de carcinoma.
- 20 Estruturas encontradas na face Pseudo-rede: padrão reticular rugoso encontrado na face como resultado da ausência de cones epidérmicos. Em torno de apêndices cutâneos na face (espaços claros): abertura folicular e da glândula sudorípara. Estão presentes em lesões melanocíticas e queratoses seborréicas planas na face.
Abertura folicular assimétrica: pigmentações escuras com distribuição assimétrica em torno das aberturas foliculares. São células de melanoma que migraram para a parede folicular. Ocorre em lentigo maligno inicial.
Estruturas rombóides: evolução do lentigo maligno, verificado como uma pigmentação escura em torno dos folículos, produzindo uma pseudo-rede alargada na face. São altamente sugestivos de melanoma, do tipo lentigo maligno. Podem ser muito extensos, obliterando as aberturas foliculares e formando áreas escuras homogêneas.
- 21 Estruturas encontradas na região palmoplantar Nesta localização, a rede pigmentar tem um aspecto morfológico diferente do que em outros sítios anatômicos:
Em nevos benignos:
a. Padrão de sulcos paralelos: sulcos da superfície cutânea são pigmentados.
b. Padrão treliça: além de pigmentação, linhas atravessam os sulcos.
c. Padrão fibrilar: delicadas fibras cruzando os sulcos naturais da pele.
Nos melanomas:
a. Padrão de cristas paralelas: padrão inverso aos sulcos paralelos, onde as cristas são pigmentadas.
b. Padrão bizarro: uma combinação de alterações. Áreas vermelho-leitosas podem estar presentes.

Adaptado de Campos-do-Carmo, 2008

Existem modelos semiquantitativos (regra do ABCD, regra dos sete pontos, regra dos três pontos) e qualitativos (método de Menzies e análise do padrão)

desenvolvidos para o auxílio na diferenciação entre lesões benignas e malignas (192-195).

A sensibilidade da dermatoscopia varia entre 60 a 100%, dependendo, entre outros fatores, do nível de experiência do examinador e da dificuldade diagnóstica da lesão avaliada (76). Porém, estudos demonstram que a dermatoscopia tem maior acurácia diagnóstica do que o exame clínico de lesões melanocíticas (189, 196). Com o advento da dermatoscopia digital, novos algoritmos e programas foram desenvolvidos para a análise dermatoscópica computadorizada (57, 197, 198).

Considerando que 20 a 30% dos MCs estão associados histologicamente a um NMA ou NA, o seguimento dermatoscópico de lesões atípicas pode ser indicado e, qualquer mudança significativa, deve ser seguida de exérese para exame histológico (199).

Um relato de caso de um NM escoriado por coçadura apresentando um padrão estrelar à dermatoscopia foi publicado recentemente (200). Todavia, não existem estudos avaliando as alterações dermatoscópicas que ocorrem após a abrasão em NMs e o trauma não está descrito entre as causas de mudanças nos NMs através do seguimento dermatoscópico.

6.5. Marcadores Imuno-histoquímicos de Lesões

Melanocíticas (Proteína S-100, anticorpos HMB-45 e Ki-67)

A S-100 é uma proteína que foi primeiramente descoberta nas células gliais. Foi denominada assim devido a sua solubilidade em solução de sulfato de amônia 100% saturada. A proteína S100 é o marcador mais sensível de diferenciação melanocítica. Apresenta sensibilidade maior do que 95% em MC. Porém, apresenta

especificidade limitada, pois é expressa também por outros tipos celulares. Lesões melanocíticas benignas e malignas usualmente expressam este marcador (201, 202).

A glicoproteína pré-melanossômica citoplasmática gp100, detectada pelo anticorpo HMB-45, é um dos marcadores mais úteis no estudo de lesões melanocíticas (203). Este anticorpo é mais específico, porém menos sensível do que a proteína S-100 (204). O HMB-45 apresenta um padrão de expressão em lesões melanocíticas benignas conforme a “maturação” da lesão, corando melanócitos epidérmicos, melanócitos estimulados e melanócitos imaturos/fetais (205, 206). Na maioria dos NMs, o HMB-45 é expresso restrito a porção superior da lesão, enquanto que os MCs geralmente expressam positividade com um padrão irregular em toda a lesão, inclusive no derma profundo. Com exceção dos MCs *in situ*, que são corados apenas nos melanócitos pagetóides no epiderma (202). Não é específico para lesões melanocíticas, podendo ser expresso em outras neoplasias (207).

O anticorpo Ki-67 ou MIB1 é um marcador nuclear de proliferação celular muito útil na diferenciação entre lesões melanocíticas benignas e malignas (208). NMs e NAs expressam em geral positividade para este marcador em menos de 1% a 5% das células, geralmente dispostas na junção dermo-epidérmica ou no derma superficial. Diferentemente, MCs apresentam um padrão randômico de imunorreatividade, com média de células positivas entre 16,4 e 27%, particularmente na profundidade da lesão (209, 210).

7. OBJETIVOS

7.1. Geral:

- Descrever as alterações histológicas de nevos melanocíticos após trauma mecânico (dermoabrasão), 4 semanas após o trauma.

7.2. Específicos:

- Descrever as alterações qualitativas e quantitativas dermatoscópicas de nevos melanocíticos submetidos ao trauma mecânico (dermoabrasão), 4 semanas após o trauma;
- descrever os achados qualitativos e quantitativos histológicos de nevos melanocíticos submetidos ao trauma mecânico (dermoabrasão), 4 semanas após o trauma;
- descrever as alterações qualitativas e quantitativas imuno-histoquímicas de nevos melanocíticos submetidos ao trauma mecânico (dermoabrasão), 4 semanas após o trauma;
- comparar os achados dermatoscópicos das duas metades dos nevos melanocíticos antes e 4 semanas após o trauma;
- comparar as características dermatoscópicas digitais dos nevos melanocíticos antes e 4 semanas após o trauma;
- comparar os achados histopatológicas e imunohistoquímicas à parte não traumatizada do mesmo nevo.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Whiteman DC, Brown RM, Purdie DM, Hughes MC. Melanocytic nevi in very young children: the role of phenotype, sun exposure, and sun protection. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Jan;52(1):40-7.
2. Crowson A, Magro C, Mihm M. The Melanocytic proliferations. The nondysplastic acquired nevi: common acquired nevus and other benign acquired nevi: Wiley-Liss; 2001. p. 73-96.
3. Krengel S, Hauschild A, Schafer T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2006 Jul;155(1):1-8.
4. Barnhill R, Llewellyn K. Benign melanocytic neoplasms. In: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R, editors. *Dermatology: Mosby*; 2003. p. 1757-88.
5. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet.* 2005 Feb 19-25;365(9460):687-701.
6. Mackie R. Disorders of the Cutaneous Melanocyte. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Frifiths C, editors. *Rook's Textbook of Dermatology.* 7 ed: Blackwell 2004.
7. Nestle F, Kerl H. Melanoma. In: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R, editors. *Dermatology: Mosby*; 2003. p. 1789-6.
8. Miller AJ, Mihm MC, Jr. Melanoma. *N Engl J Med.* 2006 Jul 6;355(1):51-65.
9. Bakos L, Wagner M, Bakos RM, Leite CS, Sperhake CL, Dzekaniak KS, et al. Sunburn, sunscreens, and phenotypes: some risk factors for cutaneous melanoma in southern Brazil. *Int J Dermatol.* 2002 Sep;41(9):557-62.
10. Cho E, Rosner BA, Feskanich D, Colditz GA. Risk factors and individual probabilities of melanoma for whites. *J Clin Oncol.* 2005 Apr 20;23(12):2669-75.
11. Dennis LK, Vanbeek MJ, Beane Freeman LE, Smith BJ, Dawson DV, Coughlin JA. Sunburns and risk of cutaneous melanoma: does age matter? A comprehensive meta-analysis. *Ann Epidemiol.* 2008 Aug;18(8):614-27.
12. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer.* 1997 Oct 9;73(2):198-203.
13. Bataille V, Bishop JA, Sasieni P, Swerdlow AJ, Pinney E, Griffiths K, et al. Risk of cutaneous melanoma in relation to the numbers, types and sites of naevi: a case-control study. *Br J Cancer.* 1996 Jun;73(12):1605-11.
14. Carli P, Biggeri A, Giannotti B. Malignant melanoma in Italy: risks associated with common and clinically atypical melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol.* 1995 May;32(5 Pt 1):734-9.
15. Garbe C, Kruger S, Stadler R, Guggenmoos-Holzmann I, Orfanos CE. Markers and relative risk in a German population for developing malignant melanoma. *Int J Dermatol.* 1989 Oct;28(8):517-23.
16. Holly EA, Kelly JW, Shpall SN, Chiu SH. Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 1987 Sep;17(3):459-68.
17. Kanzler MH, Mraz-Gernhard S. Primary cutaneous malignant melanoma and its precursor lesions: diagnostic and therapeutic overview. *J Am Acad Dermatol.* 2001 Aug;45(2):260-76.
18. Swerdlow AJ, English J, MacKie RM, O'Doherty CJ, Hunter JA, Clark J, et al. Benign melanocytic naevi as a risk factor for malignant melanoma. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986 Jun 14;292(6535):1555-9.

19. Bauer J, Garbe C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. *Pigment Cell Res.* 2003 Jun;16(3):297-306.
20. Bevona C, Goggins W, Quinn T, Fullerton J, Tsao H. Cutaneous melanomas associated with nevi. *Arch Dermatol.* 2003 Dec;139(12):1620-4; discussion 4.
21. Wiecker TS, Luther H, Buettner P, Bauer J, Garbe C. Moderate sun exposure and nevus counts in parents are associated with development of melanocytic nevi in childhood: a risk factor study in 1,812 kindergarten children. *Cancer.* 2003 Feb 1;97(3):628-38.
22. Bakos RM, Bakos L, Edelweiss MI, Cartell A, Mariante JC, Masiero NC. Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinase-2 and -9 in melanocytic nevi is altered by ultraviolet B. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007 Dec;23(6):250-4.
23. Nguyen TD, Siskind V, Green L, Frost C, Green A. Ultraviolet radiation, melanocytic naevi and their dose-response relationship. *Br J Dermatol.* 1997 Jul;137(1):91-5.
24. Tronnier M, Rudolph P, Koser T, Raasch B, Brinckmann J. One single erythemagenic UV irradiation is more effective in increasing the proliferative activity of melanocytes in melanocytic naevi compared with fractionally applied high doses. *Br J Dermatol.* 1997 Oct;137(4):534-9.
25. Tronnier M, Smolle J, Wolff HH. Ultraviolet irradiation induces acute changes in melanocytic nevi. *J Invest Dermatol.* 1995 Apr;104(4):475-8.
26. Tronnier M, Wolff HH. UV-irradiated melanocytic nevi simulating melanoma in situ. *Am J Dermatopathol.* 1995 Feb;17(1):1-6.
27. Austin DF, Reynolds P. Investigation of an excess of melanoma among employees of the Lawrence Livermore National Laboratory. *Am J Epidemiol.* 1997 Mar 15;145(6):524-31.
28. Carpenter L, Higgins C, Douglas A, Fraser P, Beral V, Smith P. Combined analysis of mortality in three United Kingdom nuclear industry workforces, 1946-1988. *Radiat Res.* 1994 May;138(2):224-38.
29. Fear NT, Roman E, Carpenter LM, Newton R, Bull D. Cancer in electrical workers: an analysis of cancer registrations in England, 1981-87. *Br J Cancer.* 1996 Apr;73(7):935-9.
30. Holly EA, Cress RD, Ahn DK. Cutaneous melanoma in women. III. Reproductive factors and oral contraceptive use. *Am J Epidemiol.* 1995 May 15;141(10):943-50.
31. Loomis D, Browning SR, Schenck AP, Gregory E, Savitz DA. Cancer mortality among electric utility workers exposed to polychlorinated biphenyls. *Occup Environ Med.* 1997 Oct;54(10):720-8.
32. Nelemans PJ, Scholte R, Groenendal H, Kiemeneij LA, Rampen FH, Ruiter DJ, et al. Melanoma and occupation: results of a case-control study in The Netherlands. *Br J Ind Med.* 1993 Jul;50(7):642-6.
33. Hoang MP, Prieto VG, Burchette JL, Shea CR. Recurrent melanocytic nevus: a histologic and immunohistochemical evaluation. *J Cutan Pathol.* 2001 Sep;28(8):400-6.
34. Kornberg R, Ackerman AB. Pseudomelanoma: recurrent melanocytic nevus following partial surgical removal. *Arch Dermatol.* 1975 Dec;111(12):1588-90.
35. Park HK, Leonard DD, Arrington JH, 3rd, Lund HZ. Recurrent melanocytic nevi: clinical and histologic review of 175 cases. *J Am Acad Dermatol.* 1987 Aug;17(2 Pt 1):285-92.

36. Ingordo V, Gentile C, Iannazzone SS, Cusano F, Naldi L. Congenital melanocytic nevus: an epidemiologic study in Italy. *Dermatology*. 2007;214(3):227-30.
37. Gallus S, Naldi L. Distribution of congenital melanocytic naevi and congenital naevus-like naevi in a survey of 3406 Italian schoolchildren. *Br J Dermatol*. 2008 Aug;159(2):433-8.
38. Stefanaki C, Stefanaki K, Antoniou C, Argyrakos T, Stratigos A, Patereli A, et al. G1 cell cycle regulators in congenital melanocytic nevi. Comparison with acquired nevi and melanomas. *J Cutan Pathol*. 2008 Sep;35(9):799-808.
39. Kinsler VA, Chong WK, Aylett SE, Atherton DJ. Complications of congenital melanocytic naevi in children: analysis of 16 years' experience and clinical practice. *Br J Dermatol*. 2008 Sep;159(4):907-14.
40. Bechelli L, Curban G. Nevos. *Compêncio de Dermatologia*. São Paulo: Ateneu; 1963. p. 531-44.
41. Herron MD, Vanderhooft SL, Smock K, Zhou H, Leachman SA, Coffin C. Proliferative nodules in congenital melanocytic nevi: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis. *Am J Surg Pathol*. 2004 Aug;28(8):1017-25.
42. Tannous ZS, Mihm MC, Jr., Sober AJ, Duncan LM. Congenital melanocytic nevi: clinical and histopathologic features, risk of melanoma, and clinical management. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Feb;52(2):197-203.
43. Marghoob AA, Borrego JP, Halpern AC. Congenital melanocytic nevi: treatment modalities and management options. *Semin Cutan Med Surg*. 2007 Dec;26(4):231-40.
44. Rompel R, Moser M, Petres J. Dermabrasion of congenital nevocellular nevi: experience in 215 patients. *Dermatology*. 1997;194(3):261-7.
45. Dragieva G, Hafner J, Kunzi W, Dummer R, Meuli M, Stiefel D, et al. Malignant melanoma in a large congenital melanocytic nevus 9 years after dermabrasion in childhood. *Dermatology*. 2006;212(2):208-9.
46. Zutt M, Kretschmer L, Emmert S, Haenssle H, Neumann C, Bertsch HP. Multicentric malignant melanoma in a giant melanocytic congenital nevus 20 years after dermabrasion in adulthood. *Dermatol Surg*. 2003 Jan;29(1):99-101; discussion
47. Mackie R. Melanocytic naevi and Malignant Melanoma. In: Champion R, Burton J, Burns D, Breathnach S, editors. *Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of Dermatology*. 6 ed: Blackwell Science; 1998. p. 1717-52.
48. Carli P, Naldi L, Lovati S, La Vecchia C. The density of melanocytic nevi correlates with constitutional variables and history of sunburns: a prevalence study among Italian schoolchildren. *Int J Cancer*. 2002 Oct 1;101(4):375-9.
49. Darlington S, Siskind V, Green L, Green A. Longitudinal study of melanocytic nevi in adolescents. *J Am Acad Dermatol*. 2002 May;46(5):715-22.
50. Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control*. 2001 Jan;12(1):69-82.
51. Autier P, Severi G, Pedoux R, Cattaruzza MS, Boniol M, Grivegne A, et al. Number and size of nevi are influenced by different sun exposure components: implications for the etiology of cutaneous melanoma (Belgium, Germany, France, Italy). *Cancer Causes Control*. 2003 Jun;14(5):453-9.
52. Rodvall Y, Wahlgren CF, Ullen H, Wiklund K. Common melanocytic nevi in 7-year-old schoolchildren residing at different latitudes in Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007 Jan;16(1):122-7.

53. Gallagher RP, Rivers JK, Lee TK, Bajdik CD, McLean DI, Coldman AJ. Broad-spectrum sunscreen use and the development of new nevi in white children: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2000 Jun 14;283(22):2955-60.
54. Harrison SL, Buettner PG, MacLennan R. The North Queensland "Sun-Safe Clothing" study: design and baseline results of a randomized trial to determine the effectiveness of sun-protective clothing in preventing melanocytic nevi. *Am J Epidemiol*. 2005 Mar 15;161(6):536-45.
55. Harrison SL, MacLennan R, Buettner PG. Sun exposure and the incidence of melanocytic nevi in young Australian children. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Sep;17(9):2318-24.
56. Dos Santos Silva I, Higgins CD, Abramsky T, Swanwick MA, Frazer J, Whitaker LM, et al. Overseas Sun Exposure, Nevus Counts, and Premature Skin Aging in Young English Women: A Population-Based Survey. *J Invest Dermatol*. 2008 Jul 10.
57. Bauer J, Blum A, Strohacker U, Garbe C. Surveillance of patients at high risk for cutaneous malignant melanoma using digital dermoscopy. *Br J Dermatol*. 2005 Jan;152(1):87-92.
58. 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 Apr;40(4):549-57.
59. Gallagher RP, McLean DI. The epidemiology of acquired melanocytic nevi. A brief review. *Dermatol Clin*. 1995 Jul;13(3):595-603.
60. Harrison SL, MacKie RM, MacLennan R. Development of melanocytic nevi in the first three years of life. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Sep 6;92(17):1436-8.
61. Naldi L, Lorenzo Imberti G, Parazzini F, Gallus S, La Vecchia C. Pigmentary traits, modalities of sun reaction, history of sunburns, and melanocytic nevi as risk factors for cutaneous malignant melanoma in the Italian population: results of a collaborative case-control study. *Cancer*. 2000 Jun 15;88(12):2703-10.
62. Pope DJ, Sorahan T, Marsden JR, Ball PM, Grimley RP, Peck IM. Benign pigmented nevi in children. Prevalence and associated factors: the West Midlands, United Kingdom Mole Study. *Arch Dermatol*. 1992 Sep;128(9):1201-6.
63. Clark WH, Jr., Reimer RR, Greene M, Ainsworth AM, Mastrangelo MJ. Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. 'The B-K mole syndrome'. *Arch Dermatol*. 1978 May;114(5):732-8.
64. Greene MH, Clark WH, Jr., Tucker MA, Elder DE, Kraemer KH, Fraser MC, et al. Precursor naevi in cutaneous malignant melanoma: a proposed nomenclature. *Lancet*. 1980 Nov 8;2(8202):1024.
65. Shapiro M, Chren MM, Levy RM, Elder DE, LeBoit PE, Mihm MC, Jr., et al. Variability in nomenclature used for nevi with architectural disorder and cytologic atypia (microscopically dysplastic nevi) by dermatologists and dermatopathologists. *J Cutan Pathol*. 2004 Sep;31(8):523-30.
66. Ackerman AB. What naevus is dysplastic, a syndrome and the commonest precursor of malignant melanoma? A riddle and an answer. *Histopathology*. 1988 Sep;13(3):241-56.
67. Ackerman AB. "Dysplastic nevus" syndrome: does a survey make it real? *J Am Acad Dermatol*. 2003 Mar;48(3):461-3.
68. Tripp JM, Kopf AW, Marghoob AA, Bart RS. Management of dysplastic nevi: a survey of fellows of the American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2002 May;46(5):674-82.

69. Burrioni M, Sbano P, Cevenini G, Risulo M, Dell'eva G, Barbini P, et al. Dysplastic naevus vs. in situ melanoma: digital dermoscopy analysis. *Br J Dermatol.* 2005 Apr;152(4):679-84.
70. Akyol M, Atli AG, Ozcelik S, Cinar Z, Cig FA, Bircan H. Prevalence of common and atypical melanocytic nevi in Turkish children. *Eur J Dermatol.* 2008 Jul-Aug;18(4):422-6.
71. Arumi-Uria M. Dysplastic nevus: the eye of the hurricane. *J Cutan Pathol.* 2008 Nov;35 Suppl 2:16-9.
72. Valiukeviciene S, Miseviciene I, Gollnick H. The prevalence of common acquired melanocytic nevi and the relationship with skin type characteristics and sun exposure among children in Lithuania. *Arch Dermatol.* 2005 May;141(5):579-86.
73. Crutcher WA, Sagebiel RW. Prevalence of dysplastic naevi in a community practice. *Lancet.* 1984 Mar 31;1(8379):729.
74. Tucker MA, Fraser MC, Goldstein AM, Struewing JP, King MA, Crawford JT, et al. A natural history of melanomas and dysplastic nevi: an atlas of lesions in melanoma-prone families. *Cancer.* 2002 Jun 15;94(12):3192-209.
75. Meyer LJ, Piepkorn M, Goldgar DE, Lewis CM, Cannon-Albright LA, Zone JJ, et al. Interobserver concordance in discriminating clinical atypia of melanocytic nevi, and correlations with histologic atypia. *J Am Acad Dermatol.* 1996 Apr;34(4):618-25.
76. Skvara H, Teban L, Fiebiger M, Binder M, Kittler H. Limitations of dermoscopy in the recognition of melanoma. *Arch Dermatol.* 2005 Feb;141(2):155-60.
77. Slade J, Marghoob AA, Salopek TG, Rigel DS, Kopf AW, Bart RS. Atypical mole syndrome: risk factor for cutaneous malignant melanoma and implications for management. *J Am Acad Dermatol.* 1995 Mar;32(3):479-94.
78. Blessing K. Benign atypical naevi: diagnostic difficulties and continued controversy. *Histopathology.* 1999 Mar;34(3):189-98.
79. Rabkin MS. The limited specificity of histological examination in the diagnosis of dysplastic nevi. *J Cutan Pathol.* 2008 Nov;35 Suppl 2:20-3.
80. Shea CR, Vollmer RT, Prieto VG. Correlating architectural disorder and cytologic atypia in Clark (dysplastic) melanocytic nevi. *Hum Pathol.* 1999 May;30(5):500-5.
81. Barnhill RL, Roush GC, Duray PH. Correlation of histologic architectural and cytoplasmic features with nuclear atypia in atypical (dysplastic) nevocytic nevi. *Hum Pathol.* 1990 Jan;21(1):51-8.
82. Urso C, Bondi R. The histological spectrum of acquired nevi. An analysis of the intraepidermal melanocytic proliferation in common and dysplastic nevi. *Pathol Res Pract.* 1994 Jun;190(6):609-14.
83. Elder DE. Precursors to melanoma and their mimics: nevi of special sites. *Mod Pathol.* 2006 Feb;19 Suppl 2:S4-20.
84. Mooi WJ. The dysplastic naevus. *J Clin Pathol.* 1997 Sep;50(9):711-5.
85. Murphy GF, Mihm MC, Jr. Recognition and evaluation of cytological dysplasia in acquired melanocytic nevi. *Hum Pathol.* 1999 May;30(5):506-12.
86. Annessi G, Cattaruzza MS, Abeni D, Baliva G, Laurenza M, Macchini V, et al. Correlation between clinical atypia and histologic dysplasia in acquired melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol.* 2001 Jul;45(1):77-85.
87. Braun-Falco M, Hein R, Ring J, McNutt NS. Histopathological characteristics of small diameter melanocytic naevi. *J Clin Pathol.* 2003 Jun;56(6):459-64.
88. Urso C. Atypical histologic features in melanocytic nevi. *Am J Dermatopathol.* 2000 Oct;22(5):391-6.

89. Greene M, Clark W, Tucker M, Kraemer K, Elder D, Fraser M. The prospective diagnosis of malignant melanoma in a population at high risk: hereditary melanoma and the dysplastic nevus syndrome. *Ann Intern Med.* 1985;102:458-65.
90. Titus-Ernstoff L, Duray PH, Ernstoff MS, Barnhill RL, Horn PL, Kirkwood JM. Dysplastic nevi in association with multiple primary melanoma. *Cancer Res.* 1988 Feb 15;48(4):1016-8.
91. Kelly JW, Yeatman JM, Regalia C, Mason G, Henham AP. A high incidence of melanoma found in patients with multiple dysplastic naevi by photographic surveillance. *Med J Aust.* 1997 Aug 18;167(4):191-4.
92. Rivers JK, Kopf AW, Vinokur AF, Rigel DS, Friedman RJ, Heilman ER, et al. Clinical characteristics of malignant melanomas developing in persons with dysplastic nevi. *Cancer.* 1990 Mar 1;65(5):1232-6.
93. Crutcher WA. The dysplastic nevus and its clinical management. *Adv Dermatol.* 1988;3:187-203.
94. Sober AJ, Burstein JM. Precursors to skin cancer. *Cancer.* 1995 Jan 15;75(2 Suppl):645-50.
95. Greene MH. The genetics of hereditary melanoma and nevi. 1998 update. *Cancer.* 1999 Dec 1;86(11 Suppl):2464-77.
96. Braun RP, Kaya G, Masouye I, Krischer J, Saurat JH. Histopathologic correlation in dermoscopy: a micropunch technique. *Arch Dermatol.* 2003 Mar;139(3):349-51.
97. Blum A, Rassner G, Garbe C. Modified ABC-point list of dermoscopy: A simplified and highly accurate dermoscopic algorithm for the diagnosis of cutaneous melanocytic lesions. *J Am Acad Dermatol.* 2003 May;48(5):672-8.
98. Westerhoff K, McCarthy WH, Menzies SW. Increase in the sensitivity for melanoma diagnosis by primary care physicians using skin surface microscopy. *Br J Dermatol.* 2000 Nov;143(5):1016-20.
99. Morales-Callaghan AM, Castrodeza-Sanz J, Martinez-Garcia G, Peral-Martinez I, Miranda-Romero A. [Correlation between clinical, dermatoscopic, and histopathologic variables in atypical melanocytic nevi]. *Actas Dermosifiliogr.* 2008 Jun;99(5):380-9.
100. Fuller SR, Bowen GM, Tanner B, Florell SR, Grossman D. Digital dermoscopic monitoring of atypical nevi in patients at risk for melanoma. *Dermatol Surg.* 2007 Oct;33(10):1198-206; discussion 205-6.
101. Hosler GA, Moresi JM, Barrett TL. Nevi with site-related atypia: a review of melanocytic nevi with atypical histologic features based on anatomic site. *J Cutan Pathol.* 2008 Oct;35(10):889-98.
102. Saida T, Oguchi S, Miyazaki A. Dermoscopy for acral pigmented skin lesions. *Clin Dermatol.* 2002 May-Jun;20(3):279-85.
103. Boyd AS, Rapini RP. Acral melanocytic neoplasms: a histologic analysis of 158 lesions. *J Am Acad Dermatol.* 1994 Nov;31(5 Pt 1):740-5.
104. Ribe A. Melanocytic lesions of the genital area with attention given to atypical genital nevi. *J Cutan Pathol.* 2008 Nov;35 Suppl 2:24-7.
105. Clark WH, Jr., Hood AF, Tucker MA, Jampel RM. Atypical melanocytic nevi of the genital type with a discussion of reciprocal parenchymal-stromal interactions in the biology of neoplasia. *Hum Pathol.* 1998 Jan;29(1 Suppl 1):S1-24.
106. Gleason BC, Hirsch MS, Nucci MR, Schmidt BA, Zembowicz A, Mihm MC, Jr., et al. Atypical genital nevi. A clinicopathologic analysis of 56 cases. *Am J Surg Pathol.* 2008 Jan;32(1):51-7.

107. Rongioletti F, Urso C, Batolo D, Chimenti S, Fanti PA, Filotico R, et al. Melanocytic nevi of the breast: a histologic case-control study. *J Cutan Pathol*. 2004 Feb;31(2):137-40.
108. Rongioletti F, Ball RA, Marcus R, Barnhill RL. Histopathological features of flexural melanocytic nevi: a study of 40 cases. *J Cutan Pathol*. 2000 May;27(5):215-7.
109. Fernandez M, Raimer SS, Sanchez RL. Dysplastic nevi of the scalp and forehead in children. *Pediatr Dermatol*. 2001 Jan-Feb;18(1):5-8.
110. Fabrizi G, Pagliarello C, Parente P, Massi G. Atypical nevi of the scalp in adolescents. *J Cutan Pathol*. 2007 May;34(5):365-9.
111. Lazova R, Lester B, Glusac EJ, Handerson T, McNiff J. The characteristic histopathologic features of nevi on and around the ear. *J Cutan Pathol*. 2005 Jan;32(1):40-4.
112. Saad AG, Patel S, Mutasim DF. Melanocytic nevi of the auricular region: histologic characteristics and diagnostic difficulties. *Am J Dermatopathol*. 2005 Apr;27(2):111-5.
113. 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 Feb;18(2):197-204.
114. Haupt HM, Stern JB. Pagetoid melanocytosis. Histologic features in benign and malignant lesions. *Am J Surg Pathol*. 1995 Jul;19(7):792-7.
115. Busam KJ, Barnhill RL. Pagetoid Spitz nevus. Intraepidermal Spitz tumor with prominent pagetoid spread. *Am J Surg Pathol*. 1995 Sep;19(9):1061-7.
116. Spatz A, Calonje E, Handfield-Jones S, Barnhill RL. Spitz tumors in children: a grading system for risk stratification. *Arch Dermatol*. 1999 Mar;135(3):282-5.
117. Walsh N, Crotty K, Palmer A, McCarthy S. Spitz nevus versus spitzoid malignant melanoma: an evaluation of the current distinguishing histopathologic criteria. *Hum Pathol*. 1998 Oct;29(10):1105-12.
118. Reed RJ, Ichinose H, Clark WH, Jr., Mihm MC, Jr. Common and uncommon melanocytic nevi and borderline melanomas. *Semin Oncol*. 1975 Jun;2(2):119-47.
119. Herd RM, Hunter JA. Familial halo naevi. *Clin Exp Dermatol*. 1998 Mar;23(2):68-9.
120. Sotiriadis D, Lazaridou E, Patsatsi A, Kastanis A, Trigoni A, Devliotou-Panagiotidou D. Does halo nevus without halo exist? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006 Nov;20(10):1394-6.
121. Moretti S, Spallanzani A, Pinzi C, Prignano F, Fabbri P. Fibrosis in regressing melanoma versus nonfibrosis in halo nevus upon melanocyte disappearance: could it be related to a different cytokine microenvironment? *J Cutan Pathol*. 2007 Apr;34(4):301-8.
122. Hu Z, Liu JB, Ma SS, Yang S, Zhang XJ. Profile of childhood vitiligo in China: an analysis of 541 patients. *Pediatr Dermatol*. 2006 Mar-Apr;23(2):114-6.
123. Nickoloff BJ, Walton R, Pregerson-Rodan K, Jacobs AH, Cox AJ. Immunohistologic patterns of congenital nevocellular nevi. *Arch Dermatol*. 1986 Nov;122(11):1263-8.
124. Abel EA, Reid H, Wood C, Hu CH. PUVA-induced melanocytic atypia: is it confined to PUVA lentiginos? *J Am Acad Dermatol*. 1985 Nov;13(5 Pt 1):761-8.
125. Salisbury JR, Williams H, du Vivier AW. Tanning-bed lentiginos: ultrastructural and histopathologic features. *J Am Acad Dermatol*. 1989 Oct;21(4 Pt 1):689-93.

126. Mariante JC, Bakos L. Alterações clínicas, dermatoscópicas, histopatológicas e imunohistoquímicas de nevos melanocíticos irradiados com raios ultravioleta B. Porto Alegre: UFRGS; 2003.
127. Nagase H, Woessner JF, Jr. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem.* 1999 Jul 30;274(31):21491-4.
128. Hofmann UB, Westphal JR, Van Muijen GN, Ruitter DJ. Matrix metalloproteinases in human melanoma. *J Invest Dermatol.* 2000 Sep;115(3):337-44.
129. Simonetti O, Lucarini G, Brancorsini D, Nita P, Bernardini ML, Biagini G, et al. Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase 2, and matrix metalloproteinase 9 in cutaneous melanocytic lesions. *Cancer.* 2002 Nov 1;95(9):1963-70.
130. Sexton M, Sexton CW. Recurrent pigmented melanocytic nevus. A benign lesion, not to be mistaken for malignant melanoma. *Arch Pathol Lab Med.* 1991 Feb;115(2):122-6.
131. Selim MA, Vollmer RT, Herman CM, Pham TT, Turner JW. Melanocytic nevi with nonsurgical trauma: a histopathologic study. *Am J Dermatopathol.* 2007 Apr;29(2):134-6.
132. Imagawa I, Endo M, Morishima T. Mechanism of recurrence of pigmented nevi following dermabrasion. *Acta Derm Venereol.* 1976;56(5):353-9.
133. Kishi K, Matsuda N, Kubota Y, Katsube KI, Imanishi N, Nakajima T. Rapid, severe repigmentation of congenital melanocytic naevi after curettage and dermabrasion: histological features. *Br J Dermatol.* 2007 Jun;156(6):1251-7.
134. Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A, et al. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clin Proc.* 2007 Mar;82(3):364-80.
135. Ward EM, Thun MJ, Hannan LM, Jemal A. Interpreting cancer trends. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Sep;1076:29-53.
136. Ries LA, Wingo PA, Miller DS, Howe HL, Weir HK, Rosenberg HM, et al. The annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1997, with a special section on colorectal cancer. *Cancer.* 2000 May 15;88(10):2398-424.
137. Tsai T, Vu C, Henson DE. Cutaneous, ocular and visceral melanoma in African Americans and Caucasians. *Melanoma Res.* 2005 Jun;15(3):213-7.
138. Coory M, Baade P, Aitken J, Smithers M, McLeod GR, Ring I. Trends for in situ and invasive melanoma in Queensland, Australia, 1982-2002. *Cancer Causes Control.* 2006 Feb;17(1):21-7.
139. Rachou A, Curado M, Latorre M. Melanoma Cutâneo: Estudo de base populacional em Goiânia de 1988 a 2000. *An Bras Dermatol.* 2006;81(5):449.
140. Borges SZ, Bakos L, Cartell A, Wagner M, Agostini A, Lersch E. Distribution of clinical-pathological types of cutaneous melanomas and mortality rate in the region of Passo Fundo, RS, Brazil. *Int J Dermatol.* 2007 Jul;46(7):679-86.
141. Forman SB, Ferringer TC, Peckham SJ, Dalton SR, Sasaki GT, Libow LF, et al. Is superficial spreading melanoma still the most common form of malignant melanoma? *J Am Acad Dermatol.* 2008 Jun;58(6):1013-20.
142. Swan MC, Hudson DA. Malignant melanoma in South Africans of mixed ancestry: a retrospective analysis. *Melanoma Res.* 2003 Aug;13(4):415-9.
143. Clark WH, Jr., Elder DE, Van Horn M. The biologic forms of malignant melanoma. *Hum Pathol.* 1986 May;17(5):443-50.
144. Clark WH, Jr., From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res.* 1969 Mar;29(3):705-27.

145. Spatz A, Giglia-Mari G, Benhamou S, Sarasin A. Association between DNA repair-deficiency and high level of p53 mutations in melanoma of Xeroderma pigmentosum. *Cancer Res.* 2001 Mar 15;61(6):2480-6.
146. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer.* 2005 Sep;41(14):2040-59.
147. Gallagher RP, Spinelli JJ, Lee TK. Tanning beds, sunlamps, and risk of cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Mar;14(3):562-6.
148. Fortes C, de Vries E. Nonsolar occupational risk factors for cutaneous melanoma. *Int J Dermatol.* 2008 Apr;47(4):319-28.
149. Levi F, Te VC, Randimbison L, La Vecchia C. Cancer risk in women with previous breast cancer. *Ann Oncol.* 2003 Jan;14(1):71-3.
150. Karagas MR, Stukel TA, Dykes J, Miglionico J, Greene MA, Carey M, et al. A pooled analysis of 10 case-control studies of melanoma and oral contraceptive use. *Br J Cancer.* 2002 Apr 8;86(7):1085-92.
151. Augustsson A, Stierner U, Rosdahl I, Suurkula M. Common and dysplastic naevi as risk factors for cutaneous malignant melanoma in a Swedish population. *Acta Derm Venereol.* 1991;71(6):518-24.
152. Fagnoli MC, Piccolo D, Altobelli E, Formicone F, Chimenti S, Peris K. Constitutional and environmental risk factors for cutaneous melanoma in an Italian population. A case-control study. *Melanoma Res.* 2004 Apr;14(2):151-7.
153. Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S, et al. 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 May;102(5):700-5.
154. Landi MT, Baccarelli A, Calista D, Pesatori A, Fears T, Tucker MA, et al. Combined risk factors for melanoma in a Mediterranean population. *Br J Cancer.* 2001 Nov 2;85(9):1304-10.
155. Loria D, Matos E. Risk factors for cutaneous melanoma: a case-control study in Argentina. *Int J Dermatol.* 2001 Feb;40(2):108-14.
156. Watt AJ, Kotsis SV, Chung KC. Risk of melanoma arising in large congenital melanocytic nevi: a systematic review. *Plast Reconstr Surg.* 2004 Jun;113(7):1968-74.
157. Nijsten T, Leys C, Verbruggen K, Verlinden V, Drieghe J, Stas M, et al. Case-control study to identify melanoma risk factors in the Belgian population: the significance of clinical examination. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005 May;19(3):332-9.
158. Titus-Ernstoff L, Perry AE, Spencer SK, Gibson JJ, Cole BF, Ernstoff MS. Pigmentary characteristics and moles in relation to melanoma risk. *Int J Cancer.* 2005 Aug 10;116(1):144-9.
159. Elder DE, Clark WH, Jr., Elenitsas R, Guerry Dt, Halpern AC. The early and intermediate precursor lesions of tumor progression in the melanocytic system: common acquired nevi and atypical (dysplastic) nevi. *Semin Diagn Pathol.* 1993 Feb;10(1):18-35.
160. Stolz W, Schmoeckel C, Landthaler M, Braun-Falco O. Association of early malignant melanoma with nevocytic nevi. *Cancer.* 1989 Feb 1;63(3):550-5.
161. Massi D, Carli P, Franchi A, Santucci M. Naevus-associated melanomas: cause or chance? *Melanoma Res.* 1999 Feb;9(1):85-91.

162. Purdue MP, From L, Armstrong BK, Kricker A, Gallagher RP, McLaughlin JR, et al. Etiologic and other factors predicting nevus-associated cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Aug;14(8):2015-22.
163. Sagebiel RW. Melanocytic nevi in histologic association with primary cutaneous melanoma of superficial spreading and nodular types: effect of tumor thickness. *J Invest Dermatol.* 1993 Mar;100(3):322S-5S.
164. Skender-Kalnenas TM, English DR, Heenan PJ. Benign melanocytic lesions: risk markers or precursors of cutaneous melanoma? *J Am Acad Dermatol.* 1995 Dec;33(6):1000-7.
165. Masback A, Westerdahl J, Ingvar C, Olsson H, Jonsson N. Clinical and histopathological characteristics in relation to aetiological risk factors in cutaneous melanoma: a population-based study. *Melanoma Res.* 1999 Apr;9(2):189-97.
166. Tsao H, Bevona C, Goggins W, Quinn T. The transformation rate of moles (melanocytic nevi) into cutaneous melanoma: a population-based estimate. *Arch Dermatol.* 2003 Mar;139(3):282-8.
167. Holly EA, Aston DA, Cress RD, Ahn DK, Kristiansen JJ. Cutaneous melanoma in women. II. Phenotypic characteristics and other host-related factors. *Am J Epidemiol.* 1995 May 15;141(10):934-42.
168. Holly EA, Aston DA, Cress RD, Ahn DK, Kristiansen JJ. Cutaneous melanoma in women. I. Exposure to sunlight, ability to tan, and other risk factors related to ultraviolet light. *Am J Epidemiol.* 1995 May 15;141(10):923-33.
169. Naldi L, Altieri A, Imberti GL, Gallus S, Bosetti C, La Vecchia C. Sun exposure, phenotypic characteristics, and cutaneous malignant melanoma. An analysis according to different clinico-pathological variants and anatomic locations (Italy). *Cancer Causes Control.* 2005 Oct;16(8):893-9.
170. Meyer LJ, Zone JH. Genetics of cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol.* 1994 Nov;103(5 Suppl):112S-6S.
171. Ashton-Prolla P, Bakos L, Junqueira G, Jr., Giugliani R, Azevedo SJ, Hogg D. Clinical and molecular characterization of patients at risk for hereditary melanoma in southern Brazil. *J Invest Dermatol.* 2008 Feb;128(2):421-5.
172. Hollenbeak CS, Todd MM, Billingsley EM, Harper G, Dyer AM, Lengerich EJ. Increased incidence of melanoma in renal transplantation recipients. *Cancer.* 2005 Nov 1;104(9):1962-7.
173. Kirkpatrick CS, Lee JA, White E. Melanoma risk by age and socio-economic status. *Int J Cancer.* 1990 Jul 15;46(1):1-4.
174. Kaskel P, Kind P, Sander S, Peter RU, Krahn G. Trauma and melanoma formation: a true association? *Br J Dermatol.* 2000 Oct;143(4):749-53.
175. Lea AJ. Malignant melanoma of the skin: the relationship to trauma. *Ann R Coll Surg Engl.* 1965 Sep;37(3):169-76.
176. Ghadially FN. Trauma and melanoma production. *Nature.* 1966 Sep 10;211(5054):1199.
177. Lewis MG. Malignant melanoma in Uganda. (The relationship between pigmentation and malignant melanoma on the soles of the feet). *Br J Cancer.* 1967 Sep;21(3):483-95.
178. Shah JP, Goldsmith HS. Malignant melanoma in the North American Negro. *Surg Gynecol Obstet.* 1971 Sep;133(3):437-9.
179. Bentley-Phillips B, Bayles MA. Melanoma and trauma. A clinical study of Zulu feet under conditions of persistent and gross trauma. *S Afr Med J.* 1972 Apr 29;46(18):535-8.

180. Banfield CC, Redburn JC, Dawber RP. The incidence and prognosis of nail apparatus melanoma. A retrospective study of 105 patients in four English regions. *Br J Dermatol.* 1998 Aug;139(2):276-9.
181. Alconchel MD, Olivares C, Alvarez R. Squamous cell carcinoma, malignant melanoma and malignant fibrous histiocytoma arising in burn scars. *Br J Dermatol.* 1997 Nov;137(5):793-8.
182. Gellin GA, Epstein WL. Letter: Malignant melanoma from thermal burn scar. *Arch Dermatol.* 1975 Sep;111(9):1214-5.
183. Ikeda I, Kageshita T, Ono T. Multiple malignant melanoma and squamous-cell carcinoma in a burn scar. *Dermatology.* 1995;191(4):328-32.
184. Kluger N, Phan A, Debarbieux S, Balme B, Thomas L. Skin cancers arising in tattoos: coincidental or not? *Dermatology.* 2008;217(3):219-21.
185. Stilwell JH, Sclare G. Malignancy following a single injury to the skin. *Br J Plast Surg.* 1980 Jan;33(1):74-6.
186. Briggs JC. The role of trauma in the aetiology of malignant melanoma: a review article. *Br J Plast Surg.* 1984 Oct;37(4):514-6.
187. Hori Y, Nakayama J, Okamoto M, Nagae S, Taniguchi S, Takayama O, et al. Giant congenital nevus and malignant melanoma. *J Invest Dermatol.* 1989 May;92(5 Suppl):310S-4S.
188. Lawrence CM. Treatment options for giant congenital naevi. *Clin Exp Dermatol.* 2000 Jan;25(1):7-11.
189. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol.* 2008 Sep;159(3):669-76.
190. Campos-do-Carmo G, Ramos-e-Silva M. Dermoscopy: basic concepts. *Int J Dermatol.* 2008 Jul;47(7):712-9.
191. Paschoal FM. Early diagnosis of melanoma by surface microscopy (dermatoscopy). *Sao Paulo Med J.* 1996 Jul-Aug;114(4):1220-1.
192. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol.* 2003 May;48(5):679-93.
193. Menzies SW. Surface microscopy of pigmented skin tumours. *Australas J Dermatol.* 1997 Jun;38 Suppl 1:S40-3.
194. Nachbar F, Stolz W, Merkle T, Cagnetta AB, Vogt T, Landthaler M, et al. The ABCD rule of dermatoscopy. High prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. *J Am Acad Dermatol.* 1994 Apr;30(4):551-9.
195. Pehamberger H, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol.* 1987 Oct;17(4):571-83.
196. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol.* 2002 Mar;3(3):159-65.
197. Blum A, Luedtke H, Ellwanger U, Schwabe R, Rassner G, Garbe C. Digital image analysis for diagnosis of cutaneous melanoma. Development of a highly effective computer algorithm based on analysis of 837 melanocytic lesions. *Br J Dermatol.* 2004 Nov;151(5):1029-38.
198. Seidenari S, Pellacani G, Grana C. Pigment distribution in melanocytic lesion images: a digital parameter to be employed for computer-aided diagnosis. *Skin Res Technol.* 2005 Nov;11(4):236-41.
199. Argenziano G, Mordente I, Ferrara G, Sgambato A, Annese P, Zalaudek I. Dermoscopic monitoring of melanocytic skin lesions: clinical outcome and patient

- compliance vary according to follow-up protocols. *Br J Dermatol.* 2008 Aug;159(2):331-6.
200. Yoshida Y, Yamada N, Adachi K, Tanaka M, Yamamoto O. Traumatized recurrent melanocytic naevus with typical starburst pattern on dermoscopy. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(4):408-9.
201. Ohsie SJ, Sarantopoulos GP, Cochran AJ, Binder SW. Immunohistochemical characteristics of melanoma. *J Cutan Pathol.* 2008 May;35(5):433-44.
202. Prieto VG, Shea CR. Use of immunohistochemistry in melanocytic lesions. *J Cutan Pathol.* 2008 Nov;35 Suppl 2:1-10.
203. Yaziji H, Gown AM. Immunohistochemical markers of melanocytic tumors. *Int J Surg Pathol.* 2003 Jan;11(1):11-5.
204. Yu CH, Chen HH, Liu CM, Jeng YM, Wang JT, Wang YP, et al. HMB-45 may be a more sensitive maker than S-100 or Melan-A for immunohistochemical diagnosis of primary oral and nasal mucosal melanomas. *J Oral Pathol Med.* 2005 Oct;34(9):540-5.
205. Bacchi C, Benetti F, Pea M, Martignoni G, Gown A. HMB-45: a review. *Appl Immunohistochem.* 1996;4:73-9.
206. Smoller BR, McNutt NS, Hsu A. HMB-45 recognizes stimulated melanocytes. *J Cutan Pathol.* 1989 Apr;16(2):49-53.
207. Cummings TJ, Shea CR, Reed JA, Burchette JL, Prieto VG. Expression of the intermediate filament peripherin in extraskeletal myxoid chondrosarcoma. *J Cutan Pathol.* 2000 Mar;27(3):141-6.
208. Li LX, Crotty KA, McCarthy SW, Palmer AA, Kril JJ. A zonal comparison of MIB1-Ki67 immunoreactivity in benign and malignant melanocytic lesions. *Am J Dermatopathol.* 2000 Dec;22(6):489-95.
209. Rudolph P, Schubert C, Schubert B, Parwaresch R. Proliferation marker Ki-S5 as a diagnostic tool in melanocytic lesions. *J Am Acad Dermatol.* 1997 Aug;37(2 Pt 1):169-78.
210. Nasr MR, El-Zammar O. Comparison of pHH3, Ki-67, and survivin immunoreactivity in benign and malignant melanocytic lesions. *Am J Dermatopathol.* 2008 Apr;30(2):117-22.

9. Artigo I em Português

De acordo com as normas da revista: American Journal of Dermatopathology

Dermoabrasão em Nevos Melanocíticos Adquiridos: Estudo Histopatológico e Imuno-histoquímico

Taciana Dal`Forno,* Lucio Bakos,* André Cartell**

Departamento de *Dermatologia e **Patologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

Resumo:

Introdução: Os nevos melanocíticos adquiridos (NMAs) quando traumatizados podem apresentar características histológicas atípicas semelhantes às alterações que ocorrem após exposição à radiação ultravioleta (RUV). Estas persistem por até 3 semanas. Nenhum estudo avaliou até o presente momento as alterações que ocorrem após a dermoabrasão em NMAs.

Objetivo: Avaliar as alterações histopatológicas e imuno-histoquímicas que ocorrem em NMA, 4 semanas após a dermoabrasão.

Materiais e métodos: Este estudo avaliou 50 NMAs, de 15 pacientes, submetidos à dermoabrasão da metade da lesão, deixando a outra metade intacta, e comparou os achados histopatológicos e imuno-histoquímicos encontrados nos dois lados após 4 semanas do procedimento.

Resultados: Cinco NMAs eram de pacientes do sexo masculino e 45 do sexo feminino. A idade dos pacientes variou de 15 a 69 anos, com média de 38. Os nevos melanocíticos eram das seguintes regiões, por ordem de frequência: dorsal superior, membros superiores, dorsal inferior, torácica anterior, abdominal e cervical. Houve uma frequência maior de atipia melanocítica ($P=0,015$), aumento da relação núcleo/citoplasma dos melanócitos ($P=0,034$), infiltrado inflamatório ($P=0,007$) e neovascularização ($P=0,004$) no lado dermoabradido. Na avaliação imuno-

histoquímica, houve uma porcentagem significativamente maior de melanócitos imunorreativos neste lado para HMB-45 apenas no componente juncional ($P=0.001$) e para Ki-67, com índice baixo, no dérmico ($P=0,03$).

Conclusão: Quatro semanas após a dermoabrasão, houve persistência de características atípicas, como atipia celular e espalhamento pagetóide. Apesar de estas alterações poderem simular melanoma *in situ*, a associação com características histopatológicas de reparação tecidual (infiltrado inflamatório e neovascularização), em conjunto com achados imuno-histoquímicos não característicos de malignidade, favorece o diagnóstico de lesão benigna. Estas alterações atípicas permanecem por tempo maior do que após a RUV.

Palavras-chave: trauma, nevos melanocíticos, dermoabrasão

INTRODUÇÃO

Nevos melanocíticos benignos (NMBs) são fatores de risco importantes para o desenvolvimento de melanoma cutâneo (MC). O número total de NMBs no corpo todo é o fator de risco mais importante independente para o MC e o risco de desenvolver esta lesão aumenta linearmente com o aumento no número de NMBs. No exame histopatológico, os MCs associados a nevos melanocíticos tem sido reportados em 10% a mais de 50% dos casos(1, 2).

No exame de nevos melanocíticos, uma avaliação cuidadosa é realizada à procura de alterações associadas com progressão para MC e qualquer lesão suspeita deve ser removida cirurgicamente. Não é incomum que um NMB seja também removido por alterações secundárias à irritação ou trauma(3).

A radiação ultravioleta (RUV) tem sido identificada como o fator de risco mais importante no desenvolvimento de MC, especialmente com história prévia de exposição solar intensa e intermitente durante as primeiras décadas de vida (4). Tronnier e cols. demonstraram que uma única dose eritematosa mínima (DEM) de radiação ultravioleta (RUV) resulta numa cascata de alterações transitórias simuladoras de MC *in situ* (5). Estas alterações histopatológicas e imuno-histoquímicas resolvem-se completamente em 2 a 3 semanas (6, 7). Achados histopatológicos semelhantes podem ser vistos em NMB incompletamente excisados (*shaving*), que podem confundir os patologistas que examinam estas lesões (8-11).

Um estudo histopatológico e imuno-histoquímico detalhado de nevos melanocíticos adquiridos (NMAs) traumatizados cirurgicamente pela dermoabrasão ainda não foi publicado na literatura. Também ainda não é conhecido o tempo que as alterações secundárias ao trauma persistem. Este estudo mostra as principais alterações nos NMAs que ocorrem 4 semanas após a dermoabrasão. A dermoabrasão não é uma modalidade de tratamento de NMAs. Foi utilizada neste estudo como forma controlada de produção de trauma.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi realizado no Serviço de Dermatologia e Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Porto Alegre, Brasil), após aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa deste hospital. Menores de idade participaram do estudo com consentimento assinado pelo responsável legal.

Entre março e maio de 2005, 50 nevos melanocíticos benignos de 15 pacientes de ambos os sexos foram selecionados para o estudo. Todos os pacientes

foram encaminhados ao Serviço de Dermatologia por desejarem retirar os nevos. Lesões que mediam entre 4 a 15 mm foram incluídas na amostra. Lesões atípicas, com sangramento, localizadas na face, extremidades ou genitais, pacientes gestantes ou com história de exposição ao sol ou trauma nos nevos nos últimos 30 dias foram considerados critérios de exclusão.

Após consentimento por escrito, um questionário foi aplicado em todos os pacientes, com o registro de dados de anamnese e exame dermatológico (idade, sexo, cor, fototipo, história familiar de melanoma cutâneo, número total de nevos melanocíticos, número de nevos melanocíticos em estudo, tamanho e localização dos nevos melanocíticos).

Os menores diâmetros das lesões foram marcados com caneta de marcação cirúrgica. A dermoabrasão foi realizada atingindo até o nível do derma superficial, sempre na metade esquerda ou inferior de cada lesão, conforme o eixo do menor diâmetro, deixando a outra metade da lesão intacta.

A dermoabrasão foi realizada com um micromotor Dremel Minimate 750® (Dremel Racine, Wisconsin, USA), na velocidade de 10.000 rpm, com uma broca diamantada esterilizada de 3 mm de diâmetro. Após 4 semanas, as lesões foram excisadas cirurgicamente e o lado dermoabradido foi marcado com tinta nanquim. Após fixação em formalina aquosa a 10%, cortes longitudinais foram realizados para observar em conjunto o lado dermoabradido (LD) e não-dermoabradido (LnD). Os cortes foram examinados por um dermatopatologista experiente cegado em relação aos lados dermoabradidos.

Histopatologia

Cortes corados pelo método da hematoxilina e eosina foram avaliados, em ambos lados (LnD e LD) separadamente, para a presença ou ausência dos seguintes achados arquiteturais e citológicos: hiperplasia melanocítica, atipia melanocítica, atrofia epidérmica, hiperqueratose, hiperplasia de queratinócitos, hiperpigmentação basal, infiltrado inflamatório, fusão de cones interpapilares, fibroplasia lamelar, neovascularização e melanofagia.

Atipia melanocítica foi definida, conforme variações de parâmetros propostos por Shea e cols. (12) (presença de nucléolo, tamanho nuclear, diâmetro celular e forma nuclear), em leve, moderada e acentuada. O aumento da relação tamanho do núcleo/citoplasma dos melanócitos foi avaliado isoladamente.

Imuno-histoquímica

A imuno-histoquímica foi realizada através de corte do bloco de parafina em lâminas com organossilano, desparafinização em estufa a 60 graus por 12 horas, imersão em xilol, álcool e hidratação com água destilada, aplicação de tampão PBS pH 7,2 (Laborclin, Pinhais, Brasil), recuperação antigênica em micro-ondas com tampão citrato pH 6,0 por 21 minutos, imersão em água destilada e PBS por 5 minutos, bloqueio da peroxidase endógena com peróxido de hidrogênio a 5%, bloqueio das reações inespecíficas com leite em pó desnatado a 5%, aplicação dos anticorpos primários HMB-45 e Ki-67 (Dako, Hamburg, Germany; 1:50) ou proteína S-100 (Dako, Hamburg, Germany; 1:200) por 1 hora, aplicação dos anticorpos secundários (Dako, Hamburg, Germany) por 30 minutos, aplicação de streptavidina (Dako, Hamburg, Germany) por 30 minutos, revelação com o cromógeno DAB (Dako, Hamburg, Germany) e contracoloração com hematoxilina.

As porcentagens de imunoreatividade para HMB-45, Ki-67 e proteína S-100 dos melanócitos juncionais e dérmicos foram estimadas semi-quantitativamente pela microscopia óptica. A intensidade de imunorreatividade, em cada componente de cada lado (LnD e LD), foi avaliada utilizando uma escala de 5 pontos (0 representando ausência de expressão); 1+, 1 a 5% das células; 2+, 5 a 10% das células; 3+, 10 a 50% das células; 4+, mais de 50% das células), de acordo com Tronnier e cols (5).

Análise Estatística

Os resultados histopatológicos e imunohistoquímicos foram analisados usando o teste de Mc-Nemar comparando o LD com o LnD. O nível de significância foi determinado como sendo $P < 0,05$. Os dados foram analisados usando o programa SPSS versão 12.0.

RESULTADOS

Dos 50 nevos estudados, 5 foram de pacientes do sexo masculino e 45 de pacientes do sexo feminino. A idade dos pacientes variou de 15 a 69 anos, com média de 38. A maioria dos pacientes incluídos no estudo tinha menos de 35 anos. Quatro pacientes eram fototipo cutâneo I de Fitzpatrick, 5 fototipo II, 3 fototipo III e 3 fototipo IV. Dois pacientes tinham história familiar de MC. Cinco pacientes tinham um número total de NMB de até 10, 2 entre 10 e 20, 5 entre 20 e 50, e 3, mais de 50. Cada paciente teve entre 1 até 7 nevos estudados. Os nevos estavam localizados nas seguintes regiões: 33 na dorsal superior, 6 nos membros superiores, 4 na dorsal inferior, 2 na torácica anterior, 3 na abdominal e 2 na cervical. A média dos maiores

diâmetros das lesões foi 6,6 mm. Quarenta nevos foram diagnosticados como intradérmicos (80%) e 10, compostos (20%).

Resultados Histopatológicos

Os resultados da histologia do LD e do LnD dos nevos estão sumarizados na tabela 2.1.

De todos os parâmetros histopatológicos avaliados, houve uma maior frequência no LD de: atipia melanocítica ($P=0,015$), relação aumentada núcleo/citoplasma dos melanócitos ($P=0,034$), infiltrado inflamatório ($P=0,007$) e neovascularização ($P=0.004$). (Figura 1.1, 1.2, 1.3 e 1.4)

Atipia melanocítica no LD foi vista em 19 (38%) nevos. Doze destes tiveram atipia leve e 7, moderada (Figura 1.5). Atipia acentuada não foi observada. Espalhamento pagetóide dos melanócitos na epiderme foi observado no LD em 3 (6%) dos casos (Figura 1.6 e 1.7). Uma figura mitótica foi vista num melanócito juncional de um nevo e um melanócito multinucleado juncional foi visto em outro (Figura 1.8), ambos nos LDs.

Resultados Imuno-histoquímicos

Os resultados da expressão da imunorreatividade para HMB-45, Ki-67 e proteína S-100 nos melanócitos de cada lado dos nevos avaliados estão sumarizadas na tabela 2.2.

O anticorpo anti-proteína S-100 reagiu com quase todas as células melanocíticas em ambos os lados, não havendo diferença estatística (Figura 1.9). No LD houve uma maior porcentagem de melanócitos imunorreativos para HMB-45 no componente juncional ($P=0.001$), sendo a positividade de mais de 50% das

células em 4 LD (Figura 1.10 e 1.11). Houve uma imunorreatividade para Ki-67 de até 10% no componente juncional de ambos os lados, não ocorrendo diferença estatística. No componente dérmico, houve até 5% de imunorreatividade em ambos os lados para Ki-67, ocorrendo uma maior porcentagem de melanócitos imunorreativos no LD ($P=0.03$) (Figura 1.12).

DISCUSSÃO

Os NMAs tipicamente aparecem após os 6 a 12 meses de idade. Estes nevos melanocíticos geralmente crescem e aumentam em número na infância e puberdade e podem continuar a aumentar em número durante a terceira e quarta décadas. Então, em geral, desaparecem lentamente com o avançar da idade. Os NMAs são uma das lesões mais freqüentes em humanos, sendo que 55% dos adultos tem entre 10 e 45 nevos maiores do que 2 mm de diâmetro (13).

Os fatores de risco para MC têm sido estudados em vários países do mundo. A maioria destes estudos estabeleceu que o fator de risco individual mais importante para MC é o número de NMBs (14-18). No sul do Brasil, região onde foi realizado o presente estudo, a população branca é maior e apresenta uma incidência relativamente alta de MC (19). Nesta, a presença de um grande número de NMBs também está associada ao aumento do risco para MC (*odds ratio* ajustada = 2,1) (20).

Freqüentemente, os NMBs são excisados cirurgicamente quando apresentam alterações na aparência clínica. Tais lesões são removidas para a avaliação de transformação maligna. Esta conduta é sempre recomendada porque uma porcentagem dos nevos pode evoluir para MC (3).

Um cenário comum é um paciente encaminhado ao dermatologista para excisão de uma lesão pigmentada que mudou algumas características após queimadura solar ou trauma. Enquanto a lesão pode de fato ser um NMB, um diagnóstico subsequente de nevo atípico ou melanoma *in situ* pode ser feito, levando a uma cadeia de eventos com conseqüências importantes durante a vida do paciente (11). Por isso, a determinação das alterações causadas pela RUV e pelo trauma nos NMBs e o correto diagnóstico inicial são muito importantes.

Este estudo encontrou uma freqüência significativamente maior de características atípicas no LD, 4 semanas após o trauma, inclusive em 6% dos casos observou-se alterações simuladoras de MC *in situ*, como o espalhamento pagetóide. Porém, o espalhamento pagetóide não é uma alteração específica de células melanocíticas malignas, pois pode ocorrer em nevos de Spitz, congênitos, acrais, genitais, flexurais e recorrentes (3, 21-23). Todavia, o achado de espalhamento pagetóide em lesões benignas geralmente não está associado à atipia melanocítica (22), o que pode dificultar ainda mais o correto diagnóstico pelo dermatopatologista em NMB traumatizados.

Para o diagnóstico de NMBs traumatizado, o achado de atipia e outras características de MC *in situ* devem ser contrabalançados pela presença de alterações características de processo reparativo cicatricial pós-trauma. Assim como nos nevos melanocíticos recorrentes, os achados atípicos são geralmente restritos a área de fibrose dérmica cicatricial (9, 10). No presente estudo, a diferença significativa de infiltrado inflamatório e neovascularização nos LDs demonstram características histopatológicas típicas do processo de reparação tecidual após a dermoabrasão. Apesar de o infiltrado inflamatório ser uma das características histopatológicas do MC invasivo, este achado geralmente não está associado ao MC

in situ (24, 25). Portanto, a ocorrência de atipias e de alterações características de processo de cicatrização de ferimentos (26-29) podem ser encontradas em NMAs recentemente traumatizados.

Neste estudo, a imunorreatividade para HMB-45 demonstrou um decréscimo no número de células reativas em direção à base da lesão, como encontrado por Hoang e cols.(9), ao comparar as diferenças histopatológicas e imuno-histoquímicas entre nevo melanocítico original e recorrente. Diferentemente, a reatividade para HMB-45 geralmente é intensa nos componentes juncionais e dérmicos nos MCs (9). Tais autores não encontraram diferença estatística entre nevos melanocíticos originais e recorrentes quanto aos marcadores HMB-45 e Ki-67. Porém, no presente estudo, houve uma maior imunorreatividade do HMB-45 no componente juncional e do Ki-67 no componente dérmico do LD. Esta diferença entre os estudos talvez possa ser explicada pelo curto período de tempo da avaliação após o trauma, demonstrando as características proliferativas reparadoras do LD.

Um estudo recente em 66 lesões melanocíticas demonstrou que o índice de positividade nuclear para Ki-67 foi menor do que 5% nas lesões benignas, ocorrendo positividade mais próxima ao componente juncional e em média 27% nos MCs (30). O presente estudo encontrou até 10% de positividade para Ki-67 nos melanócitos juncionais em número pouco significativo das lesões estudadas (2 no LD e em 1 no LnD), não havendo diferença estatística entre os lados. No componente dérmico houve um número significativamente maior de positividade para este marcador no LD, mas com índice inferior a 5% dos melanócitos, resultados que favorecem o diagnóstico de lesão benigna. A ocorrência de uma frequência significativamente maior de positividade para Ki-67 na derme do LD pode demonstrar a atividade de recuperação do nevo melanocítico pela proliferação benigna de melanócitos com

objetivo de regeneração. Portanto, apenas a positividade para Ki-67 em nevos melanocíticos traumatizados não deve ser interpretada como marcador de malignidade, devendo ser considerada a quantificação em porcentual.

Tem-se sugerido que as alterações microscópicas vistas nos nevos melanocíticos traumatizados são um resultado do aumento da atividade metabólica (31), o que pode também explicar o aumento nos marcadores de síntese glicoproteica (HMB-45) e de proliferação melanocítica (ki-67) neste estudo.

As consequências de doses eritemogênicas agudas de RUV nos nevos melanocíticos persistem por 2-3 semanas (6, 7), mas o tempo de duração das alterações provocadas pelo trauma ainda não foram estabelecidos na literatura. Este estudo demonstrou que as atipias e imunorreatividade para marcadores de proliferação melanocítica são significativos 4 semanas após o trauma de NMBs, porém não se sabe quanto tempo estas alterações ainda poderão persistir, havendo necessidade de estudos adicionais.

Na área da Dermatopatologia, as limitações diagnósticas subjetivas e objetivas são pronunciadas. Num estudo em 95 lesões cutâneas pigmentadas, Cook e cols. relataram uma pobre concordância entre dermatopatologistas em distinguir MC *in situ* de displasia severa no componente juncional de uma proliferação melanocítica (32). Os resultados histopatológicos do presente estudo podem corroborar o risco de diagnóstico errôneo de nevo melanocítico atípico ou MC *in situ* em NMAs que sofreram abrasão há pelo menos 4 semanas. O estudo imuno-histoquímico nesta situação é importante para auxiliar no diagnóstico diferencial.

Em resumo, os resultados evidenciaram uma maior frequência de atipia melanocítica na parte dermoabradida dos NMAs. Este achado pode simular MC *in situ*. Porém, o reconhecimento de alterações características de reparação tecidual,

como a presença de fibrose cicatricial (9, 10), infiltrado inflamatório, neovascularização, o encontro de imunorreatividade significativa para HMB-45 apenas no componente juncional dos nevos melanocíticos e o baixo índice de positividade para Ki-67 no componente dérmico favorecem o diagnóstico de lesão benigna.

Os achados deste estudo sugerem que tempos maiores do que 4 semanas após o trauma devam ser considerados para a remoção cirúrgica de nevos melanocíticos recentemente traumatizados, com o objetivo de aprimorar o diagnóstico diferencial com nevo melanocítico atípico ou melanoma cutâneo *in situ*. Mais estudos são necessários para determinar o tempo de permanência destas alterações.

Tabelas:

Tabela 2. 1

Características histológicas nos 50 nevos melanocíticos estudados.

Características Histológicas	Número de Casos dos Lados Dermoabradidos (%)	Número de Casos dos Lados Não-Dermoabradidos (%)	Valor P
Hiperplasia melanocítica	48 (96%)	49 (98%)	1,000
Aumento da relação núcleo/citoplasmática dos melanócitos	29 (58%)	24 (48%)	0,034
Atipia melanocítica	19 (38%)	9 (18%)	0,015
Leve	12 (24%)	7 (14%)	
Moderada	7 (14%)	2(4%)	
Atrofia epidérmica	1 (2%)	0 (0%)	1,000
Hiperqueratose	50 (100%)	46 (92%)	1,000
Hiperplasia de queratinócitos	49 (98%)	49 (98%)	1,000
Hiperpigmentação basilar	44 (88%)	45 (90%)	1,000
Infiltrado inflamatório	26 (52%)	13 (26%)	0,007
Fusão de cones	27 (54%)	22 (44%)	0,180
Fibroplasia lamelar	2 (4%)	3 (6%)	1,000
Neovascularização	23 (46%)	9 (18%)	0,004
Melanofagia	42 (84%)	36 (72%)	0,210

Tabela 2. 2

Comparação da expressão de HMB-45, S-100 e Ki-67 nos lados não-dermabradidos e dermabradidos dos 50 nevos.

Anticorpo	Tipo celular	Lado	n	Taxa de Expressão (%)					Escore Médio	P
				0	1	2	3	4		
HMB-45	Melanócitos juncionais	n-D	50	44	30	18	8	0	0,90	0.001
		D	50	20	30	18	24	8	1,70	
	Melanócitos dérmicos	n-D	50	96	4	0	0	0	0,04	0.250
		D	50	92	8	0	0	0	0,08	
S- 100	Melanócitos juncionais	n-D	50	0	8	10	24	58	3,32	0.785
		D	50	0	8	10	18	64	3,38	
	Melanócitos dérmicos	n-D	50	0	0	0	4	96	3,96	0.500
		D	50	0	0	0	8	92	3,92	
Ki-67	Melanócitos juncionais	n-D	50	96	2	2	0	0	0,06	0,284
		D	50	88	10	2	0	0	0,14	
	Melanocitos dérmicos	n-D	50	98	2	0	0	0	0,02	0.031
		D	50	86	14	0	0	0	0,14	

n-D = lado não-dermabradido

D = lado dermabradido

Figuras:



Figura1. 1

Atipia melanocítica com hiperplasia lentiginosa e formação de pontes paralelas no lado dermoabradido (HE 100x).

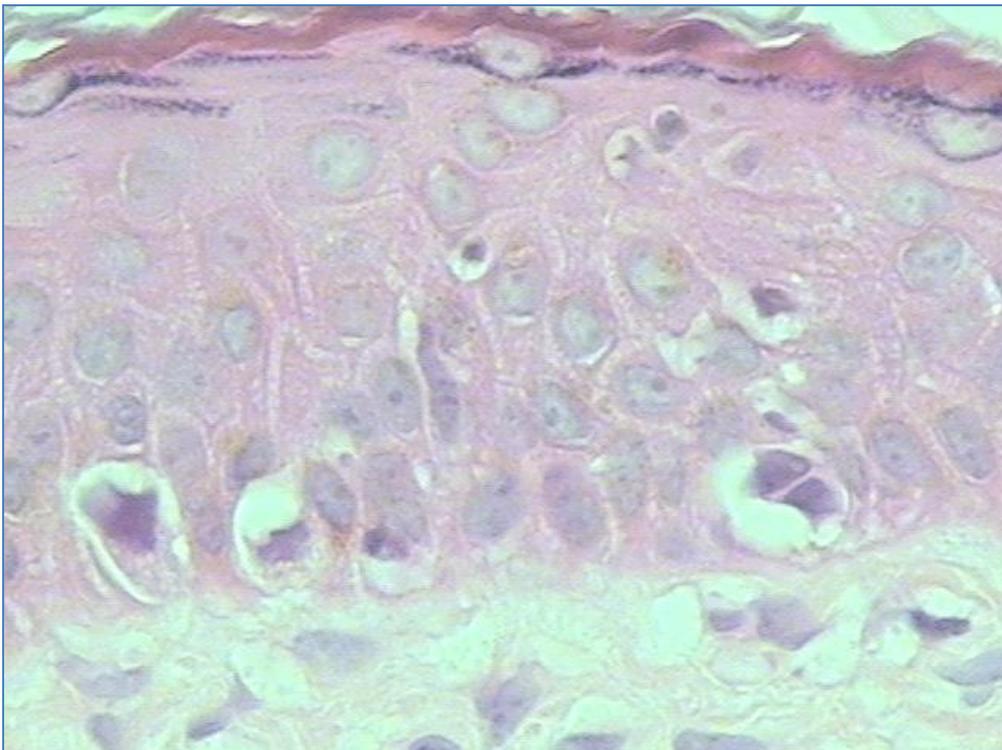


Figura1. 2

Aumento da relação núcleo-citoplasmática em melanócitos juncionais no lado dermoabradido (HE 400x).

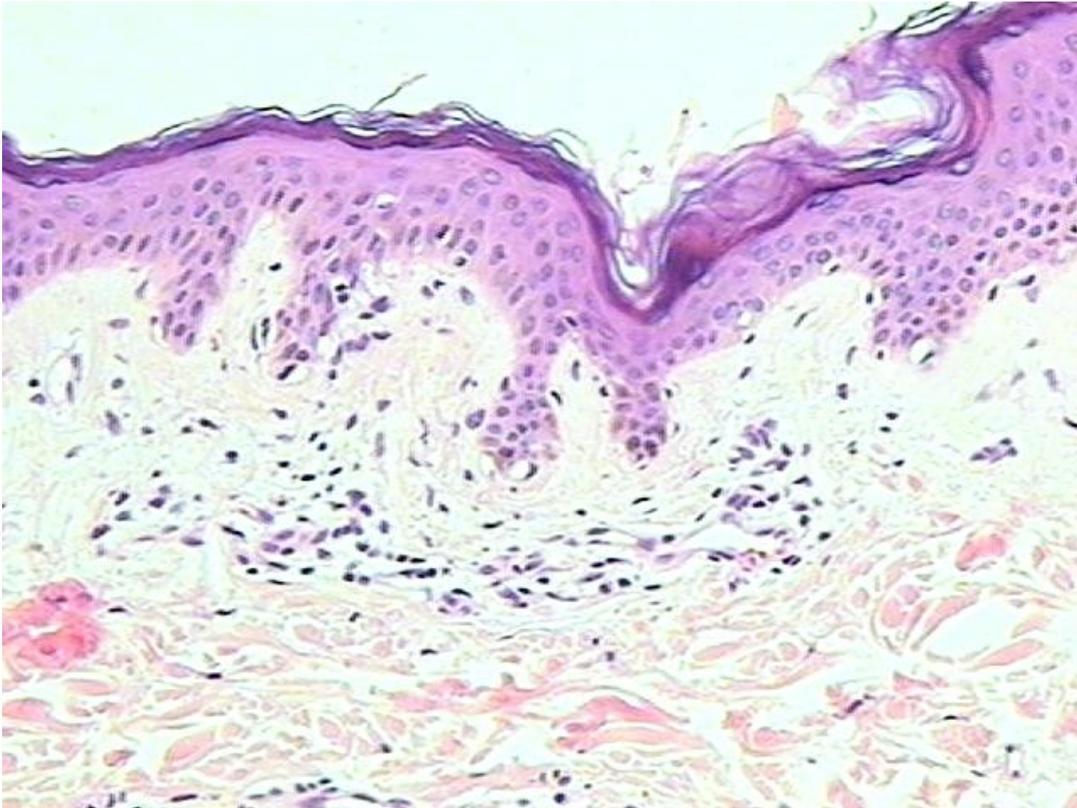


Figura1. 3
Infiltrado linfocitário perivascular superficial no lado dermoabradido (HE 100X).

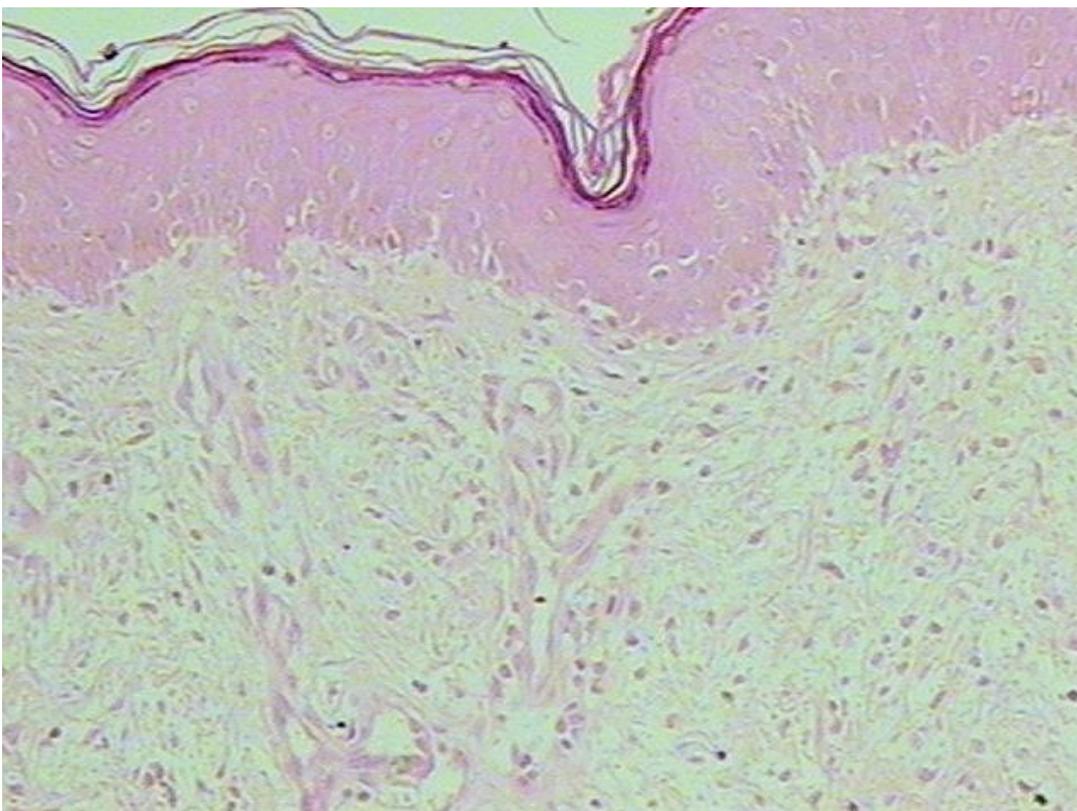


Figura1. 4
Neoformação vascular superficial no lado dermoabradido (HE 100x).

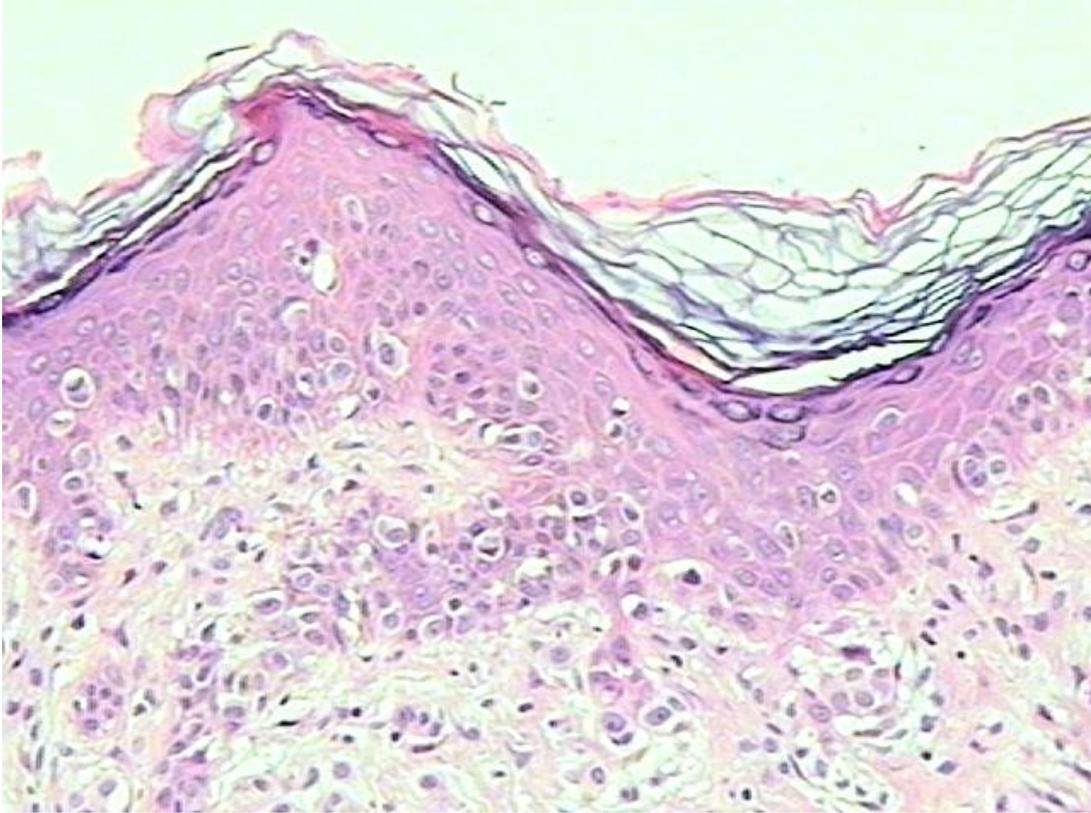


Figura1. 5
Atipia moderada em melanócitos juncionais no lado dermoabradido (HE 100x).

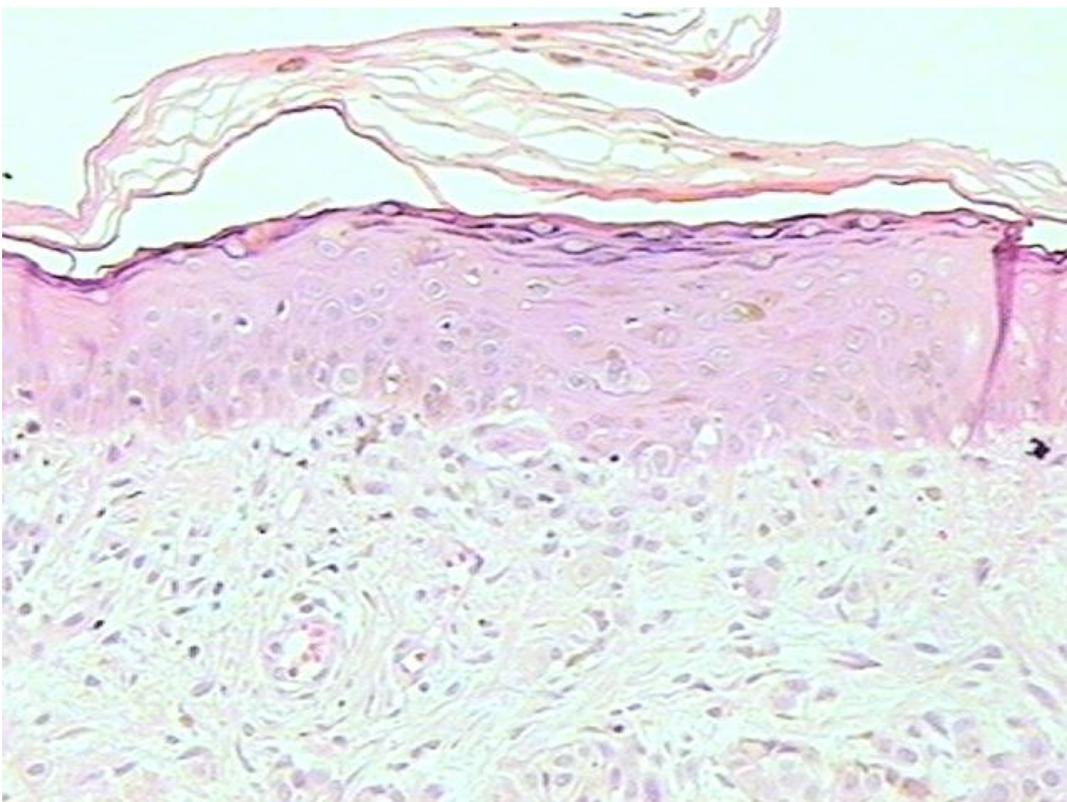


Figura1. 6
Melanócitos pagetóides com citoplasma amplo e claro no lado dermoabradido (HE 100x).

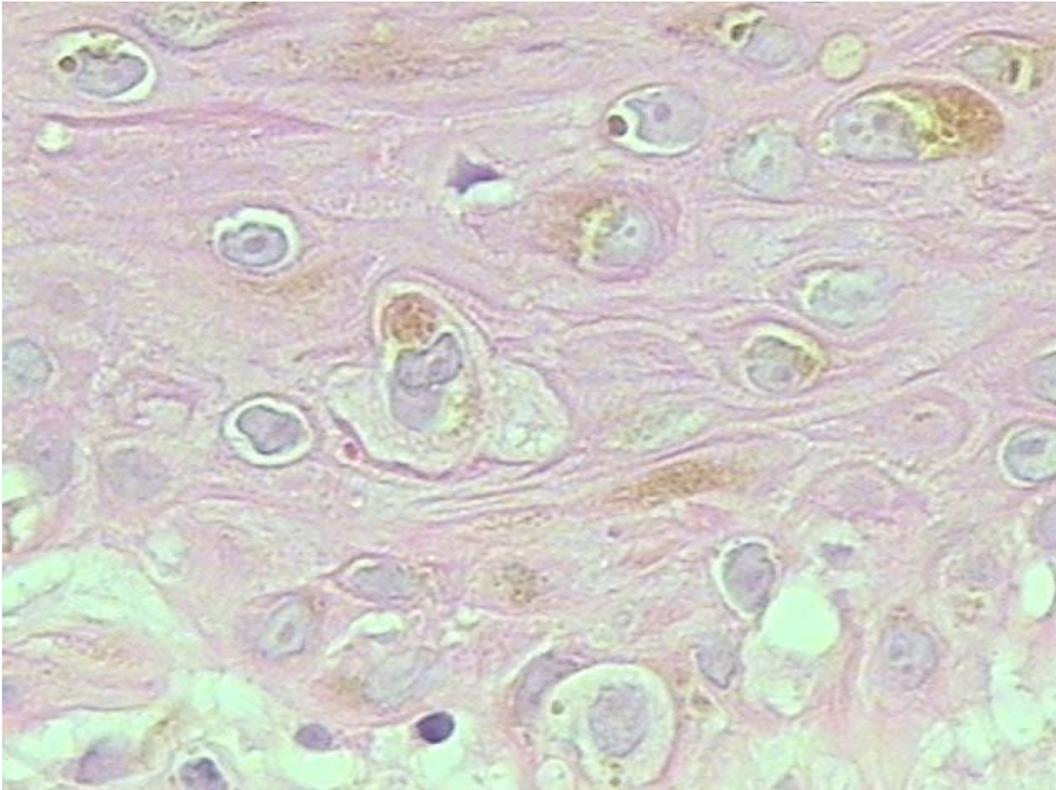


Figura1. 7
Mesma imagem da figura 6, em maior aumento (HE 400x).

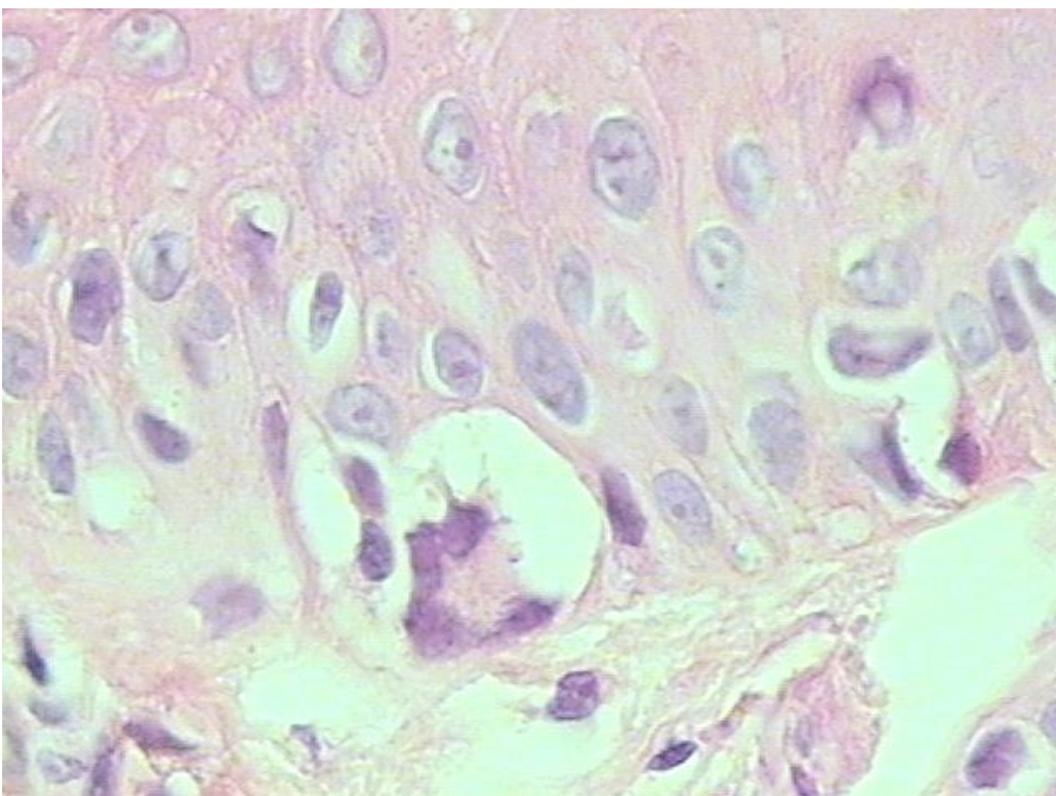


Figura1. 8
Melanócito multinucleado juncional no lado dermoabradido (HE 400x).

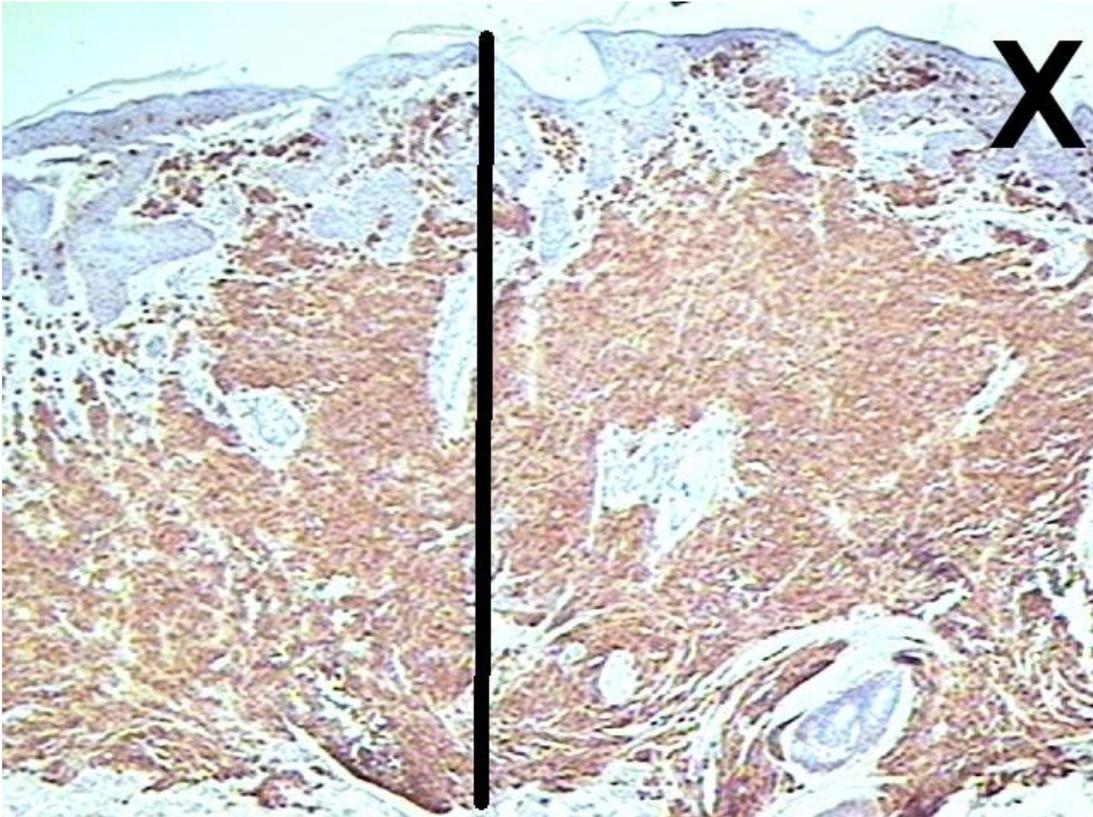


Figura1. 9
Expressão semelhante de anticorpo anti-S-100 em ambos os lados (X= lado dermoabradido) (S-100 100x).

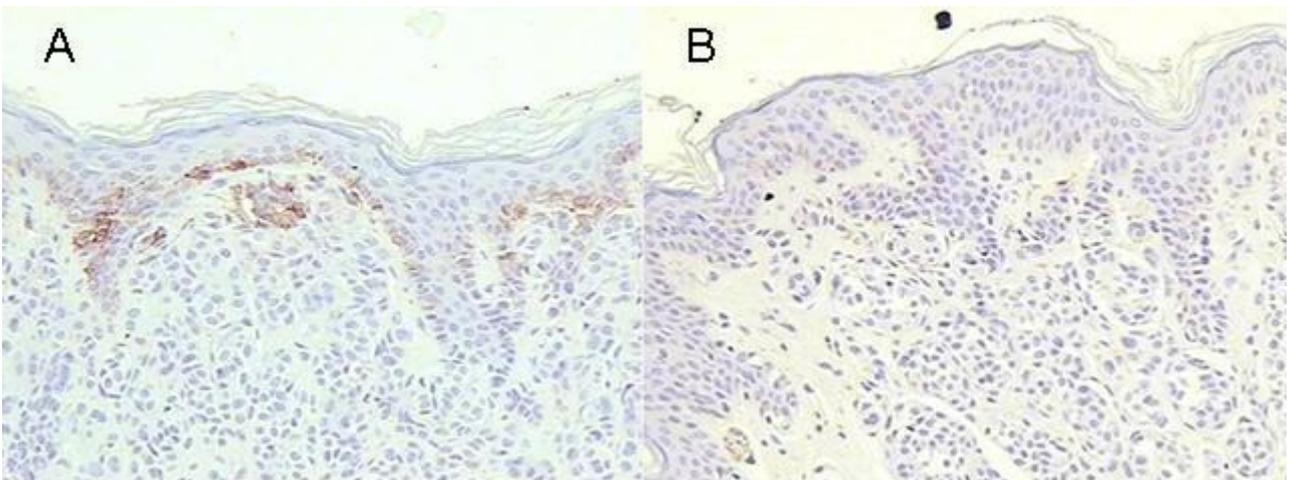


Figura1. 10
A) Melanócitos juncionais positivos para anticorpo anti-HMB-45 na junção e ninho dérmico superior do lado dermoabradido (HMB-45 200x); e B) Ausência de expressão de HMB-45 no lado não-dermoabradido do mesmo nevo (HMB-45 200x).

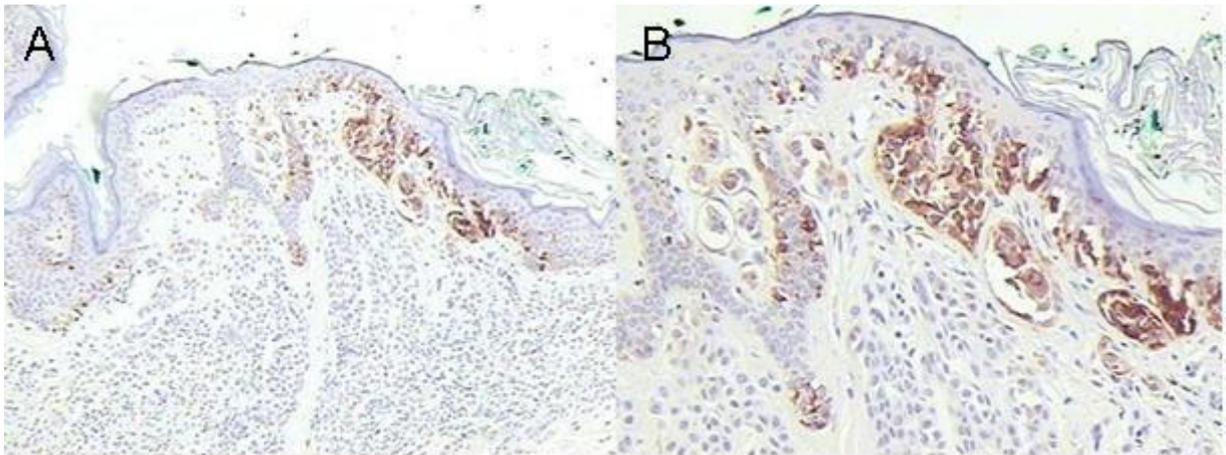


Figura1. 11

A) Positividade para anticorpo anti-HMB-45 no lado dermoabradido (lado direito) (HMB-45 50x); e B) imagem em maior aumento da positividade no lado dermoabradido do mesmo nevo, mostrando atipias citológicas (HMB-45 100x).

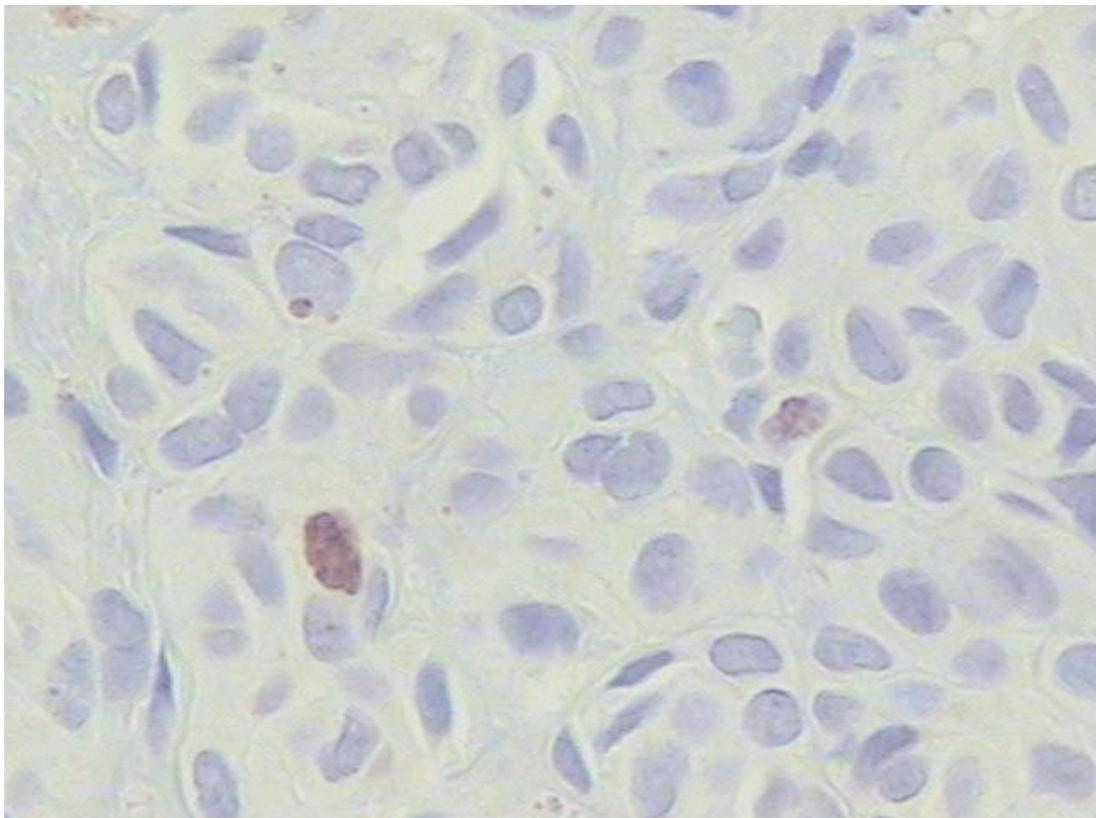


Figura1. 12

Positividade nuclear melanocítica para anticorpo anti-Ki-67 dérmico superficial no lado dermoabradido (Ki-67 400x).

References

1. Bauer J, Garbe C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. *Pigment Cell Res.* 2003 Jun;16(3):297-306.
2. Carli P, Massi D, Santucci M, et al. 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 Apr;40(4):549-57.
3. Selim MA, Vollmer RT, Herman CM, et al. Melanocytic nevi with nonsurgical trauma: a histopathologic study. *Am J Dermatopathol.* 2007 Apr;29(2):134-6.
4. Nijsten T, Leys C, Verbruggen K, et al. Case-control study to identify melanoma risk factors in the Belgian population: the significance of clinical examination. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005 May;19(3):332-9.
5. Tronnier M, Rudolph P, Koser T, et al. One single erythemagenic UV irradiation is more effective in increasing the proliferative activity of melanocytes in melanocytic naevi compared with fractionally applied high doses. *Br J Dermatol.* 1997 Oct;137(4):534-9.
6. Tronnier M, Smolle J, Wolff HH. Ultraviolet irradiation induces acute changes in melanocytic nevi. *J Invest Dermatol.* 1995 Apr;104(4):475-8.
7. Tronnier M, Wolff HH. UV-irradiated melanocytic nevi simulating melanoma in situ. *Am J Dermatopathol.* 1995 Feb;17(1):1-6.
8. Blessing K. Benign atypical naevi: diagnostic difficulties and continued controversy. *Histopathology.* 1999 Mar;34(3):189-98.
9. Hoang MP, Prieto VG, Burchette JL, et al. Recurrent melanocytic nevus: a histologic and immunohistochemical evaluation. *J Cutan Pathol.* 2001 Sep;28(8):400-6.
10. Park HK, Leonard DD, Arrington JH, 3rd, Lund HZ. Recurrent melanocytic nevi: clinical and histologic review of 175 cases. *J Am Acad Dermatol.* 1987 Aug;17(2 Pt 1):285-92.
11. Pharis DB, Zitelli JA. Sunburn, trauma, and the timing of biopsies of melanocytic nevi. *Dermatol Surg.* 2001 Sep;27(9):835-6.
12. Shea CR, Vollmer RT, Prieto VG. Correlating architectural disorder and cytologic atypia in Clark (dysplastic) melanocytic nevi. *Hum Pathol.* 1999 May;30(5):500-5.
13. Kanzler MH, Mraz-Gernhard S. Primary cutaneous malignant melanoma and its precursor lesions: diagnostic and therapeutic overview. *J Am Acad Dermatol.* 2001 Aug;45(2):260-76.
14. Chang YM, Newton-Bishop JA, Bishop DT, Armstrong BK, Bataille V, Bergman W, et al. A pooled analysis of melanocytic nevus phenotype and the risk of cutaneous melanoma at different latitudes. *Int J Cancer.* 2008 Sep 12.
15. Loria D, Matos E. Risk factors for cutaneous melanoma: a case-control study in Argentina. *Int J Dermatol.* 2001 Feb;40(2):108-14.
16. Naldi L, Randi G, Di Landro A, et al. Red hairs, number of nevi, and risk of cutaneous malignant melanoma: results from a case-control study in Italy. *Arch Dermatol.* 2006 Jul;142(7):935-6.
17. Nikolaou VA, Sypsa V, Stefanaki I, et al. Risk associations of melanoma in a Southern European population: results of a case/control study. *Cancer Causes Control.* 2008 Sep;19(7):671-9.

18. Richtig E, Ambros-Rudolph CM, Trapp M, et al. Melanoma markers in marathon runners: increase with sun exposure and physical strain. *Dermatology*. 2008;217(1):38-44.
19. Azevedo G, Mendonça S. Risco crescente de melanoma de pele no Brasil (Increasing risk of cutaneous melanoma in Brazil). *Rev Saúde Publ S Paulo*. 1992;26:290-4.
20. Bakos L, Wagner M, Bakos RM, et al. Sunburn, sunscreens, and phenotypes: some risk factors for cutaneous melanoma in southern Brazil. *Int J Dermatol*. 2002 Sep;41(9):557-62.
21. Cesinaro AM, Foroni M, Sighinolfi P, et al. Spitz nevus is relatively frequent in adults: a clinico-pathologic study of 247 cases related to patient's age. *Am J Dermatopathol*. 2005 Dec;27(6):469-75.
22. Fabrizi G, Pennacchia I, Pagliarello C, et al. Sclerosing nevus with pseudomelanomatous features. *J Cutan Pathol*. 2008 Nov;35(11):995-1002.
23. Gleason BC, Hirsch MS, Nucci MR, et al. Atypical genital nevi. A clinicopathologic analysis of 56 cases. *Am J Surg Pathol*. 2008 Jan;32(1):51-7.
24. Nagore E, Oliver V, Botella-Estrada R, et al. Prognostic factors in localized invasive cutaneous melanoma: high value of mitotic rate, vascular invasion and microscopic satellitosis. *Melanoma Res*. 2005 Jun;15(3):169-77.
25. Simony J, Rossi JF, Shishehian B, et al. Characterization of proliferative cells in malignant melanomas and their inflammatory infiltrates. *Cancer Detect Prev*. 1991;15(3):183-7.
26. Braiman-Wiksman L, Solomonik I, Spira R, et al. Novel insights into wound healing sequence of events. *Toxicol Pathol*. 2007;35(6):767-79.
27. Eming SA, Brachvogel B, Odorisio T, et al. Regulation of angiogenesis: wound healing as a model. *Prog Histochem Cytochem*. 2007;42(3):115-70.
28. Gillitzer R, Goebeler M. Chemokines in cutaneous wound healing. *J Leukoc Biol*. 2001 Apr;69(4):513-21.
29. Li J, Zhang YP, Kirsner RS. Angiogenesis in wound repair: angiogenic growth factors and the extracellular matrix. *Microsc Res Tech*. 2003 Jan 1;60(1):107-14.
30. Nasr MR, El-Zammar O. Comparison of pHH3, Ki-67, and survivin immunoreactivity in benign and malignant melanocytic lesions. *Am J Dermatopathol*. 2008 Apr;30(2):117-22.
31. Paul E, Wen DR, Cochran AJ. Variations in S-100 protein expression in naevocellular naevi may be related to metabolic activity. *Br J Dermatol*. 1987 Mar;116(3):371-8.
32. Cook MG, Clarke TJ, Humphreys S, et al. The evaluation of diagnostic and prognostic criteria and the terminology of thin cutaneous malignant melanoma by the CRC Melanoma Pathology Panel. *Histopathology*. 1996 Jun;28(6):497-512.

10. Artigo I em Inglês

Dermabrasion in Acquired Melanocytic Nevi: An Histopathological and Immunohistochemical Study

Taciana Dal`Forno,* Lucio Bakos,* André Cartell**

Department of *Dermatology of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Abstract:

Introduction: When subjected to trauma, acquired melanocytic nevi (AMN) may present atypical histological features similar to alterations that occur following exposure to ultraviolet radiation (UVR). These persist for up to 3 weeks. To date, no study has evaluated the alterations that occur after dermabrasion in AMN.

Objective: Evaluate the histopathological and immunohistochemical alterations that occur in AMN, 4 weeks after dermabrasion.

Materials and Methods This study evaluated 50 AMN (from 15 patients), in which half of each lesion was submitted to dermabrasion, leaving the other half intact, and compared the histopathological and immunohistochemical findings from the two sides 4 weeks after the procedure.

Results: Five AMN were from male and 45 from female patients. The age of the patients varied from 15 to 69 years, with the being 38. The melanocytic nevi were located, according to frequency, in the following regions: upper back, upper limbs, lower back, upper chest, abdomen and neck. On the dermabraded side, there was a greater frequency of atypical melanocytes ($P=0.015$), increase in relation to nucleus/cytoplasm of the melanocytes ($P=0.034$), inflammatory infiltrate ($P=0.007$) and neovascularisation ($P=0.004$). In the immunohistochemical evaluation there was a significantly higher percentage of immunoreactive melanocytes on this side for the

HMB-45 only in the junctional component (P=0.001) and for Ki-67, at a low rate, in the dermis (P=0.03).

Conclusion: Four weeks after the dermabrasion, atypical features, such as cellular atypia and pagetoid spread remained. Although these alterations may simulate melanoma *in situ*, the association with features of histopathological tissue repair (inflammatory infiltrate and neovascularisation), together with immunohistochemical findings uncharacteristic of malignancy, favour a diagnosis of a benign lesion. These atypical alterations persist longer than those found after UVR.

Keywords: trauma, melanocytic nevi, dermabrasion

INTRODUCTION

Benign melanocytic nevi (BMN) are important markers of the risk of developing CM. The total number of BMN on the body is the most important independent risk factor for CM and the risk of developing this lesion increases linearly in relation to the increase in the number of BMN. In the histopathological examination, CMs associated with melanocytic nevi have been reported in 10% to more than 50% of cases (1, 2).

When examining melanocytic nevi, a careful evaluation is made in search of alterations associated with the progression to CM and any suspect lesion should be surgically removed. It is not unusual for a BMN to be removed due to the presence of alterations secondary to irritation or trauma (3).

Ultraviolet radiation (UVR) has been identified as the most important risk factor in the development of CM, especially when there is a history of intense and intermittent sun exposure during the first decades of life (4). Tronnier et al showed

that a single minimum erythema dose (MED) of UVR results in a cascade of transitory alterations that simulate CM *in situ* (5). These histopathological and immunohistochemical alterations are completely resolved in 2 to 3 weeks (6, 7). Similar histopathological findings can be seen in incompletely excised BMN, and these can confuse pathologists when examining such lesions (8-11).

To date, no detailed histopathological and immunohistochemical study of acquired melanocytic nevi (AMN) surgically traumatised by dermabrasion has been published in the literature. Furthermore, the length of time the alterations secondary to the trauma persist is unknown. This study shows the main alterations in BMN that occur 4 weeks after dermabrasion. Dermabrasion is not a treatment mode for AMN. In this study, dermabrasion was used as a means of producing controlled trauma.

MATERIALS AND METHODS

The study was carried out at the Dermatology and Pathology Departments of the Hospital de Clínicas in Porto Alegre (Universidade Federal do Rio Grande do Sul, School of Medicine, Porto Alegre, Brazil), following approval from the Ethics and Research Committee of the hospital. A consent form was signed by the legal guardian of any minors taking part in the study.

Between March and May 2005, 50 benign melanocytic nevi from 15 patients of both sexes were selected for the study. All the patients had been referred to the Dermatology Department because they wished to have the nevi removed. Lesions measuring from 4 to 15 mm were included in the sample. Atypical nevi (AN), with bleeding, located on the face, extremities or genitals, pregnant patients or those with a history of exposure to the sun or trauma in the nevi in the previous 30 days were considered exclusion criteria.

Once written consent was obtained, the patients were asked to complete a questionnaire, which included details regarding medical history, and dermatological examinations (age, sex, colour, phototype, family history of melanoma, total number of melanocytic nevi, number of melanocytic nevi in the study, size and location of the melanocytic nevi).

The smallest diameters of the lesions were marked with a surgical marking pen. Dermabrasion, up to superficial dermis, was always performed on the left or lower half of the lesion, according to the axis of the smallest diameter, while the remaining half of the lesion remained untouched.

This procedure was performed using sterilized 3 mm-diameter diamond tipped bits coupled to a Dremel Minimate 750® micromotor (Dremel Racine, Wisconsin, USA), using a velocity of 10.000 rpm. After 4 weeks, the lesions were surgically excised and the dermabraded side was marked with an indian ink. Following fixing in 10% aqueous formalin, longitudinal sections were obtained in order to observe the both the dermabraded side (DS) and non-dermabraded side (nDS). The slices were examined by an experienced dermatologist blinded in relation to the dermabraded sides.

Histopathology

Slices stained using the haematoxylin and eosin method were evaluated, in both sides (nDS and DS), for the presence or absence of the following architectural and cytological elements: melanocytic hyperplasia, melanocytic atypia, epidermal atrophy, hyperkeratosis, keratinocytic hyperplasia, basal hyperpigmentation, inflammatory infiltrate, cohesive nests, lamellar fibroplasia, neovascularisation and melanophagia.

Melanocytic atypia was defined as slight, moderate and accentuated according to variations among the following parameters, as proposed by Shea et al (12) (presence of nucleoli, nuclear size, cell diameter and nuclear shape and quality). The increase in the relationship nucleus/cytoplasm size of the melanocytes was evaluated separately.

Immunohistochemistry

Immunohistochemistry was performed using slices obtained from a paraffin block with organosilane, deparaffinization in an oven at 60 degrees for 12 hour, immersion in xylol, alcohol and hydration in distilled water, application of a PBS buffer pH 7,2 (Laborclin, Pinhais, Brazil), antigenic retrieval in a microwave with a citrate buffer pH 6,0 for 21 minutes, immersion in distilled water and PBS for 5 minutes, endogenous peroxidase blockade with 5% hydrogen peroxide, blockade of non-specific reactions with 5% skimmed milk powder, application of the primary antibodies HMB-45 and Ki-67 (Dako, Hamburg, Germany; 1:50) or S-100 protein (Dako, Hamburg, Germany;1:200) for 1 hour, application of secondary antibodies (Dako, Hamburg, Germany) for 30 minutes, application of streptavidine (Dako, Hamburg, Germany) for 30 minutes, revelation with chromate DAB (Dako, Hamburg, Germany) and counterstained with haematoxylin.

The percentages of HMB-45, Ki-67 and S-100 protein immunoreactivity in the junctional and dermal melanocytes were estimated semi-quantitatively using optical microscopy. The intensity of the immunoreaction, in each component of each side (nDS and DS), was evaluated using a 5-point scale (0 representing absence of expression; 1+, 1 to 5% of the cells; 2+, 5 to 10% of the cells; 3+, 10 to 50% of the cells; 4+, more than 50% of the cells), according to Tronnier *et al* (5).

Statistical Analysis

The histopathological and immunohistochemical results were analyzed using the Mc-Nemar test, comparing the DS with the nDS. The level of significance adopted was $P < 0.05$. The data were analyzed using version 12.0 of the SPSS programme.

RESULTS

Of the 50 studied nevi, 5 were from male patients and 45 from women patients. The ages of the patients varied from 15 to 69 years, with an average age of 38. Most of the patients included in the study were less than 35 years of age. Four (4) patients were Fitzpatrick cutaneous phototype I, 5 phototype II, 3 phototype III and 3 phototype IV. Two patients had a family history of CM. Five patients had a total number of up to 10 BMN, 2 from 10 to 20, 5 from 20 to 50 and 3, more than 50. In each patient between 1 and 7 nevi were studied. The nevi were located in the following regions: 33 in the upper dorsal region, 6 on the upper limbs, 4 in the lower dorsal region, 2 in the anterior thoracic region, 3 in the abdominal region and 2 in the cervical region. The mean largest diameter of the lesions was 6.6 mm. Forty nevi were diagnosed as intradermal (80%) and 10 compound (20%).

Histopathological Results

The histological results from the DS and nDS of the nevi are summarised in table 2.1.

Of all the evaluated histopathological parameters, in the DS, there was higher frequency of: atypical melanocytes ($P=0.015$), increase in relation to

nucleus/cytoplasm of the melanocytes ($P=0.034$), inflammatory infiltrate ($P=0.007$) and neovascularisation ($P=0.004$). (Figures 1.1, 1.2, 1.3 and 1.4)

In the DS, melanocytic atypia was seen in 19 (38%) nevi. Twelve of these had slight and 7 moderate atypia (Figure 1.5). Accentuated atypia was not seen. Pagetoid spread of the melanocytes in the epidermis was seen on the DS in 3 (6%) of the cases (Figure 1.6 and 1.7). A mitotic figure was seen in a single junctional melanocyte of a nevus and a junctional multinucleate melanocyte was seen in another (Figure 1.8), both on the DSs.

Immunohistochemical Results

The results for the expression of immunoreaction towards HMB-45, Ki-67 and S-100 protein in the melanocytes from each side of the evaluated nevi are summarised in table 2.2.

The anti-protein antibody S-100 reacted with almost all the melanocytic cells on both sides, and there was no statistical difference (Figure 1.9). On the DS there was a higher percentage of HMB-45 immunoreactive melanocytes in the junctional component ($P=0.001$), with a positive reaction in more than 50% of the cells in 4 DSs (Figures 1.10 and 1.11). There was Ki-67 immunoreactivity of up to 10% in the junctional component of both sides, and there was no statistical difference. In the dermal component, there was up to 5% of Ki-67 immunoreactivity in both sides, with a higher percentage of immunoreactive melanocytes in the DS ($P=0.03$). (Figure 1.12)

DISCUSSION

AMNs typically appear after 6 to 12 months of age. These melanocytic nevi generally grow and increase in number during infancy and puberty and may continue to increase in number into the third and fourth decades. Then, in general, they slowly disappear with the advance of aging. AMN are among the most common lesions in humans, since fifty-five percent of adults have between 10 and 45 nevi larger than 2mm in diameter (13).

The risk factors for CM have been studied in several countries in the world. Most of these studies found that the more important individual risk factor for CM is the number of BMN (14-18). In the south of Brazil, the region in which the present study was based, the white population is larger and presents relatively high incidence of CM (19). In this population, the presence of a large number of BMN is also associated with an increased risk for CM (adjusted odds ratio, 2.1) (20).

The BMN are frequently excised when they present apparent clinical alterations. Such lesions are removed based on an evaluation of malignant transformation. This conduct is always recommended because a percentage of nevi may develop into CM (3).

Commonly, a patient is referred to a dermatologist for the excision of a pigmented lesion in which some features have changed following sunburn or trauma. While the lesion may in fact be a BMN, a subsequent diagnosis of atypical nevus or melanoma *in situ* may be made, leading to a chain of events with ramifications throughout the life of the patient (11). Therefore, the determination of the alterations caused both by UVR and by trauma in BMN together with the correct early diagnosis is very important.

This study found a significantly higher frequency of atypical features on the DS 4 weeks after the trauma, including, in 6% of the cases where alterations simulating CM *in situ*, such as pagetoid spread were observed. However, pagetoid spread is not an alteration that is specifically found in malignant melanocytic cells, as it may also occur in Spitz nevi, as well as congenital, acral, genital, flexural and recurrent nevi (3, 21-23). Moreover, pagetoid spread in benign lesions is not generally associated with melanocytic atypia (22), which may further hamper diagnosis by the dermatopathologist in traumatized BMN.

When diagnosing traumatized BMN, the presence of atypia or other features of CM *in situ* should be counterbalanced by the presence of the alterations typical of the process of post-traumatic reparative scarring. As in recurrent melanocytic nevi, atypical findings are generally restricted to the area of the dermal fibrosis scarring 9, 10. In the present study, the significant difference in the inflammatory infiltration and neovascularisation in the DSs can show histopathological features typical of the tissue repair process following dermabrasion. Although the inflammatory infiltrate is one of the histopathological characteristics of invasive CM, this finding is not generally associated with CM *in situ* (24, 25). Therefore, the occurrence of atypia and alterations characteristic of the wound scarring process (26-29) may be found in recently traumatized AMNs.

In this study, there was a decrease in the number of HMB-45 immunoreactive cells towards the base of the lesion, as reported by Hoang et al (9) when comparing the histopathological and immunohistochemical differences between original and recurrent melanocytic nevi. In contrast, HMB-45 reactivity is generally intense in the junctional and dermal components in CMs (9). Those authors found no statistical difference between original and recurrent melanocytic nevi in relation to HMB-45 and

Ki-67 markers. However, in the present study, there was more HMB-45 immunoreactivity in the junctional component and Ki-67 immunoreactivity in the dermal component of the DS. This difference between the studies may be explained by the fact the evaluation was made only a short period after the trauma, when the reparative proliferative characteristics were apparent in the DS.

A recent study in 66 melanocytic lesions found that the rate of nuclear positivity for Ki-67 was less than 5% in benign lesions, while closer positivity to the junctional component and in the mean 27% in the CMs (30). The present study found up to 10% positivity for Ki-67 in the junctional melanocytes in an insignificant number of the studied lesions (2 in the DS and 1 in the nDS), there was no statistical difference between the sides. In the dermal component there was a significantly greater positivity for this marker in the DS, but the rate was lower than 5% of the melanocytes, which would favour a diagnosis of benign lesion. The occurrence of a significantly higher amount of Ki-67 positivity in the dermis of the DS may demonstrate recovery activity of the melanocytic nevus via the benign proliferation of melanocytes for the purposes of regeneration. Therefore, only the Ki-67 positivity in traumatized melanocytic nevi should not be interpreted as indicating malignancy, the quantification of which should be considered as a percentage.

It has been suggested that the microscopic alterations seen in the traumatized melanocytic nevi are a result of increased metabolic activity (31), which may explain the increase in the glycoprotein synthesis (HMB-45) and melanocytic proliferation (Ki-67) markers in this study.

The consequences of acute UVR exposure in the melanocytic nevi persist for 2-3 week(6, 7), but the length of time that alterations provoked by trauma persist remains to be established. This study has demonstrated that atypias and

immunoreactivity to melanocytic proliferation markers are significant 4 weeks after trauma in BMN, though it is not known for how long such alterations may persist, and further studies are required.

In the area of Dermatology, there are pronounced subjective and objective diagnostic limitations. In a study of 95 pigmented cutaneous lesions, Cook et al reported a poor level of concordance among dermatologists in distinguishing melanoma *in situ* from severe dysplasia in the junctional component of a melanocytic proliferation (32). The histopathological results of the present study may corroborate the risk of diagnostic error of atypical melanocytic nevus or CM *in situ* in AMN that suffered abrasion 4 weeks or less time previously. In this situation, an immunohistochemical study is important in aiding a differential diagnosis.

In summary, the results show higher frequency of melanocytic atypia in the dermabraded part of the AMN. This finding may simulate CM *in situ*. However, the recognition of alterations characteristic of tissue repair, such as the presence of scarring fibrosis (9, 10), inflammatory infiltrate, neovascularisation, the presence of significant levels of HMB-45 immunoreactivity only in the junctional component of the melanocytic nevi and a low level of Ki-67 positivity in the dermal component favour a diagnosis of benign lesion.

The findings of this study suggest periods longer 4 weeks after the trauma should be considered for the surgical removal of recently traumatized melanocytic nevi, with the objective of enhancing the diagnostic differential between atypical melanocytic nevi or cutaneous melanoma *in situ*. However, further studies are needed in order to determine the length of time these alterations remain.

Table 2. 1

Histologic Features in the 50 Traumatized Melanocytic Nevi

Histologic Features	Number of Cases of Dermabraded Side (%)	Number of Cases of Non-dermabraded Side (%)	P-value
Melanocytic hyperplasia	48 (96%)	49 (98%)	1.000
Increase relation of the size nucleus/cytoplasm of melanocytes	29 (58%)	24 (48%)	0.034
Melanocytic atypia	19 (38%)	9 (18%)	0.015
Mild	12 (24%)	7 (14%)	
Moderate	7 (14%)	2 (4%)	
Epidermic atrophy	1 (2%)	0 (0%)	1.000
Hyperkeratosis	50 (100%)	46 (92%)	1.000
Keratinocytic hyperplasia	49 (98%)	49 (98%)	1.000
Basal hyper pigmentation	44 (88%)	45 (90%)	1.000
Inflammatory infiltrate	26 (52%)	13 (26%)	0.007
Cohesive nests	27 (54%)	22 (44%)	
Lamellar fibroplasia	2 (4%)	3 (6%)	1.000
Neovascularization	23 (46%)	9 (18%)	0.004
Melanophagia	42 (84%)	36 (72%)	0.210

Table 2. 2

Comparison of HMB-45, S-100 and Ki-67 expression on non-dermabraded versus dermabraded sides of the 50 nevi.

Antibody	Cell Type	Side	n	Expression rate (%)					Median Score	P
				0	1	2	3	4		
HMB-45	Melanocytes (junc)	n-D	50	44	30	18	8	0	0,90	0.001
		D	50	20	30	18	24	8	1,70	
HMB-45	Melanocytes (der)	n-D	50	94	4	0	0	0	0,04	0.250
		D	50	92	8	0	0	0	0,08	
S- 100	Melanocytes (junc)	n-D	50	0	8	10	24	58	3,32	0.355
		D	50	0	8	10	18	64	3,38	
S- 100	Melanocytes (der)	n-D	50	0	0	0	4	96	3,96	0.500
		D	50	0	0	0	8	92	3,92	
Ki-67	Melanocytes (junc)	n-D	50	96	2	2	0	0	0,06	0,284
		D	50	88	10	2	0	0	0,14	
Ki-67	Melanocytes (der)	n-D	50	98	2	0	0	0	0,02	0.031
		D	50	86	14	0	0	0	0,14	

n-D = non-dermabraded side

D = dermabraded side

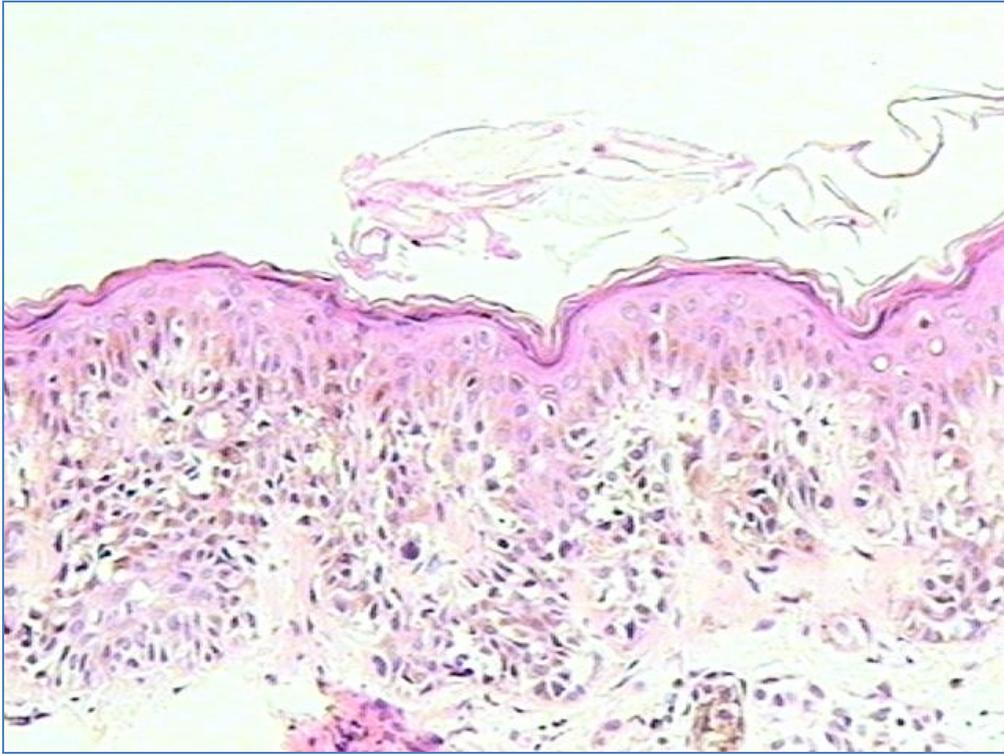


Figure 1. 1
Melanocytic atypia with lentiginous hyperplasia, with some nests bridging between adjacent rete ridges in the dermabraded side (HE 100x).

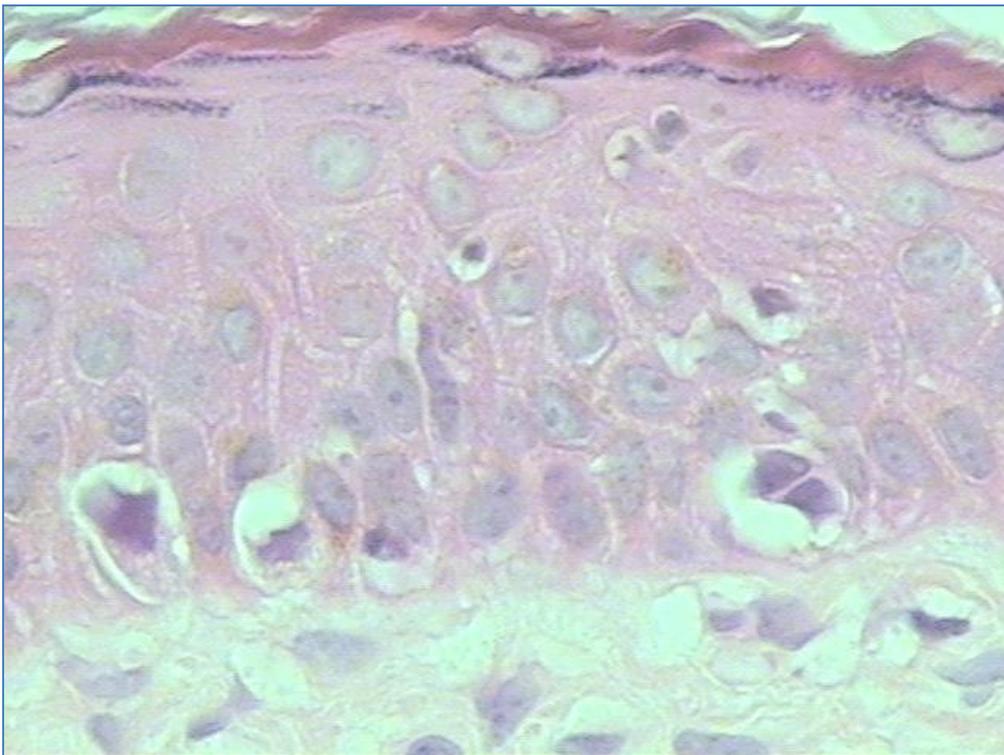


Figure 1. 2
Increase in relation nucleus/cytoplasm of the junctional melanocytes in the dermabraded side (HE 400x).



Figure 1. 3
Superficial perivascular chronic inflammatory infiltrate in the dermabraded side (HE 100X).

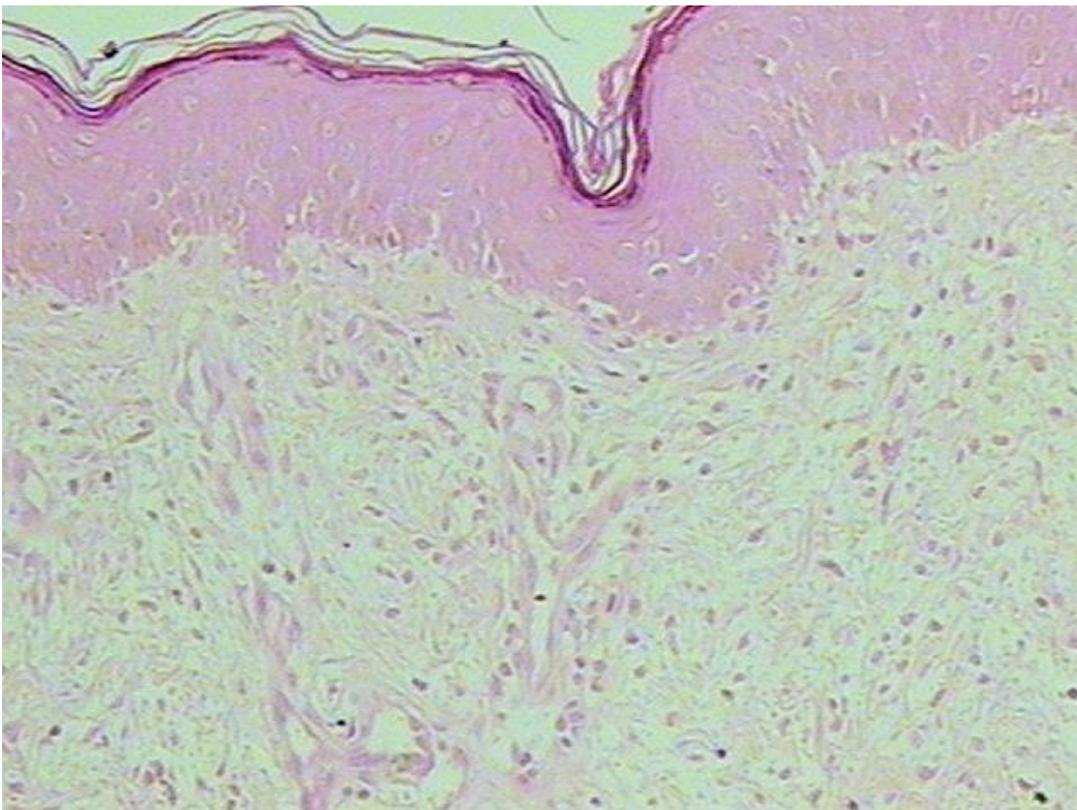


Figure 1. 4
Superficial neovascularization in the dermabraded side (HE 100x).

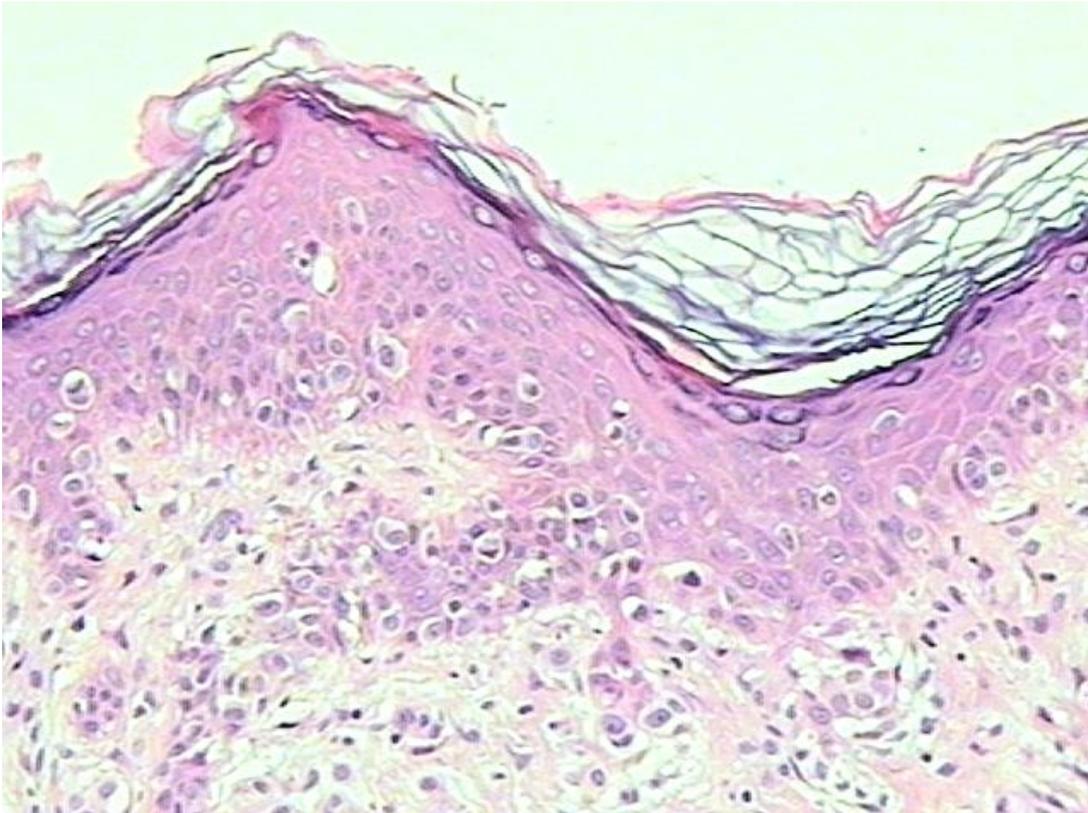


Figure 1. 5
Moderate melanocytic atypia in the dermabraded side (HE 100x).

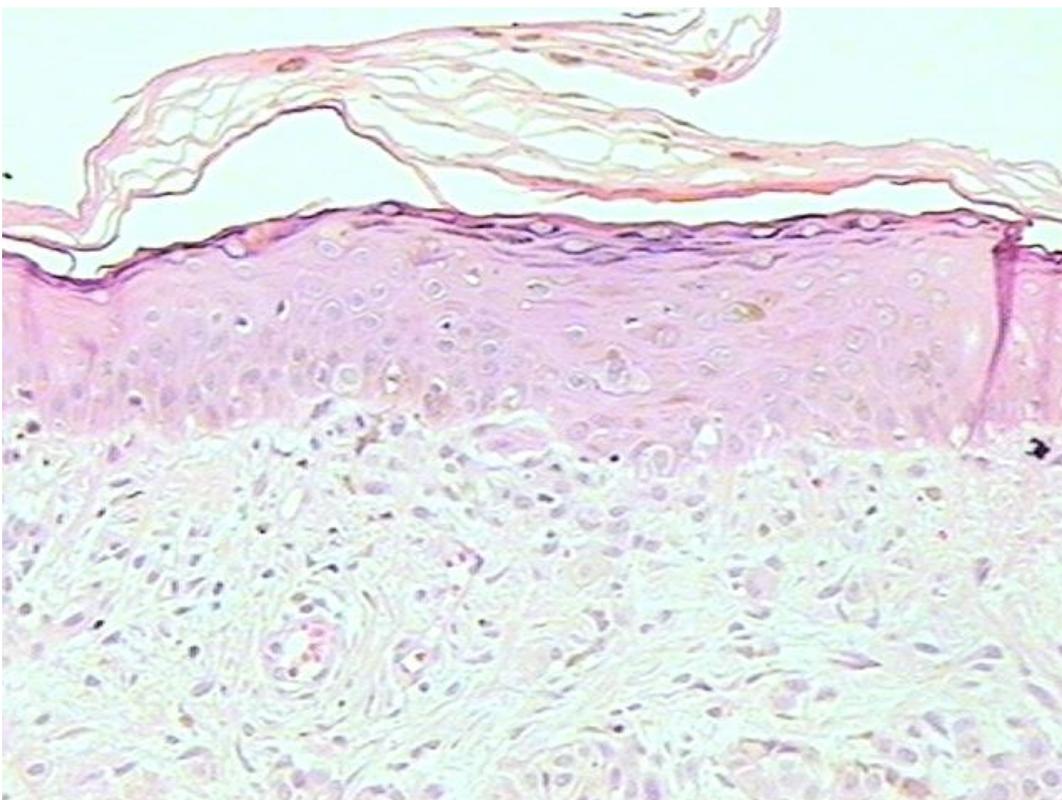


Figure 1. 6
Pagetoid melanocytes with large and pale cytoplasm in the dermabraded side (HE 100x).

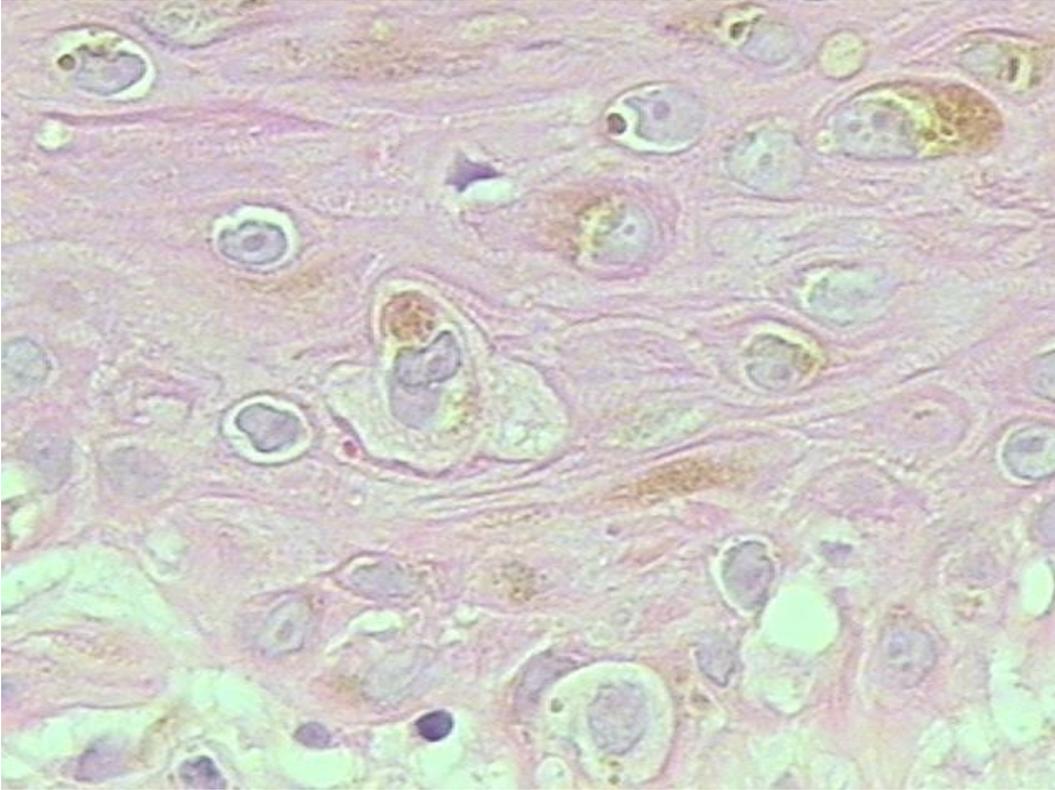


Figure 1. 7
The same image of figure 6, with higher magnification (HE 400x).

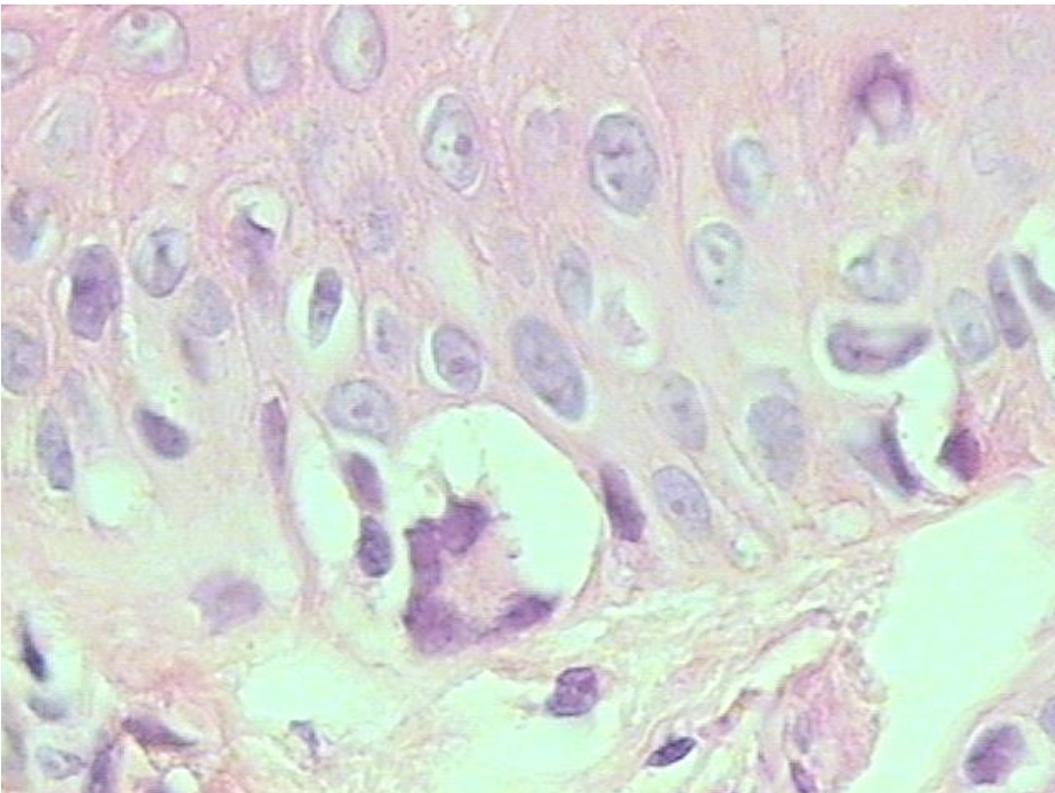


Figure 1. 8
A multinucleated junctional melanocyte in the dermabraded side (HE 400x).

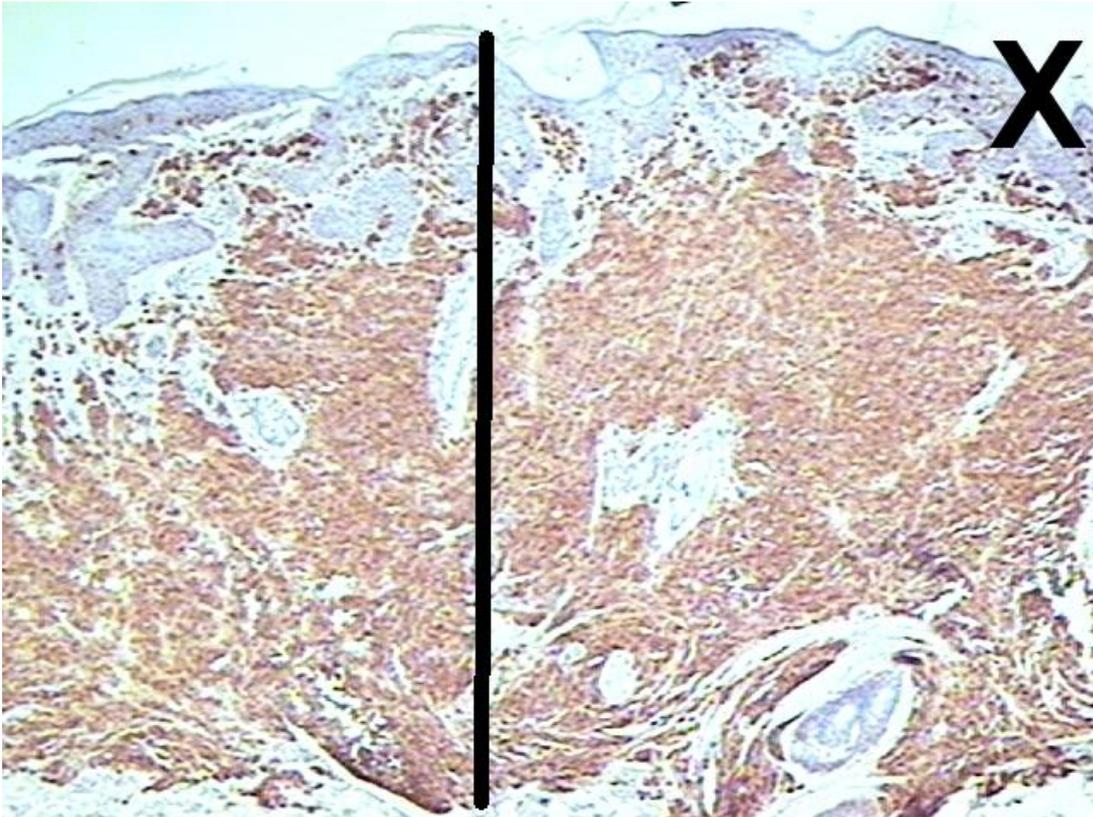


Figure 1. 9
 Similar anti S-100 immunostaining in both sides (X= dermabraded side) (S-100 100x).

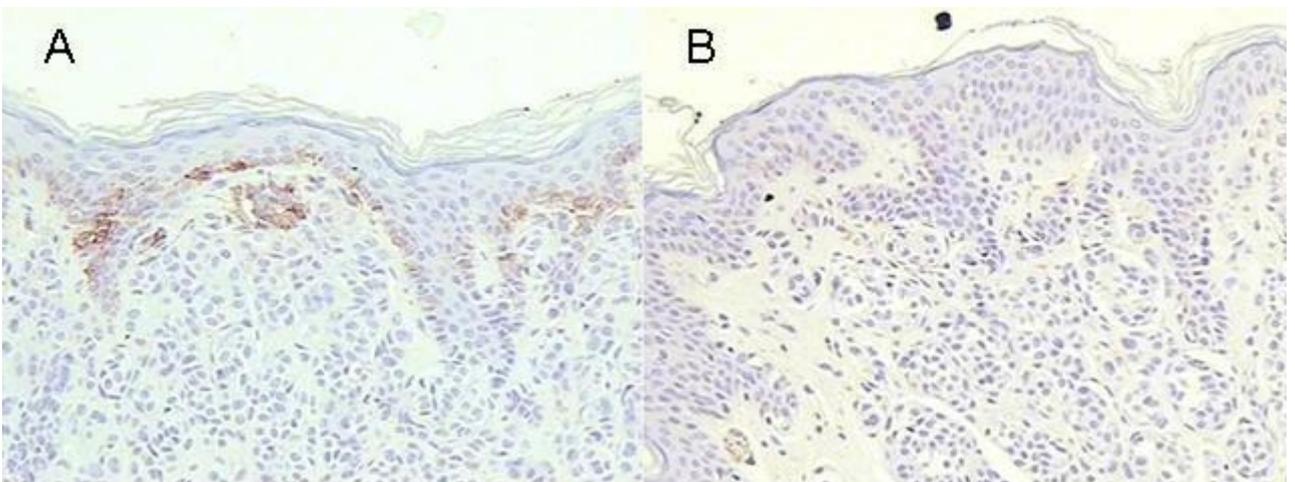


Figure 1. 10
 Anti-HMB-45 antibodies positive junctional melanocytes at the junction and superficial dermal nest in the dermabraded side (HMB-45 200x). B) Anti-HMB-45 expression absent in the non-dermabraded side of the same nevus (HMB-45 200x).

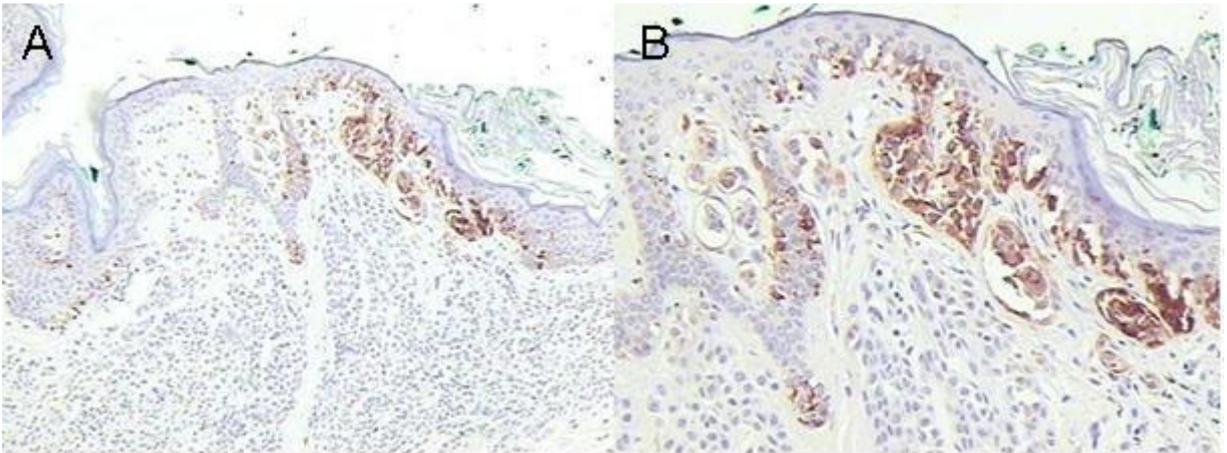


Figure 1. 11

A) Anti-HMB-45 immunostaining in the dermabraded side (right side) (HMB-45 50x).
B) Image of the right side with higher magnification, showing cytological atypia.
(HMB-45 100x)

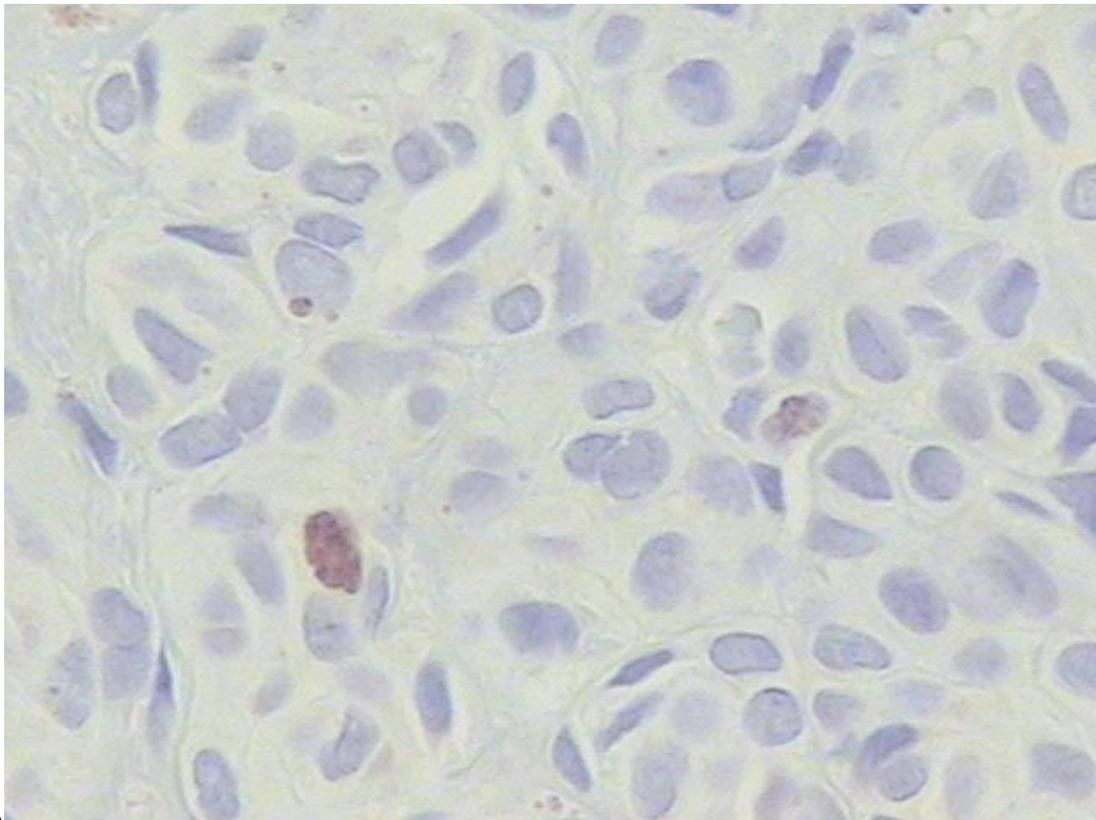


Figure 1. 12

Anti-Ki-67 melanocytic nuclear immunostaining in superficial derma, in the dermabraded side (Ki-67 400x).

References

1. Bauer J, Garbe C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. *Pigment Cell Res.* 2003 Jun;16(3):297-306.
2. Carli P, Massi D, Santucci M, et al. 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 Apr;40(4):549-57.
3. Selim MA, Vollmer RT, Herman CM, et al. Melanocytic nevi with nonsurgical trauma: a histopathologic study. *Am J Dermatopathol.* 2007 Apr;29(2):134-6.
4. Nijsten T, Leys C, Verbruggen K, et al. Case-control study to identify melanoma risk factors in the Belgian population: the significance of clinical examination. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005 May;19(3):332-9.
5. Tronnier M, Rudolph P, Koser T, et al. One single erythemagenic UV irradiation is more effective in increasing the proliferative activity of melanocytes in melanocytic naevi compared with fractionally applied high doses. *Br J Dermatol.* 1997 Oct;137(4):534-9.
6. Tronnier M, Smolle J, Wolff HH. Ultraviolet irradiation induces acute changes in melanocytic nevi. *J Invest Dermatol.* 1995 Apr;104(4):475-8.
7. Tronnier M, Wolff HH. UV-irradiated melanocytic nevi simulating melanoma in situ. *Am J Dermatopathol.* 1995 Feb;17(1):1-6.
8. Blessing K. Benign atypical naevi: diagnostic difficulties and continued controversy. *Histopathology.* 1999 Mar;34(3):189-98.
9. Hoang MP, Prieto VG, Burchette JL, et al. Recurrent melanocytic nevus: a histologic and immunohistochemical evaluation. *J Cutan Pathol.* 2001 Sep;28(8):400-6.
10. Park HK, Leonard DD, Arrington JH, 3rd, Lund HZ. Recurrent melanocytic nevi: clinical and histologic review of 175 cases. *J Am Acad Dermatol.* 1987 Aug;17(2 Pt 1):285-92.
11. Pharis DB, Zitelli JA. Sunburn, trauma, and the timing of biopsies of melanocytic nevi. *Dermatol Surg.* 2001 Sep;27(9):835-6.
12. Shea CR, Vollmer RT, Prieto VG. Correlating architectural disorder and cytologic atypia in Clark (dysplastic) melanocytic nevi. *Hum Pathol.* 1999 May;30(5):500-5.
13. Kanzler MH, Mraz-Gernhard S. Primary cutaneous malignant melanoma and its precursor lesions: diagnostic and therapeutic overview. *J Am Acad Dermatol.* 2001 Aug;45(2):260-76.
14. Chang YM, Newton-Bishop JA, Bishop DT, Armstrong BK, Bataille V, Bergman W, et al. A pooled analysis of melanocytic nevus phenotype and the risk of cutaneous melanoma at different latitudes. *Int J Cancer.* 2008 Sep 12.
15. Loria D, Matos E. Risk factors for cutaneous melanoma: a case-control study in Argentina. *Int J Dermatol.* 2001 Feb;40(2):108-14.
16. Naldi L, Randi G, Di Landro A, et al. Red hairs, number of nevi, and risk of cutaneous malignant melanoma: results from a case-control study in Italy. *Arch Dermatol.* 2006 Jul;142(7):935-6.
17. Nikolaou VA, Sypsa V, Stefanaki I, et al. Risk associations of melanoma in a Southern European population: results of a case/control study. *Cancer Causes Control.* 2008 Sep;19(7):671-9.

18. Richtig E, Ambros-Rudolph CM, Trapp M, et al. Melanoma markers in marathon runners: increase with sun exposure and physical strain. *Dermatology*. 2008;217(1):38-44.
19. Azevedo G, Mendonça S. Risco crescente de melanoma de pele no Brasil (Increasing risk of cutaneous melanoma in Brazil). *Rev Saúde Publ S Paulo*. 1992;26:290-4.
20. Bakos L, Wagner M, Bakos RM, et al. Sunburn, sunscreens, and phenotypes: some risk factors for cutaneous melanoma in southern Brazil. *Int J Dermatol*. 2002 Sep;41(9):557-62.
21. Cesinaro AM, Foroni M, Sighinolfi P, et al. Spitz nevus is relatively frequent in adults: a clinico-pathologic study of 247 cases related to patient's age. *Am J Dermatopathol*. 2005 Dec;27(6):469-75.
22. Fabrizi G, Pennacchia I, Pagliarello C, et al. Sclerosing nevus with pseudomelanomatous features. *J Cutan Pathol*. 2008 Nov;35(11):995-1002.
23. Gleason BC, Hirsch MS, Nucci MR, et al. Atypical genital nevi. A clinicopathologic analysis of 56 cases. *Am J Surg Pathol*. 2008 Jan;32(1):51-7.
24. Nagore E, Oliver V, Botella-Estrada R, et al. Prognostic factors in localized invasive cutaneous melanoma: high value of mitotic rate, vascular invasion and microscopic satellitosis. *Melanoma Res*. 2005 Jun;15(3):169-77.
25. Simony J, Rossi JF, Shishehian B, et al. Characterization of proliferative cells in malignant melanomas and their inflammatory infiltrates. *Cancer Detect Prev*. 1991;15(3):183-7.
26. Braiman-Wiksman L, Solomonik I, Spira R, et al. Novel insights into wound healing sequence of events. *Toxicol Pathol*. 2007;35(6):767-79.
27. Eming SA, Brachvogel B, Odorisio T, et al. Regulation of angiogenesis: wound healing as a model. *Prog Histochem Cytochem*. 2007;42(3):115-70.
28. Gillitzer R, Goebeler M. Chemokines in cutaneous wound healing. *J Leukoc Biol*. 2001 Apr;69(4):513-21.
29. Li J, Zhang YP, Kirsner RS. Angiogenesis in wound repair: angiogenic growth factors and the extracellular matrix. *Microsc Res Tech*. 2003 Jan 1;60(1):107-14.
30. Nasr MR, El-Zammar O. Comparison of pHH3, Ki-67, and survivin immunoreactivity in benign and malignant melanocytic lesions. *Am J Dermatopathol*. 2008 Apr;30(2):117-22.
31. Paul E, Wen DR, Cochran AJ. Variations in S-100 protein expression in naevocellular naevi may be related to metabolic activity. *Br J Dermatol*. 1987 Mar;116(3):371-8.
32. Cook MG, Clarke TJ, Humphreys S, et al. The evaluation of diagnostic and prognostic criteria and the terminology of thin cutaneous malignant melanoma by the CRC Melanoma Pathology Panel. *Histopathology*. 1996 Jun;28(6):497-512.

11. Artigo II em Português

Artigo de acordo com as normas da revista: Archives of Dermatology

Dermoabrasão em Nevos Melanocíticos: Achados Dermatoscópicos

Taciana Dal'Forno,* Renato Marchiori Bakos,* Lucio Bakos*

Departamento de *Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

Resumo:

Introdução: O monitoramento dermatoscópico de nevos melanocíticos benignos (NMBs) permite a detecção de pequenas modificações, podendo indicar a biópsia para descartar ou diagnosticar precocemente o melanoma cutâneo. Não há estudos avaliando as modificações dermatoscópicas induzidas pela abrasão em NMBs.

Objetivo: Avaliar as principais alterações dermatoscópicas que ocorrem nos NMBs após dermoabrasão.

Métodos: Este estudo avaliou 50 nevos melanocíticos benignos, de 15 pacientes, submetidos à dermoabrasão da metade da lesão, deixando a outra metade intacta e comparou os achados dermatoscópicos encontrados nos dois lados após 4 semanas do procedimento.

Resultados: Houve uma redução significativa da presença de pontos e glóbulos, 4 semanas após a dermoabrasão no lado dermoabradido ($P=0,002$ para ambas estruturas) e um crescimento significativo de todo o nevo (área, $P=0,035$; perímetro, $P=0,005$; diâmetro maior, $P=0,009$ e diâmetro menor, $P=0,013$).

Conclusão: Um trauma único em NMBs, como a dermoabrasão, induz alterações dermatoscópicas estruturais e no tamanho da lesão, após 4 semanas. Considerando que, no acompanhamento de NMBs pela dermatoscopia, toda a mudança,

principalmente no tamanho da lesão, deva ser considerada indicação de excisão cirúrgica, o trauma deve ser levado em conta como fator promotor de modificações.

Palavras-chave: dermoabrasão, nevos melanocíticos, dermatoscopia

INTRODUÇÃO

A dermatoscopia foi introduzida, nas últimas duas décadas, como o primeiro método não-invasivo *in vivo* utilizado para avaliação mais acurada de lesões cutâneas. A padronização da terminologia e critérios usados por esta técnica foi recentemente desenvolvida ^{1, 2}. Uma meta-análise concluiu que a dermatoscopia é mais eficaz do que o exame clínico para o diagnóstico de melanoma cutâneo (MC) em lesões suspeitas ³. Porém, a dermatoscopia não provém 100% de acurácia diagnóstica, persistindo um número considerável de pequenas lesões pigmentadas ou nevos atípicos (NAs) nos quais a distinção entre MC inicial e lesões pigmentadas benignas é difícil ou impossível de ser feita ⁴. Desta forma, este exame depende do achado das características dermatoscópicas clássicas e é limitado no diagnóstico dos MC iniciais e pouco característicos ⁵.

Os nevos melanocíticos benignos (NMBs) são marcadores importantes para o risco de desenvolvimento de MC. O número total de NMBs no corpo todo é o fator de risco individual mais importante para MC e o risco de desenvolver tal lesão aumenta quase linearmente com o aumento do número dos NMBs ^{6, 7}. Considerando que 20 a 30% dos MC estão associados histologicamente a um NMB ou NA ⁸, no manejo de pacientes com NMB múltiplos, duas estratégias diferentes são empregadas. A

primeira consiste em remover cirurgicamente todas as lesões atípicas, resultando num alto número de excisões desnecessárias de NMBs e, a segunda, envolve o seguimento dermatoscópico de lesões atípicas e excisão somente daquelas lesões que mudam com o tempo ⁹.

Os nevos melanocíticos recorrentes que ocorrem após excisão cirúrgica incompleta (*shaving*) ou trauma podem mostrar características clínicas, dermatoscópicas e histopatológicas atípicas ou de MC *in situ* ¹⁰⁻¹³.

A dermoabrasão tem sido usada apenas para o tratamento de nevos melanocíticos congênitos (NMCs), principalmente os grandes ^{14, 15}. Este procedimento melhora cosmeticamente a lesão, pois reduz a pigmentação, mas não é capaz de remover os ninhos de melanócitos da profundidade, perpetuando o risco de malignização ^{16, 17}. Além disto, a dermoabrasão pode ser feita acidentalmente nos NMB em procedimentos cosméticos dermatológicos ¹⁸⁻²⁰ e os seus possíveis efeitos ainda não foram estudados.

Um estudo detalhado de NMBs dermoabradidos ainda não foi publicado na literatura. Este estudo tem o objetivo de avaliar as principais alterações dermatoscópicas que ocorrem nos NMB após dermoabrasão.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Porto Alegre, Brasil), após aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa deste hospital. Menores de idade participaram do estudo com consentimento assinado por responsável legal.

Entre março e maio de 2005, 50 nevos melanocíticos benignos de 15 pacientes de ambos os sexos foram selecionados para o estudo. Todos os pacientes foram encaminhados ao Departamento de Dermatologia por desejarem retirar os nevos. Foram incluídas na amostra lesões que mediam entre 4 a 15 mm. Nevos atípicos (NAs), com sangramento, localizados na face, extremidades ou genitais, pacientes gestantes ou com história de exposição ao sol ou trauma nos nevos nos últimos 30 dias foram critérios de exclusão.

Após consentimento por escrito, um questionário foi aplicado em todos os pacientes, com o registro de dados de anamnese e exame dermatológico (idade, sexo, cor, fototipo, história familiar de melanoma, número total de nevos melanocíticos, número de nevos em estudo, tamanho e localização dos nevos).

Os menores diâmetros das lesões foram marcados com caneta de marcação cirúrgica. A dermoabrasão foi realizada atingindo até o nível do derma superficial, sempre na metade esquerda ou inferior de cada lesão, conforme o eixo do menor diâmetro, deixando a outra metade da lesão intacta.

Este procedimento foi feito com um micromotor Dremel Minimate 750® (Dremel Racine, Wisconsin, USA), com uma velocidade de 10.000 rpm e brocas diamantadas esterilizadas com ponteiros de 3 mm de diâmetro. Após 4 semanas, imagens dermatoscópicas digitais foram realizadas novamente e os nevos foram excisados cirurgicamente.

Dermatoscopia Digital e Avaliações

O dermatoscópico digital Fotofinder (TeachScreen Software, Bad Birnbach, Germany) foi utilizado para realizar as imagens digitais. A sua programação permite organização, armazenagem e seguimento de lesões cutâneas individualmente ^{21, 22}. As imagens dos nevos estudados foram realizadas com um aumento de 20 vezes e armazenadas como arquivo de jpg.

As lesões foram avaliadas por dois métodos: qualitativamente por um dermatologista e quantitativamente pelo programa “Mole Analyser” do Fotofinder.

Na avaliação qualitativa, todas as imagens antes e depois da dermoabrasão foram avaliadas por um dermatologista experiente em dermatoscopia (R.M.B.), cegado em relação ao lado dermoabradido. As imagens dos nevos foram divididas no seu menor diâmetro, no centro da lesão, para permitir que os lados dos nevos fossem avaliados separadamente, tanto as imagens de antes como as de depois da dermoabrasão. Os lados foram codificados como: A1, A2, B1 e B2 para a análise das imagens (Figura 2.1), onde A1= lado não-dermoabradido antes da dermoabrasão (LnDA); A2= lado não-dermoabradido depois da dermoabrasão (LnDD); B1= lado dermoabradido antes da dermoabrasão (LDA) e B2= lado dermoabradido depois da dermoabrasão (LDD). As seguintes características foram avaliadas em cada um destes lados: simetria, bordas e componentes estruturais (rede pigmentar, pontos, glóbulos, estrias ou outros).

Quantitativamente, as imagens de antes e depois da dermoabrasão de cada nevo na sua totalidade foram avaliadas pelo programa “Mole Analyser”, que reproduz numericamente (em escores) as seguintes características das lesões: área,

perímetro, diâmetro, continuidade, regularidade, nitidez, assimetria, cores matizes, entropia e número de áreas diferentes.

Análise Estatística

Os achados qualitativos avaliados pelo dermatologista foram analisados usando o teste de McNemar, comparando-se LnDA com LnDD e LDA com LDD, separadamente. As médias dos escores do programa “Mole Analyser” antes e depois da dermoabrasão foram analisados usando o teste T de Student para amostras pareadas. O nível de significância foi considerado como $P < 0,05$. Os dados foram analisados usando o programa SPSS versão 12.0.

RESULTADOS

Dados Gerais

Dos 50 nevos estudados, 5 foram de pacientes do sexo masculino e 45 de pacientes do sexo feminino. A idade dos pacientes variou de 15 a 69 anos, com média de 38. A maioria dos pacientes incluídos no estudo tinha menos de 35 anos. Quatro pacientes eram fototipo cutâneo I de Fitzpatrick, 5 fototipo II, 3 fototipo III e 3 fototipo IV. Dois pacientes tinham história familiar de MM. Cinco pacientes tinham um número total de NMBs de até 10, 2 entre 10 e 20, 5 entre 20 e 50, e 3, mais de 50. Cada paciente teve 1 até 7 nevos estudados. As localizações dos nevos foram: 33 na região dorsal superior, 6 nos membros superiores, 4 na região dorsal inferior, 2 na região torácica anterior, 3 na região abdominal e 2 na região cervical. A média

dos maiores diâmetros das lesões foi 6,6 mm. Quarenta nevos foram diagnosticados como intradérmicos (80%) e 10, compostos (20%).

Resultados Dermatoscópicos

Quanto à avaliação qualitativa, o número e as porcentagens das características dermatoscópicas antes e após 4 semanas da dermoabrasão dos lados avaliados pelo dermatologista estão sumarizados na Tabela 3.1.

Houve uma redução significativa da presença de pontos (Figura 2.2) e glóbulos (Figura 2.3) no lado dermoabradido dos nevos (LDD) 4 semanas após o procedimento ($P=0,002$ para ambas estruturas). Ocorreu um desaparecimento da rede pigmentar em 75% dos casos que tinham esta estrutura no LDD, porém a diferença não foi significativa ($P=0,07$). Identificou-se o aparecimento de estrias em um nevo no LDD, estrutura que não foi vista em nenhum outro lado (Figura 2.4).

Quanto à avaliação quantitativa, as médias dos escores avaliados pelo “Mole Analyser” antes e depois da dermoabrasão estão apresentadas na tabela 2.

Após a dermoabrasão, houve um aumento significativo dos seguintes parâmetros do “Mole Analyser”: área ($P=0,035$), perímetro ($P=0,005$), diâmetro maior ($P=0,009$) e diâmetro menor ($P=0,013$), todos relacionados ao tamanho da lesão (Figuras 2.5 e 2.6). Houve um aumento do parâmetro “cor azul”, mas não significativo ($P=0,056$). Não houve alteração significativa quanto aos demais parâmetros avaliados.

DISCUSSÃO

Os NMBs traumatizados ou parcialmente excisados podem, algumas vezes, apresentarem características que dificultam no diagnóstico diferencial com MC^{10-12, 23}. Por isso, a avaliação histopatológica é mandatória em certos casos de nevos melanocíticos que sofreram algum tipo de trauma e que apresentam características atípicas. Apesar de ser freqüente na prática clínica dermatológica a queixa de trauma em NMB pelos pacientes²⁴, nenhum estudo dermatoscópico em NMBs traumatizados foi realizado até o presente momento.

Bortella-Estrada e cols. realizaram a primeira avaliação dermatoscópica em pigmentações melanocíticas que surgiram na região de cicatriz de exérese prévia de NMB ou MC e correlacionaram aos achados histopatológicos. O estudo mostrou as diferenças entre pigmentações reacionais e de recorrências melanocíticas. A presença de glóbulos e pigmentação heterogênea estão associadas à origem melanocítica especificamente e a presença de estrias e rede regular, estão mais frequentemente associadas à pigmentação reacional²³.

Os achados da avaliação qualitativa do presente estudo mostraram que, ao contrário dos resultados de Botella-Estrada e cols., os NMBs traumatizados por uma única dermoabrasão apresentam diminuição significativa da presença de pontos e glóbulos. Este achado pode ser explicado pela remoção mecânica destas estruturas durante a dermoabrasão e também pelo curto intervalo de análise do estudo (4 semanas). Talvez o período de intervalo entre o trauma e a avaliação dermatoscópica tenha sido curto demais para a regeneração completa da lesão, ou ainda, para o aparecimento significativo de outras estruturas que não as já apresentadas previamente, como pseudópodos, estrias, rede irregular, etc.

A dermatoscopia digital seqüencial (DDS) captura e armazena imagens dermatoscópicas sucessivas de lesões melanocíticas, separadas por um intervalo, permitindo a detecção de mudanças nas lesões ²⁵. O monitoramento dermatoscópico de lesões melanocíticas minimiza a exérese de lesões benignas e aumenta a chance de diagnóstico precoce de MC através da visualização de pequenas mudanças, sendo utilizado principalmente para seguimento de NAs ⁹. Haenssle e cols. demonstraram que o monitoramento de imagens dermatoscópicas tem uma maior sensibilidade de detecção de MC do que o controle feito apenas pelo exame dermatoscópico ²⁶. Apesar da maioria dos MCs surgirem *de novo*, uma parcela ocorre em NMB ^{27, 28}, portanto o monitoramento através de DDS de nevos melanocíticos com características atípicas está indicado.

Considerando que o diagnóstico e a excisão cirúrgica precoces são os principais objetivos na prevenção secundária do MC, que alguns casos de MCs são muito difíceis de serem reconhecidos clinicamente ² e que os MCs em geral mudam rapidamente ^{9, 29}, a detecção de modificações rápidas durante a DDS aponta para indicação de excisão.

Fuller e cols., estudando NAs, encontraram mudanças apenas em 1,6% (95 das 5.945 lesões estudadas) dos NAs monitorados pela DDS. Destes, 67% eram NAs, 26% NMBs e 1% MC. O controle fotográfico para o monitoramento foi realizado entre 3 a 52 meses (média 22 meses) após a primeira imagem, tempo muito maior do que o controle realizado no presente estudo. Naquele estudo, não houve referência de trauma como causa de mudanças em NAs ³⁰.

Quanto à avaliação dermatoscópica quantitativa do nosso estudo, houve aumento significativo de todos os parâmetros do “Mole Analyser” relacionados ao tamanho dos nevos após a dermoabrasão. Considerando que este aumento ocorreu

rapidamente, caso estes nevos estivessem sendo monitorados por DDS, consistiria em indicação para biópsia. Cabe ressaltar, que todos os nevos do nosso estudo foram excisados e que não houve nenhum diagnóstico de MC.

Talvez o crescimento das lesões no nosso estudo possa ser explicado, em parte, pela atividade fibroblástica na reparação tecidual após a dermoabrasão. Tem sido demonstrado que os fibroblastos influenciam na atividade dos melanócitos³¹. É possível que o processo de cicatrização tenha estimulado a produção de melanina¹³, resultando no aumento da área pigmentar das lesões.

Em resumo, os resultados do presente estudo sugerem que um trauma único em NMBs, como a dermoabrasão, pode induzir alteração significativa, tanto estrutural, como no tamanho da lesão. Considerando que toda a mudança lesional, principalmente o crescimento, no acompanhamento de nevos melanocíticos por DDS, deva ser considerada indicação de realização de exame histopatológico, o trauma deve ser levado em conta como fator produtor de modificações.

É importante que o clínico tenha conhecimento das alterações provocadas pelo trauma único em NMBs, em ordem de evitar erros diagnósticos e exéreses desnecessárias. Talvez, em nevos traumatizados, o intervalo de acompanhamento deva ser maior do que 4 semanas, pois, até este período, as modificações ainda permanecem. Porém, em termos gerais, recomenda-se a avaliação histopatológica em lesões que aumentaram rapidamente de tamanho durante o monitoramento dermatoscópico, com o objetivo de descartar a possibilidade de melanoma. Mais estudos são necessários, realizados após 4 semanas do trauma, para avaliar o tempo que estas alterações persistem.

TABELAS:

Tabela 3. 1

Comparação das características dermatoscópicas antes (LnDA) e após 4 semanas sem intervenção (LnDD); e antes (LDA) e após 4 semanas da dermoabrasão (LDD).

Características	LnDA	LnDD	Valor P	LDA	LDD	Valor P
Simetria						
Simétrico	24 (48%)	25 (50%)	NS	21 (42%)	28 (56%)	NS
Assimétrico	26 (52%)	25 (50%)	NS	29 (58%)	22 (44%)	NS
Bordas						
Nítidas	12 (24%)	11 (22%)	NS	12 (24%)	11 (22%)	NS
Não-nítidas	38 (72%)	39 (78%)	NS	38 (72%)	39 (78%)	NS
Rede Regular	10 (20%)	8 (16%)	NS	8 (16%)	2 (4%)	NS
Rede Irregular	4 (8%)	3 (6%)	NS	4 (8%)	2 (4%)	NS
Pontos	30 (60%)	26 (52%)	NS	34 (68%)	21 (42%)	0,002
Glóbulos	22 (44%)	22 (44%)	NS	24 (48%)	14 (28%)	0,002
Estrias	0	0	NS	0	1 (2%)	NS

LnDA= lado não-dermabradido antes

LnDD = lado não-dermabradido depois de 4 semanas, sem intervenção

LDA= lado dermabradido antes

LDD= lado dermabradido depois da dermoabrasão

NS = não significativo

Tabela3. 2

Comparação entre a avaliação dermatoscópica dos parâmetros do Fotofinder “Mole Analyser” antes e após 4 semanas da dermoabrasão.

Escores	Média antes (DP)	Média depois (DP)	Valor <i>P</i>
Área	22,44 (+/-17,00)	27,09 (+/-16,75)	0,035
Perímetro	20,96 (+/-9,11)	25,19 (+/- 10,32)	0,005
Diâmetro maior	6,21 (+/- 2,22)	7,02 (+/- 2,01)	0,009
Diâmetro menor	4,62 (+/- 2,11)	5,29 (+/- 1,87)	0,013
Continuidade	2,12 (+/- 1,46)	2,48 (+/- 1,80)	0,144
Regularidade	0,15 (+/- 0,21)	0,22 (+/- 0,43)	0,212
Nitidez	11,41 (+/- 12,79)	10,87 (+/- 10,57)	0,752
Assimetria	0,09 (+/- 0,08)	0,10 (+/-0,10)	0,280
Vermelho	186,16 (+/- 37,59)	189,81 (+/- 31,82)	0,183
Verde	115,53 (+/- 29,04)	118,89 (+/- 24,84)	0,150
Azul	45,76 (+/- 16,23)	48,07 (+/- 16,32)	0,056
Entropia	6,98 (+/- 0,51)	8,21 (+/- 8,71)	0,328
Número de áreas diferentes	4,66 (+/- 2,95)	5,16 (+/- 3,09)	0,199

DP = Desvio Padrão

FIGURAS

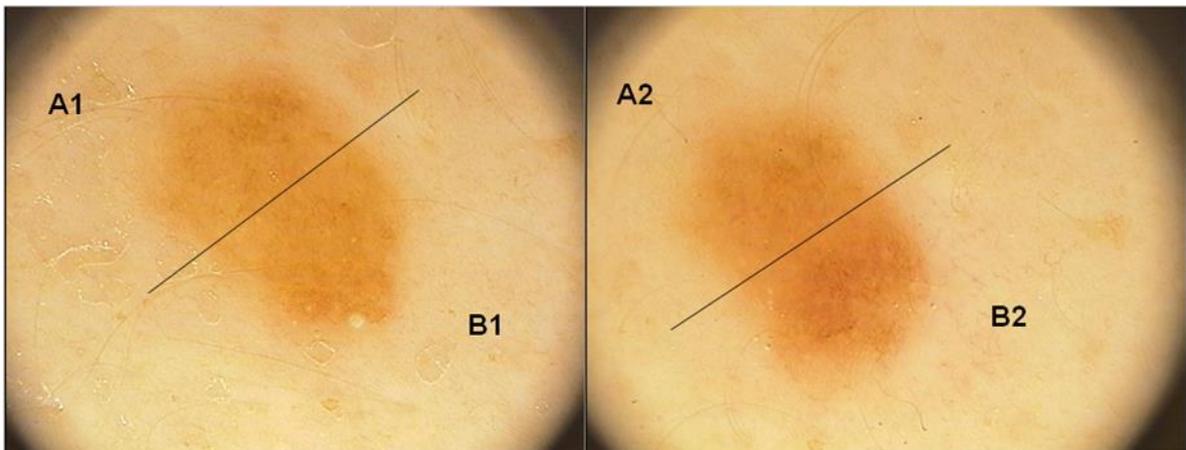


Figura2. 1

Modo de análise dermatoscópica qualitativa dos nevos estudados: A1=lado não-dermoabrado antes (LnDA); A2 = lado não-dermoabrado 4 semanas após a dermoabrasão (LnDD); B1 = lado dermoabrado antes da dermoabrasão (LDA); e B2= lado dermoabrado 4 semanas após a dermoabrasão (LDD).

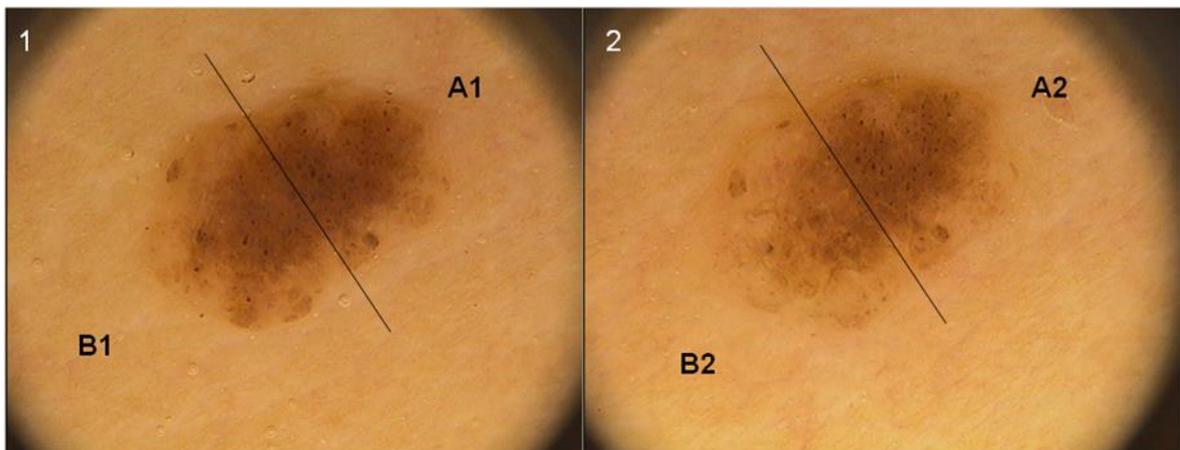


Figura2. 2

1) Imagem dermatoscópica digital de nevo melanocítico antes da dermoabrasão; e 2) imagem dermatoscópica do mesmo nevo, 4 semanas após a dermoabrasão, com diminuição dos pontos na metade esquerda da lesão (B2= lado dermoabrado depois).

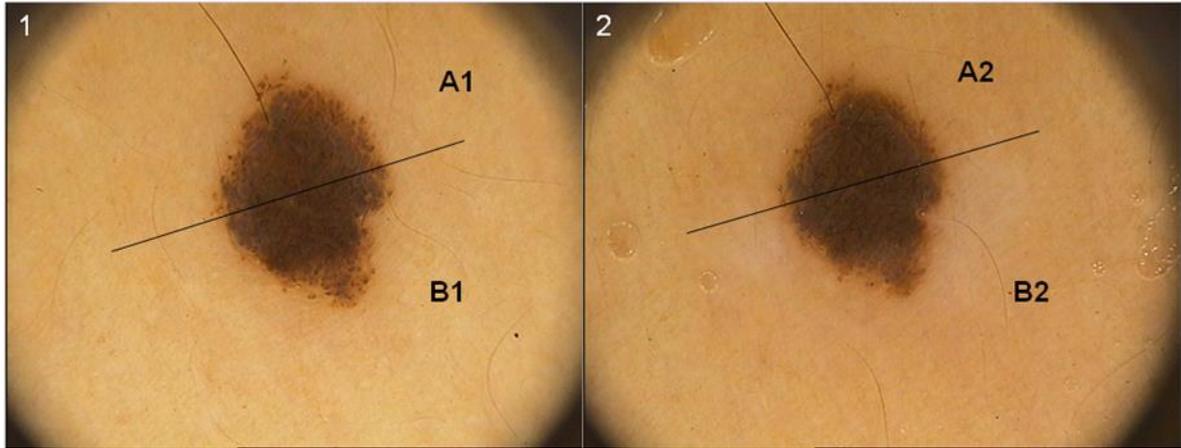


Figura2. 3

1) Imagem dermatoscópica digital de um nevo melanocítico antes da dermoabrasão; e 2) imagem dermatoscópica digital do mesmo nevo, 4 semanas após a dermoabrasão, ocorrendo diminuição de glóbulos na metade inferior (B2= lado dermoabradido depois).

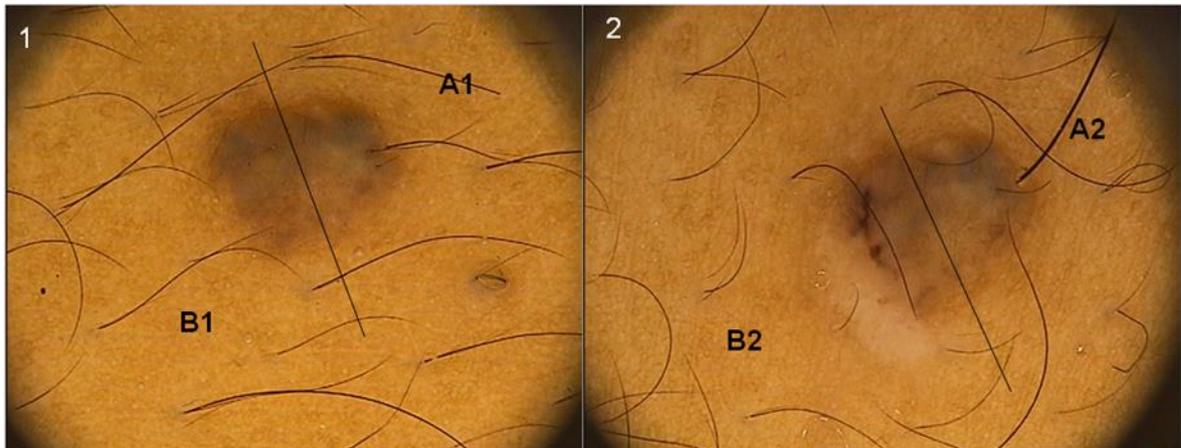


Figura2. 4

1) Imagem dermatoscópica digital de nevo melanocítico antes da dermoabrasão; e 2) imagem dermatoscópica do mesmo nevo, 4 semanas após a dermoabrasão mostrando aparecimento de estruturas semelhantes a estrias na metade esquerda da lesão (B2= lado dermoabradido depois).

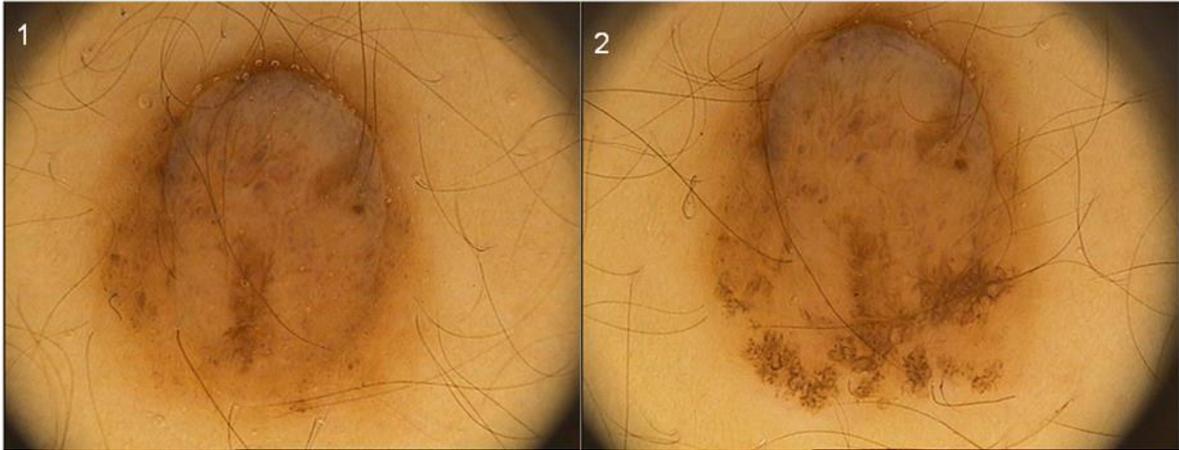


Figura2. 5

1) Imagem dermatoscópica digital de um nevo melanocítico antes da dermoabrasão; e 2) imagem dermatoscópica digital do mesmo nevo 4 semanas após a dermoabrasão, mostrando o crescimento da lesão detectado pelo Fotofinder.

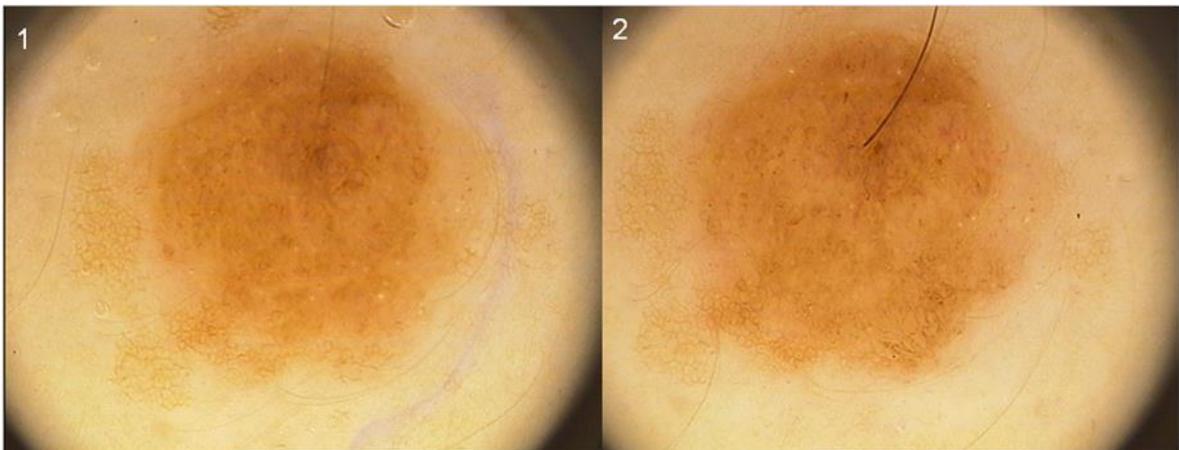


Figura2. 6

1) Imagem dermatoscópica digital de um nevo melanocítico antes da dermoabrasão; e 2) imagem dermatoscópica digital do mesmo nevo 4 semanas após a dermoabrasão, mostrando crescimento da lesão detectado pelo Fotofinder, com aumento da pigmentação na porção periférica inferior (lado dermoabradido).

Lista de Referências

1. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Delfino M. Epiluminescence microscopy: criteria of cutaneous melanoma progression. *J Am Acad Dermatol*. Jul 1997;37(1):68-74.
2. Puig S, Argenziano G, Zalaudek I, et al. Melanomas that failed dermoscopic detection: a combined clinicodermoscopic approach for not missing melanoma. *Dermatol Surg*. Oct 2007;33(10):1262-1273.
3. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol*. Sep 2008;159(3):669-676.
4. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminescence microscopy: patterns of modifications observed in early melanoma, atypical nevi, and common nevi. *J Am Acad Dermatol*. Sep 2000;43(3):467-476.
5. Skvara H, Teban L, Fiebiger M, Binder M, Kittler H. Limitations of dermoscopy in the recognition of melanoma. *Arch Dermatol*. Feb 2005;141(2):155-160.
6. Bauer J, Garbe C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. *Pigment Cell Res*. Jun 2003;16(3):297-306.
7. 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*. Apr 1999;40(4):549-557.
8. Kanzler MH, Mraz-Gernhard S. Primary cutaneous malignant melanoma and its precursor lesions: diagnostic and therapeutic overview. *J Am Acad Dermatol*. Aug 2001;45(2):260-276.
9. Argenziano G, Mordente I, Ferrara G, Sgambato A, Annese P, Zalaudek I. Dermoscopic monitoring of melanocytic skin lesions: clinical outcome and patient compliance vary according to follow-up protocols. *Br J Dermatol*. Aug 2008;159(2):331-336.
10. Hoang MP, Prieto VG, Burchette JL, Shea CR. Recurrent melanocytic nevus: a histologic and immunohistochemical evaluation. *J Cutan Pathol*. Sep 2001;28(8):400-406.
11. Park HK, Leonard DD, Arrington JH, 3rd, Lund HZ. Recurrent melanocytic nevi: clinical and histologic review of 175 cases. *J Am Acad Dermatol*. Aug 1987;17(2 Pt 1):285-292.
12. Selim MA, Vollmer RT, Herman CM, Pham TT, Turner JW. Melanocytic nevi with nonsurgical trauma: a histopathologic study. *Am J Dermatopathol*. Apr 2007;29(2):134-136.
13. Yoshida Y, Yamada N, Adachi K, Tanaka M, Yamamoto O. Traumatized recurrent melanocytic naevus with typical starburst pattern on dermoscopy. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(4):408-409.
14. Marghoob AA, Borrego JP, Halpern AC. Congenital melanocytic nevi: treatment modalities and management options. *Semin Cutan Med Surg*. Dec 2007;26(4):231-240.

15. Rompel R, Moser M, Petres J. Dermabrasion of congenital nevocellular nevi: experience in 215 patients. *Dermatology*. 1997;194(3):261-267.
16. Dragieva G, Hafner J, Kunzi W, et al. Malignant melanoma in a large congenital melanocytic nevus 9 years after dermabrasion in childhood. *Dermatology*. 2006;212(2):208-209.
17. Zutt M, Kretschmer L, Emmert S, Haenssle H, Neumann C, Bertsch HP. Multicentric malignant melanoma in a giant melanocytic congenital nevus 20 years after dermabrasion in adulthood. *Dermatol Surg*. Jan 2003;29(1):99-101; discussion 101.
18. Gruber R, Miranda E, Antony A. Dermabrasion for rhytids in the lateral canthal region. *Aesthetic Plast Surg*. Nov-Dec 2007;31(6):688-691.
19. Harmon CB. Dermabrasion. *Dermatol Clin*. Jul 2001;19(3):439-442, viii.
20. Campbell RM, Harmon CB. Dermabrasion in our practice. *J Drugs Dermatol*. Feb 2008;7(2):124-128.
21. Bauer J, Blum A, Strohacker U, Garbe C. Surveillance of patients at high risk for cutaneous malignant melanoma using digital dermoscopy. *Br J Dermatol*. Jan 2005;152(1):87-92.
22. Hofmann-Wellenhof R, Blum A, Wolf IH, et al. Dermoscopic classification of atypical melanocytic nevi (Clark nevi). *Arch Dermatol*. Dec 2001;137(12):1575-1580.
23. Botella-Estrada R, Nagore E, Sopena J, et al. Clinical, dermoscopy and histological correlation study of melanotic pigmentations in excision scars of melanocytic tumours. *Br J Dermatol*. Mar 2006;154(3):478-484.
24. Pharis DB, Zitelli JA. Sunburn, trauma, and the timing of biopsies of melanocytic nevi. *Dermatol Surg*. Sep 2001;27(9):835-836.
25. Altamura D, Avramidis M, Menzies SW. Assessment of the optimal interval for and sensitivity of short-term sequential digital dermoscopy monitoring for the diagnosis of melanoma. *Arch Dermatol*. Apr 2008;144(4):502-506.
26. Haenssle HA, Krueger U, Vente C, et al. Results from an observational trial: digital epiluminescence microscopy follow-up of atypical nevi increases the sensitivity and the chance of success of conventional dermoscopy in detecting melanoma. *J Invest Dermatol*. May 2006;126(5):980-985.
27. Purdue MP, From L, Armstrong BK, et al. Etiologic and other factors predicting nevus-associated cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Aug 2005;14(8):2015-2022.
28. Weatherhead SC, Haniffa M, Lawrence CM. Melanomas arising from naevi and de novo melanomas--does origin matter? *Br J Dermatol*. Jan 2007;156(1):72-76.
29. Menzies SW, Gutenev A, Avramidis M, Batrac A, McCarthy WH. Short-term digital surface microscopic monitoring of atypical or changing melanocytic lesions. *Arch Dermatol*. Dec 2001;137(12):1583-1589.
30. Fuller SR, Bowen GM, Tanner B, Florell SR, Grossman D. Digital dermoscopic monitoring of atypical nevi in patients at risk for melanoma. *Dermatol Surg*. Oct 2007;33(10):1198-1206; discussion 1205-1196.
31. Hedley SJ, Layton C, Heaton M, et al. Fibroblasts play a regulatory role in the control of pigmentation in reconstructed human skin from skin types I and II. *Pigment Cell Res*. Feb 2002;15(1):49-56.

12. Artigo II em Inglês

Dermabrasion in Melanocytic Nevi: Dermoscopic Findings

Taciana Dal`Forno,* Renato Marchiori Bakos,* Lucio Bakos*

Department of Dermatology of the Hospital de Clínicas of Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Abstract:

Introduction: Dermoscopic surveillance of benign melanocytic nevi (BMN) makes it possible to detect small modifications, and based on the findings a biopsy may be recommended to discard or obtain an early diagnosis of cutaneous melanoma. There are no studies that evaluate the dermoscopic modifications induced by abrasion in BMN.

Objective: Evaluate the main dermoscopic alterations that occur in BMN following dermabrasion.

Methods: This study evaluated 50 benign melanocytic nevi (from 15 patients), in which half of each lesion was submitted to dermabrasion, leaving the other half intact, and compared the dermoscopic findings from the two sides 4 weeks after the procedure.

Results: There was a significant reduction in the presence of dots and globules on the dermabraded side 4 weeks after the dermabrasion ($P=0.002$ for both structures) and a significant growth of all nevi (area, $P= 0.035$; perimeter, $P= 0.005$; largest diameter, $P=0.009$ and smallest diameter, $P=0.013$)

Conclusion: A single trauma, such as dermabrasion, in BMN, induces alterations in both the dermoscopic structure and size of the lesion, after 4 weeks. Given that, when dermoscopy is used to follow up BMN, all changes, mainly in the size of the

lesion, should be taken as indicating the need for surgical excision, the trauma should be considered a causal factor of modifications.

Keywords: Dermabrasion, melanocytic nevi, dermoscopy:

INTRODUCTION

Since dermoscopy was introduced 20 years ago, it has become the primary non-invasive, *in vivo* method used for the more accurate evaluation of cutaneous lesions. The terminology and criteria used in this technique have recently been standardised ^{1, 2}. A recent meta-analysis concluded that dermoscopy is more effective than clinical examination for the diagnosis of cutaneous melanoma (CM) in suspect lesions ³. Nevertheless, dermoscopic-based diagnosis is not 100% accurate, as a considerable number of small pigmented lesions or atypical nevi (AN) remain for which the distinction between early CM and benign pigmented lesions is difficult or impossible ⁴. In this case, this examination depends on the presence of classic dermoscopic features and is of limited value in the diagnosis of early MC and featureless melanomas⁵.

Benign melanocytic nevi (BMN) are important markers for the risk of developing CM. The total number of BMN on the body is the most important independent risk factor for CM and the risk of developing that lesion increases almost linearly in relation to the number of BMN ^{6, 7}. Given that 20 to 30% of CM is histologically associated with a BMN or AN ⁸, in managing patients with multiple BMN, two strategies are employed. The first consists in surgically removing all the atypical lesions, which results in a large number of unnecessary excisions of BMN

and, the second, involves the dermoscopic surveillance of the lesions and excision only of those lesions that change with time ⁹. Nevertheless, recurrent melanocytic nevi that occur following incomplete excision (*shaving*) or trauma, may show atypical clinical, dermoscopic and histopathological features or those of melanoma *in situ* ¹⁰⁻¹³.

Dermabrasion has been used only for the treatment of mainly giant congenital melanocytic nevi (CMN), ^{14, 15}. This procedure cosmetically improves the lesion, as it removes the pigmentation, but is not capable of removing the deep-lying nests of melanocytes, and so perpetuates the risk of malignancy ^{16, 17}. Furthermore, in cosmetic dermatological procedures, dermabrasion can be performed accidentally on BMN ¹⁸⁻²⁰ and possible effects of this have not yet been studied.

A detailed study of dermabraded BMN has yet to be published in the literature. The purpose of this study is to evaluate the main dermoscopic alterations that occur in BMN following dermabrasion.

MATERIALS AND METHODS

The study was carried out at the Dermatology Department of the Hospital de Clínicas in Porto Alegre (Universidade Federal do Rio Grande do Sul, School of Medicine, Porto Alegre, Brazil), following approval from the Ethics and Research Committee of the hospital. A consent form was signed by the legal guardian of any minors taking part in the study.

Between March and May 2005, 50 benign melanocytic nevi from 15 patients of both sexes were selected for the study. All the patients had been referred to the Dermatology Department because they wished to have the nevi removed. Lesions measuring from 4 to 15 mm were included in the sample. Atypical nevi (AN), those

with bleeding, or located on the face, extremities or genitals, pregnant patients or those with a history of exposure to the sun or trauma in the nevi in the previous 30 days were excluded from the sample.

Once written consent was obtained, the patients were asked to complete a questionnaire, which included details regarding medical history, and dermatological examinations (age, sex, colour, phototype, family history of melanoma, total number of melanocytic nevi, number of nevi in the study, size and location of the nevi).

The smallest diameters of the lesions were marked with a surgical marking pen. Dermabrasion, up to superficial dermis, was always performed on the left or lower half of the lesion, according to the axis of the smallest diameter, while the remaining half of the lesion remained untouched.

The procedure was performed using sterilized 3 mm-diameter diamond-tipped bits coupled to a Dremel Minimite 750[®] micromotor (Dremel Racine, Wisconsin, USA) used at a velocity of 10.000 rpm. After 4 weeks, digital Dermoscopic images were once again obtained and the nevi were surgically excised.

Digital Dermoscopy and Evaluations

The Fotofinder dermoscope (TeachScreen Software, Bad Birnbach, Germany) was used to obtain the digital images. This digital dermoscope can be programmed to facilitate the organisation, storage and follow-up of the cutaneous lesions individually ^{21, 22}. The images of the studied nevi were obtained using a 20X zoom and stored as jpg files.

Two methods were used to evaluate the lesions: qualitatively by a dermatologist and quantitatively using the "Mole Analyser" programme from Fotofinder.

In the qualitative evaluation, all the images obtained before and after the dermabrasion were evaluated by a dermatologist experienced in dermoscopy (R.M.B.), who was blind in relation to which side had undergone dermabrasion. The images of the nevi were divided along their smallest diameter, at the centre of the lesion, so that the two sides of each nevus could be evaluated separately, both in the images from before and after the dermabrasion. The sides were coded as follows: A1, A2, B1 and B2 for the analysis of the images (Figure 2.1), where A1=.non-dermabraded side before (nDSB); A2= non-dermabraded side after (nDSA); B1= dermabraded side before (DSB); and B2= dermabraded side after (DSA). The following features were evaluated in each of the sides: symmetry, borders and structural components (reticular pigment network, dots, globules, streaks and others).

Quantitatively, the images from before and after the dermabrasion of each whole nevus were evaluated using the "Mole Analyser" programme, which produces numerical scores for the following features of each lesion: area, perimeter, diameter continuity, regularity, sharpness, asymmetry, colour tones, entropy and number of different areas.

Statistical Analysis

The qualitative findings evaluated by the dermatologist were analysed using the McNemar test, comparing nDSB with nDSA, and DSB with DSA, separately. The means of the scores obtained from the "Mole Analyser" programme for the images of before and after dermabrasion were analysed using the Student's *t* test for paired samples. The level of significance adopted was $P < 0.05$. The data were analyzed using version 12.0 of the SPSS programme.

RESULTS

General Data

Of the 50 studied nevi, 5 were from male patients and 45 from women patients. The ages of the patients varied from 15 to 69 years, with an average age of 38. Most of the patients included in the study were less than 35 years of age. Four (4) patients were Fitzpatrick cutaneous phototype I, 5 phototype II, 3 phototype III and 3 phototype IV. Two patients had a family history of MM. Five patients had a total number of up to 10 BMN, 2 from 10 to 20, 5 from 20 to 50 and 3, more than 50. In each patient between 1 and 7 nevi were studied. The nevi were located as follows: 33 in the upper dorsal region, 6 on the upper limbs, 4 in the lower dorsal region, 2 in the anterior thoracic region, 3 in the abdominal region and 2 in the cervical region. The mean largest diameter of the lesions was 6,6 mm. Forty nevi were diagnosed as intradermic (80%) and 10 compound (20%).

Dermoscopic Findings

Regarding the qualitative evaluation, the number and the percentages of the dermoscopic features before and after 4 weeks of dermabrasion of the sides evaluated by the dermatologist are summarised in Table 3.1.

There was a significant reduction in the presence of dots (figure 2.2) and globules (figure 2.3) on the dermabraded sides of the nevi (DSA) 4 weeks after the procedure ($P=0.002$ for both structures). The pigment network disappeared in 75% of the cases in which the structure appeared in the DSA, though this difference was not significant ($P=0.07$). Streaks were seen to appear in one nevus in the DSA, which were not seen in any other side (figure 2.4).

With regard the quantitative evaluation, the mean scores evaluated by the "Mole Analyser" before and after the dermabrasion are presented in Table 3.2.

Following dermabrasion, there was a significant increase in the following parameters of the "Mole Analyser": area ($P=0.0035$); perimeter ($P=0.005$); large diameter ($P=0.009$) and; small diameter ($P=0.013$), all related to lesion size (Figures 2.5 and 2.6). There was an increase in the parameter "blue colour", though it was not significant ($P=0.056$). There was no alteration to the other evaluated parameters.

DISCUSSION

Traumatized or partially excised BMNs may, sometimes, present characteristics that impede a differential diagnosis with CM^{10-12, 23}. Therefore, a histopathological evaluation is mandatory in certain cases of melanocytic nevi that suffer some type of trauma and that present atypical characteristics. Although complaints by patients of trauma in BMN are common in dermatological clinical practice²⁴, no dermoscopic study in traumatized BMN has been carried out to date.

Bortella-Estrada *et al.* carried out the first dermoscopic evaluation of melanocytic pigmentation that emerge in the region of the excision scar of previously BMN or CM and correlated them with histopathological findings. The study showed the differences between reactive and recurring melanocytic pigmentation. The presence of globules and heterogeneous pigmentation are associated with a specifically melanocytic origin while the presence of streaks and regular network are more commonly associated with reactive pigmentation.

The findings of the qualitative evaluation in the present study show that, in contrast to the results reported by Botella-Estrada *et al*, the BMN traumatized by a single dermabrasion show a significant reduction in the presence of dots and

globules. This finding may be explained by the mechanical removal of these structures during dermabrasion as well as the short interval of the analysis in the study (4 weeks). Perhaps the length of the interval between the trauma and the dermoscopy was too short for the complete regeneration of the lesion, or for the significant appearance of structures other than those previously present, such as pseudopods, streaks, irregular network, etc.

Sequential digital dermoscopy (SDD) captures and stores successive dermoscopic images of melanocytic lesions separated by an interval, permitting the detection of changes in the lesions ²⁵. Dermoscopic surveillance of melanocytic lesions, used mainly in follow-up of AN ⁹, minimises the excision of benign lesions and increases the chance of early diagnosis of CM through the visualisation of small changes. Haenssle *et al* show that the surveillance using dermoscopic images is more effective at detecting CM than checks made exclusively with dermoscopy ²⁶. Though most CM appears *de novo*, a proportion occurs in BMN ^{27, 28}, therefore the use of SDD to monitor melanocytic nevi with atypical features is recommended.

Given that early diagnosis and excision are the main aims in the secondary prevention of CM, that some cases of CM are very difficult to recognise clinically ² and that CM, in general, change rapidly ^{9, 29}, the detection of rapid modifications during SDD would suggest the need for excision.

When studying AN, Fuller *et al*, found changes in only 1.6% (95 of the 5,945 studied lesions) of the AN monitored using SDD. Of these, 67% were AN, 26% BMN and 1% CM. Photographic surveillance was used between 3 and 52 months (average 22 months) after the first image, a much longer time period than that used in the present study. In the former study, there was no reference to trauma as a cause of changes in AN ³⁰.

With regard the quantitative dermoscopic evaluation in our study, there was a significant increase in all the parameters of the "Mole Analyser" related to the size of the nevi after dermabrasion. As this increase occurred rapidly, if these nevi had been monitored using SDD, it would point to an indication for biopsy. It should be pointed out that the nevi in our study were excised and that there was no diagnosis of CM.

Perhaps the growth of the lesions in our study can be explained, in part, by the fibroblastic activity in the repair of the tissue following dermabrasion. It has been demonstrated that fibroblasts influence melanocytic activity³¹. It is possible that the scarring process stimulated the production of melanin¹³, resulting in an increase in the pigmented area of the lesions.

In summary, the results of the present study suggest that a single trauma in BMN, such as dermabrasion, can induce significant alterations, both structural and in the size of the lesion. Since, when using SDD to follow up melanocytic nevi, all lesional change, mainly growth, should be considered indicative of the need for a histopathological examination, the trauma should be taken into account as a causal factor of the modifications. It is important that the clinician is aware of the alterations provoked by a single trauma in BMN, in order to avoid diagnostic errors and unnecessary excision. Perhaps, in traumatised nevi, the follow-up interval should be longer than 4 weeks, since, up to this period, the modifications persist. Nevertheless, in general terms, a histopathological evaluation recommended in lesions that rapidly increase in size during dermoscopic monitoring, in order to discard the possibility of melanoma.

Table3. 1

Comparison of the dermoscopic findings before (n-DSB) and after 4 weeks without intervention (n-DSA); and before (DSB) and after 4 weeks of dermabrasion (DSA).

Findings	n-DSB	n-DSA	P-value	DSB	DSA	P-value
<i>Symmetry</i>						
<i>Symmetric</i>	24 (48%)	25 (50%)	NS	21 (42%)	28 (56%)	NS
<i>Asymmetric</i>	26 (52%)	25 (50%)	NS	29 (58%)	22 (44%)	NS
<i>Borders</i>						
<i>Sharp</i>	12 (24%)	11 (22%)	NS	12 (24%)	11 (22%)	NS
<i>Non-sharp</i>	38 (72%)	39 (78%)	NS	38 (72%)	39 (78%)	NS
<i>Regular Pigment Network</i>	10 (20%)	8 (16%)	NS	8 (16%)	2 (4%)	NS
<i>Irregular Pigment Network</i>	4 (8%)	3 (6%)	NS	4 (8%)	2 (4%)	NS
<i>Dots</i>	30 (60%)	26 (52%)	NS	34 (68%)	21 (42%)	0,002
<i>Globules</i>	22 (44%)	22 (44%)	NS	24 (48%)	14 (28%)	0,002
<i>Streaks</i>	0	0	NS	0	1 (2%)	NS

n-DSB = non-dermabraded side before

n-DSA = non-dermabraded side after

DSB = dermabraded side before

DSA = dermabraded side after

NS = not significant

Table 3. 2

Comparison between the Fotofinder Mole Analyser's dermoscopic parameters evaluation before and after 4 weeks of the dermabrasion.

Scores	Mean before (SD)	Mean after (SD)	<i>P</i> - Value
Area	22,44 (+/-17,00)	27,09 (+/-16,75)	0,035
Perimeter	20,96 (+/-9,11)	25,19 (+/- 10,32)	0,005
Large Diameter	6,21 (+/- 2,22)	7,02 (+/- 2,01)	0,009
Small Diameter	4,62 (+/- 2,11)	5,29 (+/- 1,87)	0,013
Continuity	2,12 (+/- 1,46)	2,48 (+/- 1,80)	0,144
Regularity	0,15 (+/- 0,21)	0,22 (+/- 0,43)	0,212
Sharpness	11,41 (+/- 12,79)	10,87 (+/- 10,57)	0,752
Assymetry	0,09 (+/- 0,08)	0,10 (+/-0,10)	0,280
Red	186,16 (+/- 37,59)	189,81 (+/- 31,82)	0,183
Green	115,53 (+/- 29,04)	118,89 (+/- 24,84)	0,150
Blue	45,76 (+/- 16,23)	48,07 (+/- 16,32)	0,056
Entropy	6,98 (+/- 0,51)	8,21 (+/- 8,71)	0,328
Number of different areas	4,66 (+/- 2,95)	5,16 (+/- 3,09)	0,199

SD = Standard Deviation

Figures:

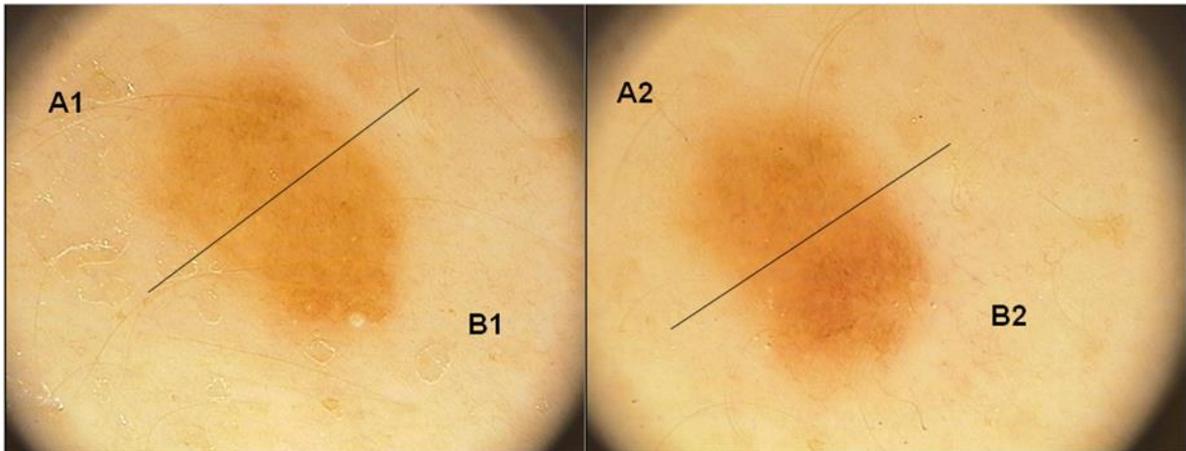


Figure2. 1

Mode of qualitative dermoscopic analysis of the studied nevi : A1= non-dermabraded side before (n-DSB); A2= non-dermabraded side after (n-DSA); B1= dermabraded side before (DSB); and B2= dermabraded side after (DSA)

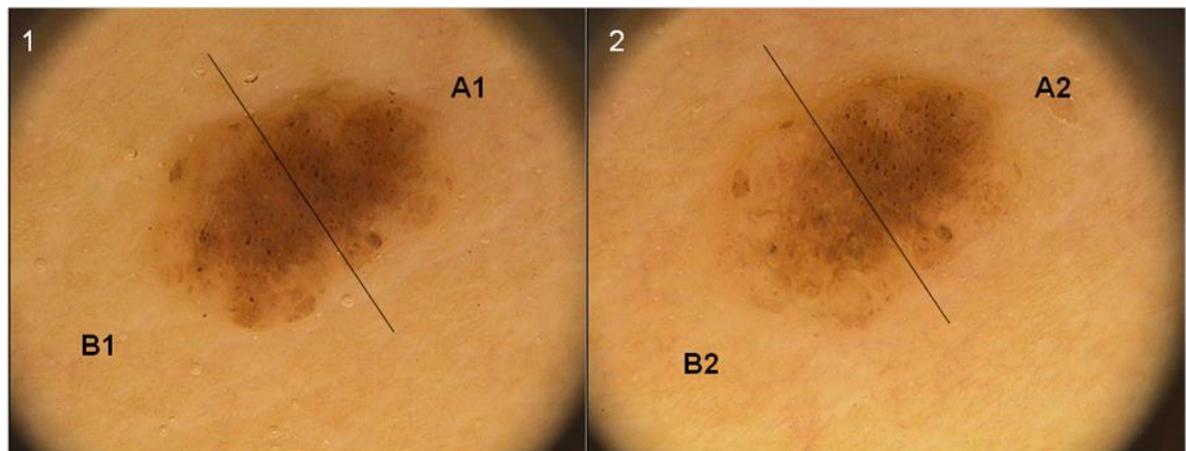


Figure2. 2

1) Digital dermoscopic image of a melanocytic nevus before dermabrasion; and 2) digital dermoscopic image of the same nevus, 4 weeks after dermabrasion, showing decrease of dots in the left half of the lesion (B2= dermabraded side after)

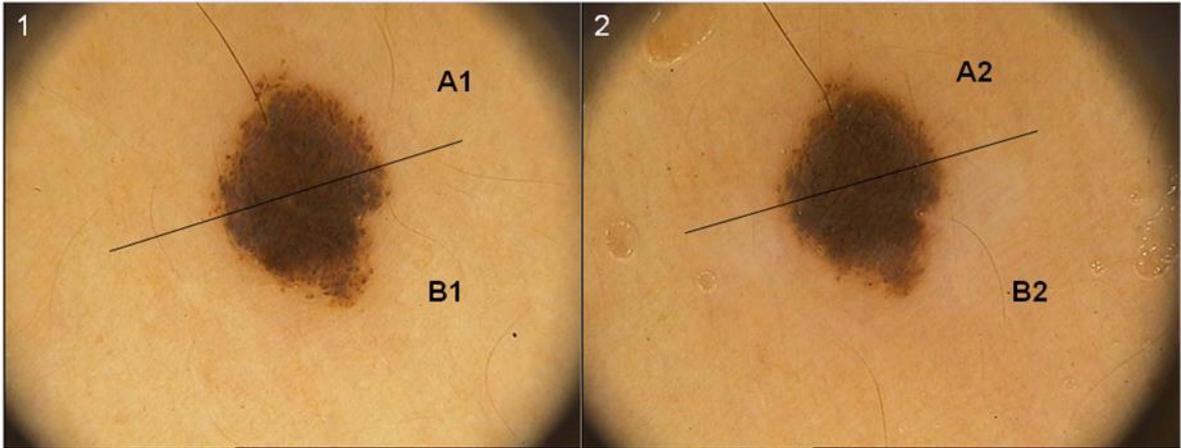


Figure2. 3

1) Digital dermoscopic image of a melanocytic nevus before dermabrasion; and 2) digital dermoscopic image of the same nevus, 4 weeks after dermabrasion, showing decrease of globules in the inferior half of the lesion (B2= dermabraded side after)

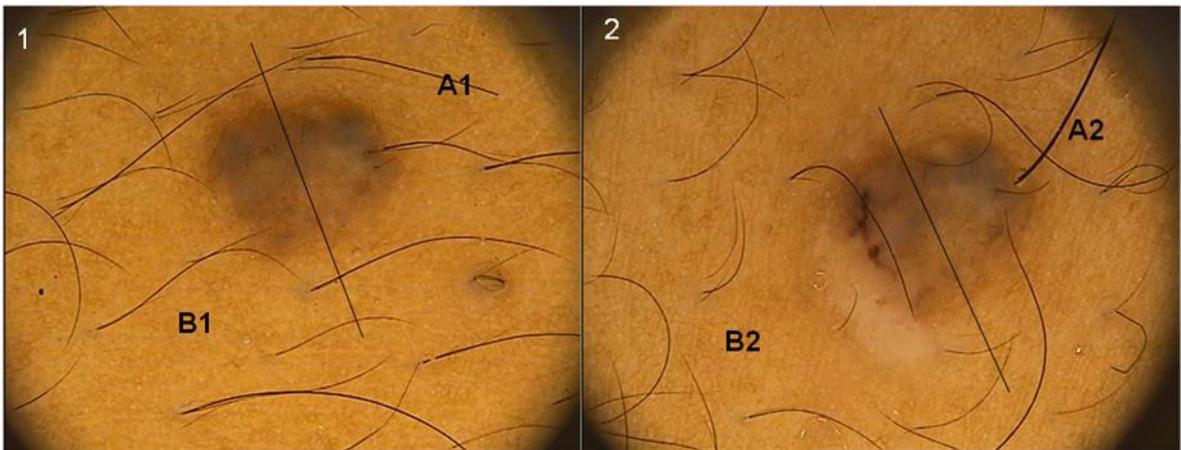


Figure2. 4

1) Digital dermoscopic image of a melanocytic nevus before dermabrasion; and 2) digital dermoscopic image of the same nevus, 4 weeks after dermabrasion, showing appearing of streaks in the left half of the lesion (B2= dermabraded side after)

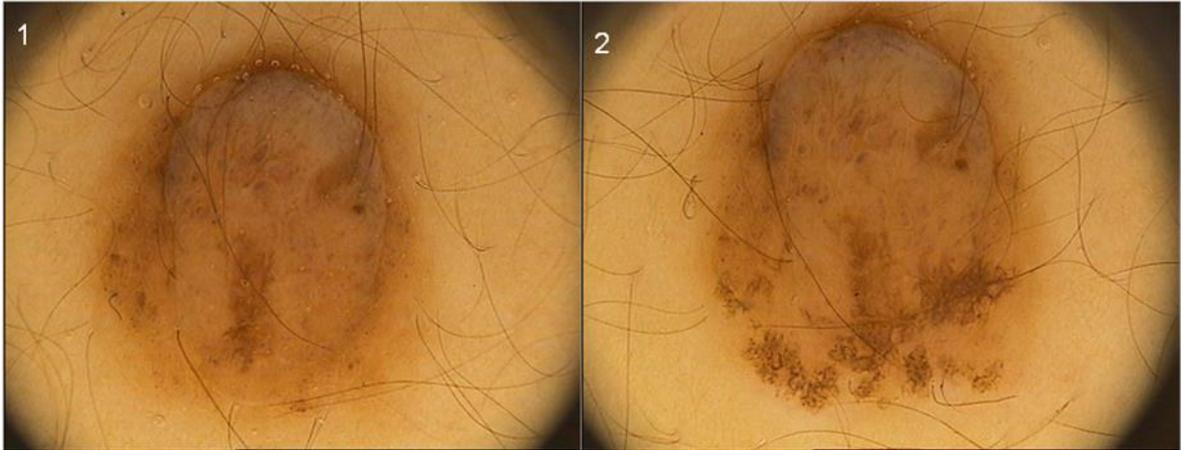


Figure2. 5

1) Digital dermoscopic image of a melanocytic nevus before dermabrasion; and 2) digital dermoscopic image of the same nevus, 4 weeks after dermabrasion, showing growth of the lesion, analysed by Fotofinder.

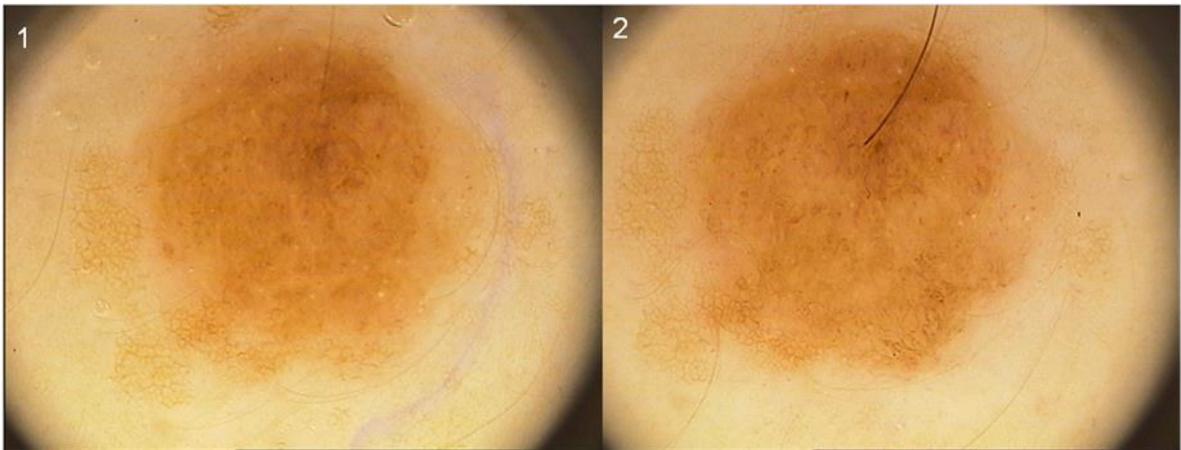


Figure2. 6

1) Digital dermoscopic image of a melanocytic nevus before dermabrasion; and 2) digital dermoscopic image of the same nevus, 4 weeks after dermabrasion, showing growth of the lesion, analysed by Fotofinder, and increase of the peripheral pigmentation in the inferior position (dermabraded side).

References

1. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Delfino M. Epiluminescence microscopy: criteria of cutaneous melanoma progression. *J Am Acad Dermatol*. Jul 1997;37(1):68-74.
2. Puig S, Argenziano G, Zalaudek I, et al. Melanomas that failed dermoscopic detection: a combined clinicodermoscopic approach for not missing melanoma. *Dermatol Surg*. Oct 2007;33(10):1262-1273.
3. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol*. Sep 2008;159(3):669-676.
4. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminescence microscopy: patterns of modifications observed in early melanoma, atypical nevi, and common nevi. *J Am Acad Dermatol*. Sep 2000;43(3):467-476.
5. Skvara H, Teban L, Fiebiger M, Binder M, Kittler H. Limitations of dermoscopy in the recognition of melanoma. *Arch Dermatol*. Feb 2005;141(2):155-160.
6. Bauer J, Garbe C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. *Pigment Cell Res*. Jun 2003;16(3):297-306.
7. 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*. Apr 1999;40(4):549-557.
8. Kanzler MH, Mraz-Gernhard S. Primary cutaneous malignant melanoma and its precursor lesions: diagnostic and therapeutic overview. *J Am Acad Dermatol*. Aug 2001;45(2):260-276.
9. Argenziano G, Mordente I, Ferrara G, Sgambato A, Annese P, Zalaudek I. Dermoscopic monitoring of melanocytic skin lesions: clinical outcome and patient compliance vary according to follow-up protocols. *Br J Dermatol*. Aug 2008;159(2):331-336.
10. Hoang MP, Prieto VG, Burchette JL, Shea CR. Recurrent melanocytic nevus: a histologic and immunohistochemical evaluation. *J Cutan Pathol*. Sep 2001;28(8):400-406.
11. Park HK, Leonard DD, Arrington JH, 3rd, Lund HZ. Recurrent melanocytic nevi: clinical and histologic review of 175 cases. *J Am Acad Dermatol*. Aug 1987;17(2 Pt 1):285-292.
12. Selim MA, Vollmer RT, Herman CM, Pham TT, Turner JW. Melanocytic nevi with nonsurgical trauma: a histopathologic study. *Am J Dermatopathol*. Apr 2007;29(2):134-136.
13. Yoshida Y, Yamada N, Adachi K, Tanaka M, Yamamoto O. Traumatized recurrent melanocytic naevus with typical starburst pattern on dermoscopy. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(4):408-409.
14. Marghoob AA, Borrego JP, Halpern AC. Congenital melanocytic nevi: treatment modalities and management options. *Semin Cutan Med Surg*. Dec 2007;26(4):231-240.
15. Rompel R, Moser M, Petres J. Dermabrasion of congenital nevocellular nevi: experience in 215 patients. *Dermatology*. 1997;194(3):261-267.

16. Dragieva G, Hafner J, Kunzi W, et al. Malignant melanoma in a large congenital melanocytic nevus 9 years after dermabrasion in childhood. *Dermatology*. 2006;212(2):208-209.
17. Zutt M, Kretschmer L, Emmert S, Haenssle H, Neumann C, Bertsch HP. Multicentric malignant melanoma in a giant melanocytic congenital nevus 20 years after dermabrasion in adulthood. *Dermatol Surg*. Jan 2003;29(1):99-101; discussion 101.
18. Campbell RM, Harmon CB. Dermabrasion in our practice. *J Drugs Dermatol*. Feb 2008;7(2):124-128.
19. Gruber R, Miranda E, Antony A. Dermabrasion for rhytids in the lateral canthal region. *Aesthetic Plast Surg*. Nov-Dec 2007;31(6):688-691.
20. Harmon CB. Dermabrasion. *Dermatol Clin*. Jul 2001;19(3):439-442, viii.
21. Bauer J, Blum A, Strohacker U, Garbe C. Surveillance of patients at high risk for cutaneous malignant melanoma using digital dermoscopy. *Br J Dermatol*. Jan 2005;152(1):87-92.
22. Hofmann-Wellenhof R, Blum A, Wolf IH, et al. Dermoscopic classification of atypical melanocytic nevi (Clark nevi). *Arch Dermatol*. Dec 2001;137(12):1575-1580.
23. Botella-Estrada R, Nagore E, Sopena J, et al. Clinical, dermoscopy and histological correlation study of melanotic pigmentations in excision scars of melanocytic tumours. *Br J Dermatol*. Mar 2006;154(3):478-484.
24. Pharis DB, Zitelli JA. Sunburn, trauma, and the timing of biopsies of melanocytic nevi. *Dermatol Surg*. Sep 2001;27(9):835-836.
25. Altamura D, Avramidis M, Menzies SW. Assessment of the optimal interval for and sensitivity of short-term sequential digital dermoscopy monitoring for the diagnosis of melanoma. *Arch Dermatol*. Apr 2008;144(4):502-506.
26. Haenssle HA, Krueger U, Vente C, et al. Results from an observational trial: digital epiluminescence microscopy follow-up of atypical nevi increases the sensitivity and the chance of success of conventional dermoscopy in detecting melanoma. *J Invest Dermatol*. May 2006;126(5):980-985.
27. Purdue MP, From L, Armstrong BK, et al. Etiologic and other factors predicting nevus-associated cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Aug 2005;14(8):2015-2022.
28. Weatherhead SC, Haniffa M, Lawrence CM. Melanomas arising from naevi and de novo melanomas--does origin matter? *Br J Dermatol*. Jan 2007;156(1):72-76.
29. Menzies SW, Gutenev A, Avramidis M, Batrac A, McCarthy WH. Short-term digital surface microscopic monitoring of atypical or changing melanocytic lesions. *Arch Dermatol*. Dec 2001;137(12):1583-1589.
30. Fuller SR, Bowen GM, Tanner B, Florell SR, Grossman D. Digital dermoscopic monitoring of atypical nevi in patients at risk for melanoma. *Dermatol Surg*. Oct 2007;33(10):1198-1206; discussion 1205-1196.
31. Hedley SJ, Layton C, Heaton M, et al. Fibroblasts play a regulatory role in the control of pigmentation in reconstructed human skin from skin types I and II. *Pigment Cell Res*. Feb 2002;15(1):49-56.

13. Considerações Gerais

CONSIDERAÇÕES GERAIS

O estudo demonstrou que 4 semanas após um trauma, como a dermoabrasão, os lados dermoabradidos dos nevos melanocíticos estudados ainda apresentaram uma maior frequência de alterações dermatoscópicas, histológicas e imuno-histoquímicas em relação ao lado não-dermoabrado. As alterações histológicas significativas foram: atipia melanocítica, infiltrado inflamatório e neovascularização. Na imuno-histoquímica houve uma maior imunorreatividade de melanócitos no componente juncional para HMB-45 e para Ki-67, com índice baixo, no componente dérmico. Na dermatoscopia houve diminuição significativa de estruturas, como pontos e glóbulos, e, na dermatoscopia digital, ocorreu o aumento de todos os parâmetros relacionados ao tamanho da lesão.

Os resultados deste estudo foram importantes para a identificação das alterações dermatoscópicas, histológicas e imuno-histoquímicas que podem ser provocadas pelo trauma de abrasão em nevos melanocíticos. O conhecimento de que estas alterações ainda permanecem após 4 semanas poderá nortear as recomendações de acompanhamento ou exérese cirúrgica de nevos melanocíticos traumatizados.

A ocorrência de alterações histológicas transitórias simuladoras de transformação maligna *in situ*, como o espalhamento pagetóide associado à atipia melanocítica, nos nevos melanocíticos traumatizados por abrasão ainda não havia sido relatada e deve ser reconhecida para evitar o diagnóstico incorreto de melanoma em nevos melanocíticos traumatizados por abrasão. Em caso de dúvida diagnóstica, o padrão de imunorreatividade de marcadores imuno-histoquímicos de

proliferação celular, como HMB-45 e Ki-67, podem auxiliar na diferenciação entre lesão benigna ou maligna.

As alterações encontradas neste estudo podem apenas demonstrar o processo de reparação tecidual dos nevos melanocíticos conseqüentes ao trauma. Mais estudos são necessários para determinar o tempo que elas permanecem.

Portanto, o conhecimento destas alterações provocadas pela abrasão em nevos melanocíticos é importante para o diagnóstico diferencial com melanoma cutâneo, evitando assim as futuras implicações deste diagnóstico.

“Curar algumas vezes, aliviar quase sempre, consolar sempre” (Hipócrates).

14. Anexos

ANEXO A

PROTOCOLO DE ANAMNESE E EXAME DERMATOLÓGICO

- N° do protocolo: _____
- Data de início: ___/___/___
- Prontuário: _____
- Nome do paciente: _____
- Endereço: _____ Telefone: _____

- Data de nascimento: ___/___/___ idade: _____
- Sexo: () (1) masculino (2) feminino
- Cor () (1) branca (2) preta (3) parda (4) amarela
- Fototipo: () (1) I (2) II (3) III (4) IV (5) V (6) VI
- Procedência: _____
- Descendência: _____
- Profissão: _____
- História familiar de melanoma: _____
- História de trauma prévio no nevo: _____
- História de alteração do nevo: _____
- Número de nevos no tegumento: () (1) menos de 10 (2) entre 10 e 20 (3) entre 20 e 50 (4) mais de 50
- _Número de lesões em estudo: _____
- _Cor do nevo: _____
- _Tamanho do nevo: _____
- _Forma do nevo: _____
- _Localização do nevo: _____

OBSERVAÇÕES:

ANEXO B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E INFORMADO

“Estudo das alterações clínicas, dermatoscópicas, histológicas e de imuno-histoquímica de nevos melanocíticos adquiridos após trauma mecânico superficial”

Pesquisadores Responsáveis: Dra. Taciana de Oliveira Dal’Forno (cel 92564593) e Dr. Lucio Bakos

Justificativa: Os sinais de pele sofrem algumas alterações logo após a ocorrência de trauma (por exemplo: arranhão, batida, etc). Estas alterações ocorrem nas primeiras semanas e, provavelmente, cedem após a melhora do trauma. Com o estudo destas alterações, detectadas por exames específicos, os efeitos do trauma nestes sinais poderão ser mais bem determinados.

Esta pesquisa busca detectar as alterações causadas pelo trauma em sinais de pele pigmentados, 4 semanas após um procedimento indolor, como a dermabrasão (lixamento da pele).

Os pacientes que participarem do estudo serão avaliados através dos seguintes procedimentos:

- ✓ exame clínico e dermatoscópico previamente a dermabrasão e após 4 semanas;
- ✓ fotografias clínicas e dermatoscópicas previamente a dermabrasão e após 4 semanas;
- ✓ dermabrasão com lixa, que será realizada na metade do sinal;
- ✓ retirada do sinal de pele no Centro Cirúrgico Ambulatorial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre após 4 semanas da dermabrasão.

Serão realizados exame anatomopatológico e imuno-histoquímico da lesão retirada.

A assinatura, neste consentimento informado, dará autorização ao pesquisador do estudo para utilizar os dados obtidos, incluindo a divulgação científica dos mesmos, sempre preservando o anonimato dos pacientes.

Eu, _____ assino e identifico este documento, declaro ter recebido explicação clara e completa sobre a pesquisa acima

mencionada. Declaro ser de livre vontade minha participação nesta pesquisa. Estou ciente que posso desistir de participar do estudo a qualquer momento sem prejuízo do meu atendimento.

Em caso de dúvidas, entrar em contato com os pesquisadores do estudo nos telefones (51)3316-8570 ou (51)91885812

Assinatura do paciente

-
Pesquisador Responsável

Orientador

Menores de 18 anos: Nome e assinatura do

responsável: _____

Porto Alegre, / /

ANEXO C

1) AVALIAÇÃO DERMATOSCÓPICA QUALITATIVA:

AVALIADOR:
DO CASO:

CASO:

FRAÇÃO

Características	A1	A2	B1	B2
Simetria	<input type="checkbox"/> simétrico <input type="checkbox"/> assimétrico			
Borda	<input type="checkbox"/> nítida <input type="checkbox"/> não-nítida			
Cores	<input type="checkbox"/> marrom-claro <input type="checkbox"/> marrom-escuro <input type="checkbox"/> preto <input type="checkbox"/> róseo <input type="checkbox"/> cinza <input type="checkbox"/> azul <input type="checkbox"/> amarelado <input type="checkbox"/> branco	<input type="checkbox"/> marrom-claro <input type="checkbox"/> marrom-escuro <input type="checkbox"/> preto <input type="checkbox"/> róseo <input type="checkbox"/> cinza <input type="checkbox"/> azul <input type="checkbox"/> amarelado <input type="checkbox"/> branco	<input type="checkbox"/> marrom-claro <input type="checkbox"/> marrom-escuro <input type="checkbox"/> preto <input type="checkbox"/> róseo <input type="checkbox"/> cinza <input type="checkbox"/> azul <input type="checkbox"/> amarelado <input type="checkbox"/> branco	<input type="checkbox"/> marrom-claro <input type="checkbox"/> marrom-escuro <input type="checkbox"/> preto <input type="checkbox"/> róseo <input type="checkbox"/> cinza <input type="checkbox"/> azul <input type="checkbox"/> amarelado <input type="checkbox"/> branco
Rede regular	<input type="checkbox"/> ausente <input type="checkbox"/> presente			
Rede irregular	<input type="checkbox"/> ausente <input type="checkbox"/> presente			
Pontos	<input type="checkbox"/> ausente <input type="checkbox"/> presente			
Glóbulos	<input type="checkbox"/> ausente <input type="checkbox"/> presente			
Estrias	<input type="checkbox"/> ausente <input type="checkbox"/> presente			
Outras estruturas	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			

OBSERVAÇÕES: _____

ANEXO C

2) AVALIAÇÃO DERMATOSCÓPICA QUANTITATIVA:

AVALIADOR:
DO CASO:

CASO:

FRAÇÃO

Avaliação Dermatoscópica Fotofinder “Mole Analyser”

Escores	Antes	Depois	Cor
Área			
Perímetro			
Diâmetro			
Continuidade (Irreg I)			
Regularidade (Irreg II)			
Nitidez			
Assimetria			
Vermelho			
Verde			
Azul			
Entropia			
Número de áreas diferentes			

OBSERVAÇÕES: _____

ANEXO D

AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA E IMUNO-HISTOQUÍMICA

AVALIADOR:

Nº CASO:

Fração:

AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA:

Classificação do nevo melanocítico: (1) juncional (2) composto (3) intradérmico

Legenda:

- 1) Atipia melanocítica: 0 = ausente; (+) = discreta; (++) = moderada; (+++) = acentuada
- 2) Demais parâmetros: 0 = ausente; (+) = presente

Achado Histológico	Marcado	Não-marcado
Atipia melanocítica		
Aumento do núcleo em relação ao citoplasma dos melanócitos		
Hiperplasia melanocítica		
Atrofia epidérmica		
Hiperkeratose		
Hiperplasia de queratinócitos		
Pigmentação basilar		
Infiltrado inflamatório		
Fusão de cones		
Fibroplasia lamelar		
Neoformação vascular superficial		
Melanofagia		

Obs:.....

AVALIAÇÃO IMUNO-HISTOQUÍMICA:

Legenda:

< 1% de células positivas	Nenhuma cruz (0)
1 a 5% de células positivas	Uma cruz (+)
5 a 10% de células positivas	Duas cruzes (++)
10 a 50% de células positivas	Três cruzes (+++)
> 50% de células positivas	Quatro cruzes (++++)

Marcador	Marcado		Não-marcado	
	Juncional	Dérmico	Juncional	Dérmico
HMB-45				
S-100				
Ki67				