



PIEL

FORMACION CONTINUADA EN DERMATOLOGIA

www.elsevier.es/piel



Revisión

Nódulos proliferativos versus melanoma maligno sobre nevus congénitos



Martín Céspedes Núñez^{a,*} y Pablo Vargas Mora^{a,b}

^aDepartamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

^bUnidad de Melanoma y Cáncer de Piel, Instituto Nacional de Cáncer, Santiago, Chile

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de julio de 2023

Revisado el 21 de septiembre de 2023

Aceptado el 24 de septiembre de 2023

On-line el 22 de noviembre de 2023

Palabras clave:

Nevus melanocíticos congénitos

Nódulos proliferativos

Melanoma maligno

—

Keywords:

Congenital melanocytic nevi

Proliferative nodules

Malignant melanoma

RESUMEN

Los nevus melanocíticos congénitos gigantes son lesiones generalmente presentes al nacimiento, en la mayoría de los casos de evolución benigna. En ellos, es posible encontrar el desarrollo de otras lesiones, como los nódulos proliferativos, que corresponden a proliferaciones dérmicas discretas de carácter benigno, así como también de melanomas malignos, lo que precisa la necesidad de un alto índice de sospecha y de contar con elementos distintivos de una condición u otra en caso de aparición de lesiones nodulares de inicio reciente. Revisamos las características clínicas, histológicas e inmunohistoquímicas que permiten diferenciarlas.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Proliferative nodules versus malignant melanoma in congenital nevi

ABSTRACT

Giant congenital melanocytic nevi (CMN) are lesions that are typically present at birth and, in the majority of cases, follow a benign course. Within these nevi, the development of other lesions can occur, such as proliferative nodules, which correspond to discrete dermal proliferations of benign nature, as well as malignant melanomas. This highlights the need for a high index of suspicion and the presence of distinctive elements for distinguishing between these conditions when nodular lesions of recent onset appear. We provide a review of the clinical, histological, and immunohistochemical features that allow differentiation between these entities.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: martincespede@ug.uchile.cl (M. Céspedes Núñez).

<https://doi.org/10.1016/j.piel.2023.09.009>

0213-9251/© 2023 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introducción

Los nevos melanocíticos congénitos (NMC) son agrupaciones anormales, pero benignas, de nevomelanocitos, que están presentes en la piel al nacimiento¹. Estos se clasifican según su tamaño proyectado en los adultos: en pequeños (<1,5 cm), medianos (1,5-20 cm), grandes (20-40 cm) y gigantes (>40 cm)².

Su frecuencia de aparición es de un 1 a 2% de los recién nacidos^{3,4}. Por su parte, aquellos mayores a 20 cm (es decir, como mínimo grandes), se estima que están presentes en uno de cada 20.000 recién nacidos⁴.

El principal riesgo que reviste esta condición es el desarrollo de melanoma maligno (MM), los cuales surgen principalmente en la dermis más profunda o en el tejido celular subcutáneo^{5,6}, presentándose entre un 0,05 y 10,7% (en promedio 0,7%) de los casos⁷. Dicho riesgo aumenta a medida que aumenta el tamaño del NMC, correspondiendo al 2,5% en NMC grandes y a un 3,1% en aquellos gigantes⁷.

Por su parte, los nódulos proliferativos (NP) corresponden a proliferaciones nodulares discretas a nivel dérmico, que surgen con frecuencia en NMC gigantes y pueden simular clínica e histológicamente un melanoma maligno⁸. Por lo anterior, es importante contar con elementos que nos permitan distinguir entre una entidad y otra, para ofrecer un tratamiento acorde a cada condición.

Así como otras proliferaciones benignas de los NMC, los NP generalmente surgen de aquellos NMC grandes o múltiples. En estos casos, los NP son mucho más frecuentes que lo melanomas, no así en los NMC pequeños, en que los NP son menos frecuentes y hay una proporción más pareja entre melanomas superficiales que comprometen la epidermis o la dermis, al compararlos con los NP^{1,9}. Al respecto, un estudio comparativo retrospectivo en pacientes con NMC encontró una proporción de 11:1 entre NP (n = 22) y melanomas letales (n = 2), de los cuales uno surgió de un NMC mediano y otro de uno pequeño. Por su parte, la mayoría de los NP surgieron de NMC gigantes⁹.

Clínicamente se identifican como nódulos blandos (fig. 1) los que en la dermatoscopia suelen tener un patrón homogéneo azul grisáceo (fig. 2), pudiendo estar presentes al nacer o surgir de novo en cualquier momento, a partir de un nevo congénito preexistente^{1,10,11}. Pueden estar más o menos pigmentados en comparación a la parte no nodular del nevo, con una superficie lisa y brillante, rara vez ulcerada^{8,10-12}. Su curso clínico típico es crecer durante un período de semanas, para luego estabilizarse y posteriormente volverse más pequeños o regresar por completo^{1,11}.

Los NMC gigantes a menudo presentan nódulos proliferativos clínicamente pequeños (<1 cm diámetro), que varían de color marrón pálido a marrón muy oscuro, generalmente con epidermis intacta⁸. También se pueden presentar como nódulos dérmicos grandes (>1 cm de diámetro), menos frecuentes, que pueden crecer rápidamente al inicio y ocasionalmente ulcerarse, pero si no se tratan, por lo general se vuelven más pequeños y blandos^{8,12-14}.

Sin embargo, ciertos NP pueden presentar algunas características clínicas que plantean la preocupación de malignidad, como son los cambios de color, tamaño y forma,



Figura 1 – Nevo melanocítico congénito gigante, con un nódulo palpable de 1 cm paramedial izquierdo (marcado con lápiz azul y encerrado en el recuadro blanco), asociado a otros pequeños nódulos hacia el polo cefálico, de 1-2 mm.

el crecimiento muy rápido y la ulceración⁸. La presencia de ulceración debe alertar sobre la presencia de un MM, aunque dicho hallazgo puede encontrarse en NP, sobre todo cuando son múltiples⁹.



Figura 2 – Visión dermatoscópica del nevo congénito gigante, en que se aprecian múltiples glóbulos café, sobre un fondo azul grisáceo homogéneo, de tipo congénito.

Debido a la frecuente confusión con el diagnóstico de melanoma, cuyo tratamiento difiere, se hace necesario contar con elementos clínicos e histopatológicos para diferenciar ambas entidades, los cuales serán analizados a continuación.

Clínica

Los NP se presentan como nódulos que se caracterizan por tener un borde bien definido, contorno redondeado u ovalado y una superficie lisa y a veces brillante¹. Son blandos o firmes, pero no duros, por lo general de 0,5 a 2 cm (hasta 5 cm), de color rosa o con una pigmentación un poco menos oscura que el NMC circundante¹. En la dermatoscopia se ha descrito la presencia de vasos atípicos fuera de foco, áreas rojo lechosas, hipopigmentadas y azuladas¹⁵. La multiplicidad de las lesiones podría ser más orientadora de NP en comparación a MM⁹.

Por su parte, los melanomas cutáneos que surgen del NMC generalmente se presentan como un nuevo nódulo o bulto^{5,6} (fig. 3A), hiperpigmentación, hipopigmentación o ulceración, siendo este el hallazgo más característico de melanoma^{9,11}. En la dermatoscopia, los elementos sugerentes de un melanoma que crece sobre un NMC son el retículo inverso, las líneas anguladas grises y la aparición de un área sospechosa (puntos/glóbulos irregulares, velo azul blanquecino, pseudópodos, blotch irregular) en la periferia de la lesión preexistente, que suele presentar un patrón globular en empedrado¹⁶ (fig. 3B y C). Otro elemento característico en su presentación es la linfadenopatía local debido a metástasis¹.

Histopatología

Los melanomas se caracterizan por presentar en la histología nódulos expansivos de melanocitos epitelioides localizados con mayor frecuencia en la unión dermoepidérmica (fig. 4A y B), además de la dermis y el tejido subcutáneo, con alto recuento mitótico (5 a 20 mitosis/mm³, media de 12,5), atipia centronuclear intensa, mitosis atípicas, ascenso de melanocitos atípicos, borramiento, aplanamiento o ulceración extensa de la epidermis y maduración insuficiente de melanocitos en la base de la lesión^{9,11}. Las necrosis o el pleomorfismo nuclear evidente también indican melanoma¹¹. Otra característica de los MM que surgen dentro de un NMC, es su clara delimitación con el nevo adyacente, en lugar de mezclarse⁸.

En el caso de los NP, la histopatología muestra una o varias lesiones nodulares expansivas compuestas por melanocitos epitelioides, que empujan y a menudo distorsionan las estructuras circundantes^{1,9}. Dichos nódulos se caracterizan por un área de mayor densidad celular y actividad mitótica en comparación al nevo congénito adyacente y habitualmente consisten en melanocitos de mayor tamaño y con un núcleo más grande que las células del nevo adyacente (fig. 5A-C)^{11,17,18}.

En comparación al melanoma, suelen tener un recuento de mitosis menor (0 a 20 mitosis/mm³, media de 4,59), no haber necrosis, atipia citológica o aumento de actividad proliferativa^{1,9}. En caso de que hubiera atipia citológica, las células suelen ser homogéneas y la actividad mitótica es relativamente baja¹. Otros reportes de caso se han basado en

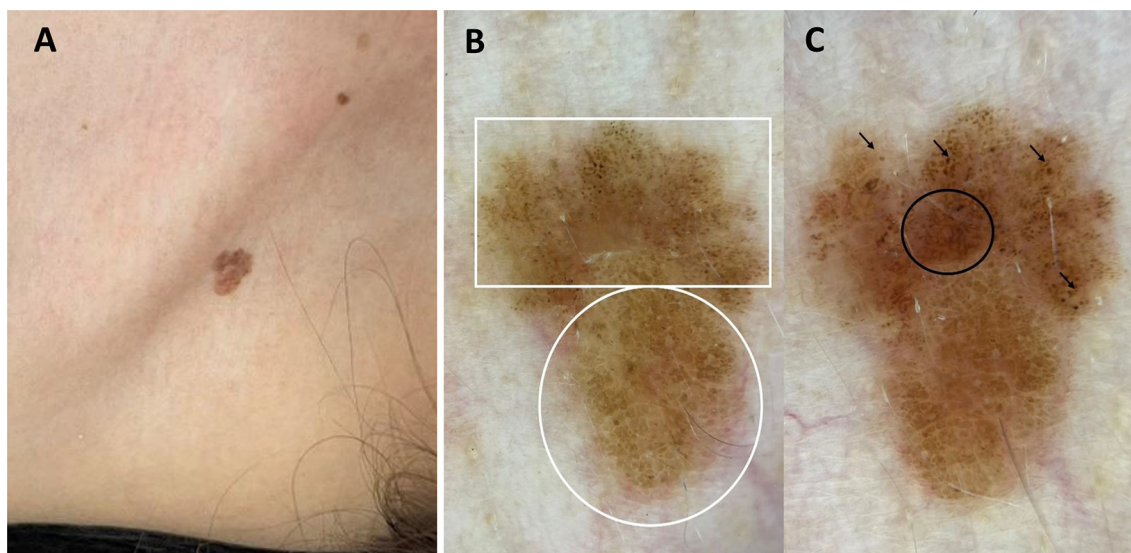


Figura 3 – Melanoma desarrollado sobre NMC. A) Se aprecia el crecimiento de una lesión solevantada (melanoma) adyacente al extremo superior de una mácula hiperpigmentada preexistente, presente desde el nacimiento (que corresponde al NMC), en la región supraclavicular izquierda. B) Dermatoscopia en la que se aprecia un patrón globular en empedrado predominante (círculo blanco) que corresponde al NMC, que en la periferia hacia el extremo superior presenta puntos y glóbulos café distribuidos irregularmente a lo largo de la lesión (rectángulo blanco). C) En el seguimiento dermatoscópico a los 3 meses, se aprecian cambios en la zona superior sospechosa, caracterizados por un aumento en el número y tamaño de los glóbulos café (flechas negras), además de la aparición de un retículo inverso (círculo negro), correspondiente al melanoma. Imagen gentileza Dr. Ruben González.

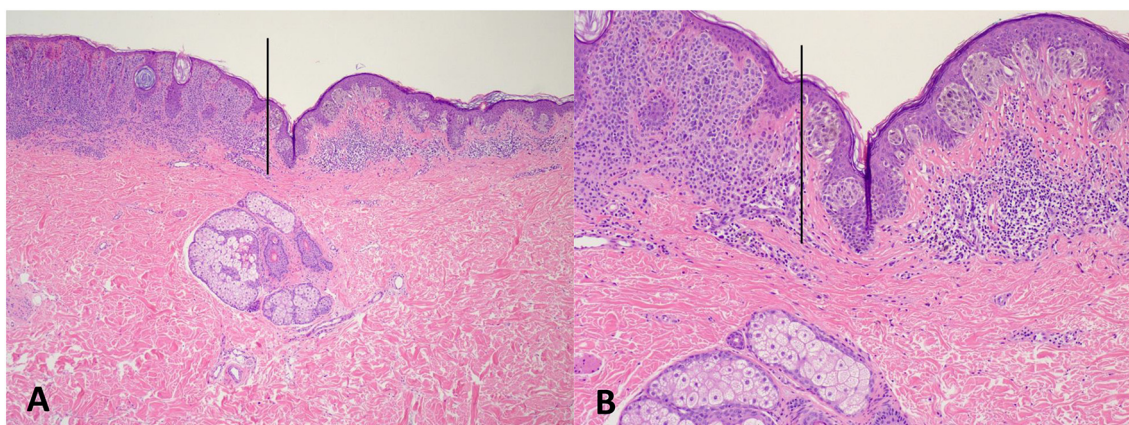


Figura 4 – Imagen histológica de la lesión de la figura 3, melanoma desarrollado sobre NMC. A) Se identifica la piel con una lesión pigmentada melanocítica combinada, claramente delimitada por la línea negra; hacia la izquierda se observa una lesión solevantada de origen dérmico, dispuesta en nidos y cordones, con anexocentricidad; hacia la derecha una lesión ubicada en la unión dermoepidérmica dispuesta en nidos irregulares, asociada a un infiltrado inflamatorio linfocitario maduro (H&E 10X). B) A mayor aumento de la imagen anterior, se observa hacia la izquierda una proliferación de melanocitos en nidos y cordones, sin atipias ni mitosis, con signos de maduración, que corresponde al nevo melanocítico de hábito congénito; hacia la mitad derecha de la imagen se aprecia la proliferación de melanocitos atípicos dispuestos en la unión dermoepidérmica, predominantemente en nidos irregulares en forma y tamaño, y también como unidades solitarias confluentes no equidistantes, que corresponde al melanoma in situ en relación al NMC. (H&E 40X). Imagen gentileza Dr. Ivo Sazunic.

características como la transición suave entre el nódulo y la lesión preexistente (parte no nodular del nevo), la ausencia de núcleos atípicos fuertes y de figuras mitóticas atípicas para plantear el diagnóstico de NP¹¹. Frecuentemente surgen múltiples nódulos desde un solo nevo gigante, en contraste con la transformación maligna a melanoma, que suele ser única¹¹.

Sin embargo, los hallazgos microscópicos de los NP son diversos, yendo desde áreas expansivas sutiles y áreas hipercelulares discretas (generalmente menores de 5 mm) hasta proliferaciones atípicas^{17,18}, habiéndose descrito varios patrones morfológicos que pueden presentar estos NP: 1) nódulo expansivo bien delimitado de melanocitos epitelioides, patrón más común, caracterizado por bajo recuento mitótico y atipia nuclear leve a moderada, sin atipia intensa, 2) pseudo melanoma nevoide, 3) pseudo nevo azul, 4) proliferación de pequeñas células azules redondas, con cromatina muy gruesa y sin nucléolos muy visibles, con atipia nuclear intensa y recuentos mitóticos elevados que se asemejan a un carcinoma de células de Merkel; 5) otros patrones complejos que incluyen la mezcla de 2 o más de los anteriores⁹.

Otro estudio menciona 2 rangos de apariencias histológicas de las lesiones benignas que se pueden confundir con melanoma maligno⁸: 1) los nódulos proliferativos benignos o expansivos, compuestos caracterizados por focos altamente celulares o nódulos de melanocitos atípicos (asociado a la apariencia clínica de nódulos dérmicos más pequeños). Células melanocíticas epitelioides atípicas con mitosis infrecuentes que se mezclan imperceptiblemente con el nevo subyacente y muestran evidencia de maduración⁸. Nódulos claramente delimitados, de células epitelioides

grandes con abundante citoplasma y sin mitosis presentes dentro de la dermis papilar^{8,19}. En ambos tipos hay poca o ninguna necrosis, poca o ninguna mitosis y ningún componente de unión atípico⁸. 2) Los nódulos dérmicos tumorales y nódulos subcutáneos, compuestos por melanocitos monomorfos, epitelioides y fusiformes o pequeños, que pueden mostrar diferenciación neural, o más raramente, mesenquimatosas, pudiendo también estar presentes elementos hamartomatosos, incluidas células adiposas y cartílago^{8,20}. Estos nódulos pueden exhibir atipia citológica variable, pero suelen mezclarse con las células del nevo subyacente y muestran poca o ninguna necrosis⁸. Pueden presentar figuras mitóticas normales y a veces numerosas, lo que refleja crecimiento rápido benigno.

Muchas de las características observadas típicamente en los melanomas, pueden también ser observadas en NP, tales como el alto recuento mitótico, atipia nuclear, e incluso, mitosis atípicas y necrosis, lo que hace difícil la distinción entre ambas entidades^{8,10}.

De lo anterior se puede desprender que algunos nódulos proliferativos pueden presentar hallazgos histológicos atípicos, dando la impresión de malignidad, lo que dificulta su diferenciación de los melanomas malignos. En un reporte de caso y revisión de la literatura, se presentó un NP que en la sección congelada mostró pleomorfismo nuclear y alto número de figuras mitóticas, lo que llevó al diagnóstico inicial de melanoma maligno, llevando incluso a que el paciente en cuestión recibiera quimioterapia⁸. Posteriormente, el examen del tejido fijado en formalina mostró una gran lesión proliferativa de celularidad variable, compuesta por células moderadamente pleomórficas ricas en mitosis (>10 por campo de gran aumento), las cuales tenían una configuración

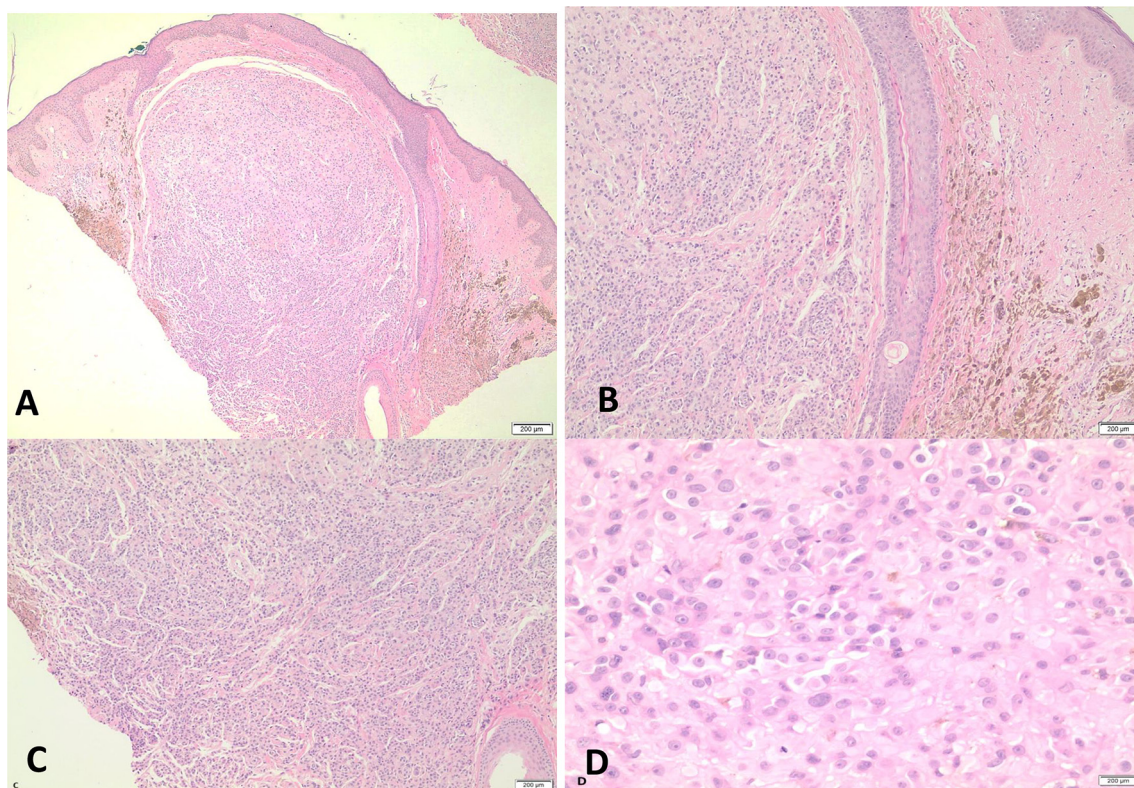


Figura 5 – Imagen histológica de NP sobre NMC. A) Hacia los extremos de la muestra, se observa la piel con una lesión melanocítica de células fusadas, intensamente cargadas de melanina, con anexo y angiocentricidad, que corresponde a un NMC, el cual también se aprecia hacia la profundidad de la zona central de la muestra; en la porción central de la muestra, nódulo de contornos netos que hacia lo profundo se entremezcla con el NMC (H&E 4X). B) Hacia la derecha, proliferación de células melanocíticas fusadas dispuestas en nidos y cordones, cargadas de melanina, con anexo y angiocentricidad, que corresponde al NMC; hacia la izquierda, proliferación de células melanocíticas epitelioides de abundante citoplasma eosinofílico y núcleos prominentes, que corresponden al NP (H&E 10X). C) Se observa la maduración del NP hacia la profundidad (de superior a inferior en la imagen), entremezclándose con el NMC subyacente (H&E 10X). D) Se aprecian las células del NP en mayor detalle, con un amplio citoplasma eosinofílico y núcleos con nucléolos prominentes, regulares, sin atipias ni mitosis (H&E 40X).

normal. Las áreas de hiper celularidad se mezclaron imperceptiblemente con las áreas del nevo circundante. No se observó ningún componente de la unión y poca necrosis⁸.

Estos NP con características inhabituales se denominan nódulos proliferativos (NP) atípicos. Un estudio retrospectivo de 43 pacientes con NMC encontró que los hallazgos que diferencian a los NP atípicos de los NP benignos o típicos corresponden a la demarcación nítida ($p < 0,001$), el borramiento epidérmico ($p < 0,001$), crecimiento expansivo ($p < 0,01$), pleomorfismo nuclear ($p < 0,01$) y las mitosis aumentadas ($p < 0,01$)¹⁰.

El alto número de mitosis en un NP reflejaría la rápida naturaleza proliferativa de la lesión y no necesariamente su transformación maligna⁸.

Los recuentos mitóticos altos podrían encontrarse en el patrón de células redondas pequeñas, el patrón complejo o aquellas morfologías distintas a la de los nódulos expansivos de melanocitos epitelioides altamente atípicos⁹.

Las características histológicas aceptadas como evidencia de malignidad en el adulto también pueden estar presentes en las lesiones benignas en los lactantes, a saber, la actividad

mitótica, el pleomorfismo nuclear y la proliferación melanocítica pagetoide²⁰.

Inmunohistoquímica

En cuanto a la inmunohistoquímica, se ha visto en que los NP atípicos muestran niveles promedio de Ki-67 ($7,23 \pm 1,45$) y fosfohistona H3 significativamente mayores que aquellos NP benignos ($1,01 \pm 0,28$) y los NMC subyacentes, no así para el caso del CD117. Estos hallazgos sugieren que la presencia de un alto nivel de expresión de estos parámetros es un elemento útil para la distinción entre NP atípicos de aquellos benignos. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la expresión de Ki-67 y CD117 entre los NP atípicos y los melanomas dérmicos¹⁰.

Estos hallazgos sugieren que los NP representan una población celular distinta dentro de los NMC, con un comportamiento biológico que se encuentra entre el de un nevo benigno y un melanoma maligno, debiendo ser tratados como una lesión *borderline*¹⁰.

Tabla 1 – Características clínicas, histopatológicas y de biología molecular que orientan hacia el diagnóstico de nódulo proliferativo o melanoma maligno

Característica	Nódulo proliferativo [en los nódulos proliferativos atípicos]	Melanoma maligno
<i>Clinica</i>		
Ulceración	En general ausente	Presente
Número	Único o múltiples	En general único
Linfadenopatía	Ausente	Presente
<i>Histopatología</i>		
Mitosis	Típicas	Atípicas
Recuento mitótico	Bajo ^a [alto]	Alto
Reacción epidérmica	Hiperqueratosis [borramiento]	Borramiento, aplanamiento o ulceración extensa
Atipia citológica	Ausente	Presente, intensa
Pleomorfismo nuclear	Ausente [presente]	Presente
Componente de unión DE	Ausente	Presente
Necrosis	Ausentes	Presentes
Relación con nevus circundante	Mezcla imperceptible [demarcación nítida]	Bien demarcado
<i>Inmunohistoquímica</i>		
Ki-67	Bajo [alto]	Alto
PPH3	Bajo [alto]	
5-hmC	Alto % de células positivas	Bajo % de células positivas
<i>Biología molecular</i>		
Número de copias cromosómicas	Cambios en cromosomas completos	Pérdidas y ganancias de parte de los cromosomas

^a El recuento mitótico puede ser alto en nódulos proliferativos típicos que se encuentran en fase de proliferación.

Otro elemento importante a mencionar es la medición del porcentaje de células positivas para 5-hidroximetilcitosina (5-hmC), que en un estudio retrospectivo mostró diferencias significativas entre los nódulos proliferativos (90,65%) y los melanomas (7,87%)²¹, postulándose como un posible marcador sensible para discriminación entre NP y melanomas que crecen sobre un NMC.

Biología molecular

Dada la dificultad que reviste diferenciar entre NP y melanomas utilizando solo hallazgos clínicos e histopatológicos, resulta importante mencionar otras herramientas complementarias de las que se dispone, como por ejemplo la medición del número de copias cromosómicas. Mientras los NP generalmente muestran cambios en el número de copias que involucran cromosomas completos, el melanoma típicamente muestra grandes ganancias y pérdidas múltiples de partes de los cromosomas^{19,22}. Sin embargo, lo anterior no se ha podido replicar en otros estudios, por lo que por el momento la medición del número de copias corresponde a un método complementario en el análisis de las diferencias entre lesiones benignas y malignas.

Actitud ante el paciente

Considerando lo anterior, ante la presencia de lesiones nodulares que crecen sobre un nevo melanocítico gigante, más aún cuando este está ulcerado y/o se asocia a linfadenopatías, se requiere descartar la aparición de un melanoma cutáneo originado sobre NMC, para lo cual se recomienda realizar de

forma urgente una biopsia excisional, con un posterior examen histopatológico por al menos 2 expertos^{1,8}.

En caso de dudas frente a una lesión con características de NP, pero sin elementos que sugieran malignidad, se podría considerar el uso de ecografía Doppler color para el diagnóstico diferencial con lesiones quísticas o pseudoquísticas, con el fin de evitar biopsias innecesarias. El hallazgo típico a la ecografía en los NP es la presencia de masas ovales sólidas hipoecogénicas hipervasculares ubicadas en la hipodermis y la dermis^{15,23}.

En caso de realizarse un estudio histopatológico, ante la presencia de nódulos expansivos de células epitelioides con ulceración, atipia de alto grado, alto recuento mitótico (>5), o necrosis, se debería considerar la posibilidad de melanoma maligno⁹. En caso de duda, se puede realizar un recuento del número de copias cromosómicas mediante FISH, en cuyo caso el hallazgo de cambios parciales en el número de copias orienta a malignidad⁹.

Cuando las lesiones son designadas como NP atípico, sería necesario un seguimiento clínico adecuado luego de una escisión completa con un margen adecuado¹⁰.

Las características clínicas, de laboratorio e histopatológicas mencionadas, y que pueden ser de utilidad de orientar frente a un diagnóstico u otro, se resumen en la [tabla 1](#).

En caso de contar con el diagnóstico confirmado de melanoma, se recomienda el siguiente estudio: 1) laboratorio: hemograma completo, urea y electrolitos, pruebas de función hepática, lactato deshidrogenasa, perfil lipídico, nivel de vitamina D, función tiroidea, creatina cinasa, hemoglobina glicosilada, proteína total y glucemia. 2) Pruebas de imagen: resonancia magnética del sistema nervioso central con contraste de gadolinio, tomografía computarizada por emisión de positrones de cuerpo entero, ecocardiograma,

electrocardiograma. 3) Genotipado de punto crítico NRAS y RAG en una muestra del tumor¹.

Dado el carácter agresivo del melanoma, la escisión quirúrgica juega un papel fundamental en el tratamiento de esta enfermedad, lo que incluye la ampliación de esta en casos de recurrencia. Los melanomas cutáneos producen metástasis a los ganglios linfáticos locales, por lo que dentro del tratamiento se incluye la extirpación de las metástasis ganglionares locales¹.

Conclusión

Muchas de las características observadas típicamente en los melanomas, pueden también ser observadas en las lesiones benignas, tales como la aparición de nódulos de rápido crecimiento, cambios de color o forma e incluso la ulceración, así como en la histología un alto recuento mitótico, atipia nuclear e incluso mitosis atípicas y necrosis, lo que hace difícil la distinción entre ambas entidades.

Por lo anterior, surge la necesidad de contar con nuevas herramientas que permitan afinar el diagnóstico y así evitar procedimientos innecesarios, evitar generar ansiedad y alcanzar una terapia adecuada. Pueden ser útiles técnicas como la ecografía, la inmunohistoquímica o la biología molecular, para aumentar la precisión en el diagnóstico de estos pacientes.

Puntos clave

- La aparición de un nódulo blando dérmico sobre un NMC gigante con frecuencia corresponde a un nódulo proliferativo, lesión benigna que tiende a la regresión y que corresponde a acúmulos de melanocitos epitelioides en mayor densidad, tamaño y actividad mitótica.
- El diagnóstico diferencial más importante ante un nódulo que crece sobre un NMC se hace con el melanoma maligno, que debe sospecharse sobre todo en caso de lesiones que cambian de color, tamaño o forma, que tienen un crecimiento rápido o que presentan ulceración.
- Clínicamente, los nódulos proliferativos suelen ser blandos, de bordes bien definidos, contorno redondeado u ovalado y una superficie lisa brillante, pudiendo presentarse como una lesión única o múltiples. Orientará a MM la presencia de una lesión única asociada a linfadenopatías.
- Histológicamente los MM también se presentan como nódulos expansivos de melanocitos epitelioides, pero suelen comprometer la unión dermo-epidérmica y la epidermis (borramiento, ulceración, ascenso de melanocitos) y tener alto recuento mitótico, mitosis atípicas y atipia citológica, a diferencia del NP.
- Por su parte, los nódulos proliferativos tienen mitosis

actividad proliferativa) y se caracterizan por la ausencia de atipia citológica, necrosis y alteraciones en la epidermis. Además, suelen mezclarse de forma imperceptible con el NMC circundante.

- Existe un subgrupo denominado nódulos proliferativos atípicos, que presentan hallazgos histológicos que dan la impresión de malignidad, como son el borramiento epidérmico, el pleomorfismo nuclear, las mitosis muy aumentadas y la demarcación nítida con el nevo circundante.
- No existen elementos histológicos ni inmunohistoquímicos que en los distintos estudios hayan mostrado diferencias significativas entre los nódulos proliferativos atípicos y los melanomas, por lo que estos nódulos podrían corresponder a una población celular distinta y ser tratadas como una lesión *borderline*.
- En caso de una lesión dudosa, designada como nódulos proliferativos atípico, se recomienda una escisión completa con un margen adecuado y un seguimiento clínico estricto.

Consentimiento informado

Para el uso de las fotografías del paciente se obtuvo el debido consentimiento informado de parte de este.

Financiamiento

Este trabajo no recibió fuentes externas de financiamiento para su realización.

Conflicto de intereses

Los autores certifican no tener conflictos de intereses relacionados al material discutido en el manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kinsler VA, O'Hare P, Bulstrode N, et al. Melanoma in congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol*. 2017;176(5):1131-1143. <https://doi.org/10.1111/bjd.15301>.
2. Krengel S, Scope A, Dusza SW, et al. New recommendations for the categorization of cutaneous features of congenital melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(3):441-451. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.05.043>.
3. Alper J, Holmes L. The incidence and significance of birthmarks in a cohort of 4,641 newborns. *Pediatr Dermatol*. 1983;1(1):58-68. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.1983.tb01093.x>.
4. Castilla EE, da Graça Dutra M, Orioli-Parreiras IM. Epidemiology of congenital pigmented naevi: I. Incidence rates and

- relative frequencies. *Br J Dermatol*. 1981;104(3):307-315. <https://doi.org/10.1111/j.13652133.1981.tb00954.x>.
5. Neuhold JC, Friesenhahn J, Gerdes N, et al. Case reports of fatal or metastasizing melanoma in children and adolescents: A systematic analysis of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(1):13-22. <https://doi.org/10.1111/pde.12400>.
 6. Bastian BC, Olshen AB, LeBoit PE, et al. Classifying melanocytic tumors based on DNA copy number changes. *Am J Pathol*. 2003;163(5):1765-1770. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63536-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63536-5).
 7. Krengel S, Hauschild A, Schäfer T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2006;155(1):1-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07218.x>.
 8. Leech SN, Bell H, Leonard N, et al. Neonatal giant congenital nevi with proliferative nodules: a clinicopathologic study and literature review of neonatal melanoma. *Arch Dermatol*. 2004;140(1):83-88. <https://doi.org/10.1001/archderm.140.1.83>.
 9. Yélamos O, Arva NC, Obregon R, et al. A comparative study of proliferative nodules and lethal melanomas in congenital nevi from children. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(3):405-415. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000351>.
 10. Phadke PA, Rakheja D, Le LP, et al. Proliferative nodules arising within congenital melanocytic nevi: a histologic, immunohistochemical, and molecular analyses of 43 cases. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(5):656-669. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31821375ea>.
 11. van Houten AH, van Dijk MCRF, Schuttelaar MLA. Proliferative nodules in a giant congenital melanocytic nevus-case report and review of the literature. *J Cutan Pathol*. 2010;37(7):764-776. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2009.01431.x>.
 12. Borbujo J, Jara M, Cortes L, et al. A newborn with nodular ulcerated lesion on a giant congenital nevus. *Pediatr Dermatol*. 2000;17(4):299-301. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1470.2000.01782.x>.
 13. Mancianti ML, Clark WH, Hayes FA, et al. Malignant melanoma simulants arising in congenital melanocytic nevi do not show experimental evidence for a malignant phenotype. *Am J Pathol*. 1990;136(4):817-829.
 14. Cerroni L, Kerl H. Simulators of malignant melanoma of the skin. *Eur J Dermatol*. 1998;8(6):388-396.
 15. Del Busto-Wilhelm I, Giavedoni P, Vicente A, et al. Ultrasound findings of proliferative nodule arising in a congenital melanocytic nevus. *Melanoma Res*. 2020;30(5):528-529. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000565>.
 16. Cuevas RG, Villani A, Apalla Z, et al. Dermoscopic predictors of melanoma arising in small- and medium-sized congenital nevi. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(6):1703-1705. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.07.116>.
 17. Crowson AN, Magro CM, Mihm MC. (Chapter 8). *The melanocytic proliferations: a comprehensive textbook of pigmented lesions*. New York. John Wiley & Sons; 2014; 187-200.
 18. Elder DE, Murphy GF. Atlas of tumor pathology: melanocytic tumors of the skin. Armed Forces Institute of Pathology; 2023; 199.
 19. Collina G, Deen S, Cliff S, et al. Atypical dermal nodules in benign melanocytic naevi. *Histopathology* 1997;31(1):97-101. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.1997.5960830.x>.
 20. Busam KJ, Barnhill RL, Piepkorn MW. Melanocytes. En: Barnhill RL, Piepkorn MW, Busam KJ, editores. *Pathology of melanocytic nevi and melanoma*. Berlin/Heidelberg, Germany: Springer; 2014. p. 1-11.
 21. Pavlova O, Fraitag S, Hohl D. 5-Hydroxymethylcytosine expression in proliferative nodules arising within congenital nevi allows differentiation from malignant melanoma. *J Invest Dermatol*. 2016;136(12):2453-2461. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.07.015>.
 22. Bastian BC, Xiong J, Frieden IJ, et al. Genetic changes in neoplasms arising in congenital melanocytic nevi: differences between nodular proliferations and melanomas. *Am J Pathol*. 2002;161(4):1163-1169. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64393-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64393-3).
 23. Giavedoni P, Aranibar L, Wortsman X. Colour Doppler ultrasound early diagnoses simulator of proliferative nodule in congenital melanocytic nevus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(9):e416-e418. <https://doi.org/10.1111/jdv.14231>.