

ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



ORIGINAL

Estudio descriptivo dermatoscópico de los nevos melanocíticos con despigmentación sin halo clínico

J.M. Martín^{a,*}, J. Núñez^a, V. López^a, M. Rubio^a, C. Monteagudo^{a,b} y E. Jordá^a

^a Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Valencia, Valencia, España

Recibido el 27 de junio de 2010; aceptado el 27 de octubre de 2010

Accesible en línea el 29 de abril de 2011

PALABRAS CLAVE

Despigmentación;
Halo nevus;
Nevo melanocítico;
Regresión

Resumen

Introducción: la despigmentación de nevos melanocíticos sin halo perilesional se ha descrito de forma excepcional en la literatura.

Material y métodos: estudio observacional, descriptivo y prospectivo de 77 lesiones melanocíticas correspondientes a 52 pacientes, llevado a cabo durante un período de 5 años. Se han analizado las lesiones melanocíticas de pacientes revisados periódicamente en la unidad de dermatoscopia digital que habían sufrido una despigmentación permanente, ya fuera total o parcial, pero sin presentar clínicamente un halo blanquecino alrededor de los mismos.

El objetivo fue estudiar la correlación entre los hallazgos clínicos y dermatoscópicos a estudio, y establecer el valor de la dermatoscopia para identificar posibles marcadores de regresión completa de lesiones melanocíticas.

Resultados: hemos observado mecanismos de despigmentación sin halo muy dispares, tanto en lo referente al tiempo que tardaban las lesiones en perder la pigmentación, como en las características morfológicas de los nevos durante el proceso de involución. La presencia de melanofagia, halo dermatoscópico y el sexo femenino fueron las variables que demostraron una asociación estadísticamente significativa, con un menor tiempo de involución de las lesiones pigmentadas. La existencia de proliferación vascular fue la única variable que demostró una asociación estadísticamente significativa con la despigmentación completa de los nevos melanocíticos. La existencia de fibrosis fue la única variable que ha demostrado una asociación estadísticamente significativa con la despigmentación heterogénea de los nevos melanocíticos. **Conclusiones:** el presente estudio ha permitido identificar la existencia de patrones de despigmentación de lesiones melanocíticas diferentes al halo nevo clásico.

© 2010 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Martin.josemaria@gmail.com (J.M. Martín).

KEYWORDS

Depigmentation;
Halo nevus;
Melanocytic nevus;
Regression

Descriptive Dermoscopic Study of Depigmentation in Melanocytic Nevi Without a Visible Halo**Abstract**

Background and objectives: There are few cases described in the literature in which depigmentation of melanocytic nevi occurs without the appearance of halos. The aim of this study was to analyze the correlation between clinical and dermoscopic findings and to assess the usefulness of dermoscopy to identify possible markers of complete regression in melanocytic lesions.

Materials and methods: A prospective, observational, descriptive study of 77 melanocytic lesions in 52 patients was undertaken over a 5-year period. Melanocytic lesions from patients who underwent periodic follow-up in the digital dermoscopy unit were analyzed if they had exhibited partial or total, permanent depigmentation without a clinically apparent halo.

Results: We observed substantial variation in the time taken for pigmentation to disappear and the morphological characteristics of the nevi during the depigmentation process. Female sex and dermoscopic evidence of melanophage activity or of a halo were all associated with more rapid involution of pigmented lesions. The only variable which displayed a statistically significant association with complete depigmentation of melanocytic nevi was the presence of vascular proliferation. Fibrosis was the only variable that displayed a statistically significant association with heterogeneous depigmentation of melanocytic nevi.

Conclusions: In this study, we have identified patterns of depigmentation in melanocytic lesions that differ from the classic halo nevus.

© 2010 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

La regresión espontánea de tumores es uno de los fenómenos más fascinantes y a la vez intrigantes que se pueden observar en medicina. Este raro suceso ha sido descrito en prácticamente todos los tipos de cánceres, y frecuentemente en neoplasias melanocíticas cutáneas, tanto benignas como malignas, en las que el fenómeno es más evidente por la pérdida de pigmento¹⁻³. En la inducción de la regresión están potencialmente implicados múltiples mecanismos, entre los que destacan la respuesta inmune, la apoptosis, la inhibición de la angiogénesis, la diferenciación terminal celular y la crisis genómica⁴⁻⁶.

Clásicamente, la pérdida de pigmentación de las lesiones melanocíticas se ha asociado a la presencia de un halo blanquecino perilesional. En los últimos años se han documentado mecanismos de despigmentación diferentes al halo nevo, en especial en lo referente a nevos congénitos gigantes o melanomas⁷⁻¹¹. La despigmentación de nevos melanocíticos sin halo se ha descrito de forma muy excepcional en la literatura^{12,13}. Por otro lado, la introducción de la dermatoscopia digitalizada, técnica cuyo uso se está generalizando en la práctica clínica dermatológica, ha permitido realizar un seguimiento más estrecho de los pacientes con múltiples nevos melanocíticos, y mejorar los conocimientos morfológicos de las lesiones pigmentadas, sobre todo desde un punto de vista dinámico^{14,15}. Gracias a este tipo de aparatos es posible disponer de un control evolutivo de las mismas. De este modo, se pueden apreciar cambios morfológicos en los nevos, tanto transitorios como permanentes, y es posible identificar mecanismos de despigmentación diferentes al halo nevo.

El objetivo de este estudio fue analizar la correlación entre los hallazgos clínicos y dermatoscópicos a estudio, y establecer el valor de la dermatoscopia para identi-

car posibles marcadores de involución completa de lesiones melanocíticas.

Material y métodos

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y prospectivo, que se llevó a cabo durante un período de 5 años (desde 2005 a 2009), en el que se analizaron lesiones melanocíticas pertenecientes a pacientes controlados de forma periódica en la unidad de dermatoscopia digitalizada de nuestro Servicio de Dermatología. Los pacientes se revisaban en períodos de 3 a 6 meses, ya que se trataba de pacientes controlados por presentar múltiples nevos o nevos atípicos. Se incluyeron en el mismo los nevos melanocíticos de los que disponemos de seguimiento, que habían sufrido una pérdida de pigmentación permanente, ya fuera total o parcial. Se excluyeron las lesiones en las que el paciente refería un antecedente traumático, aquellas en las que se apreció clínicamente un halo blanquecino durante el proceso de despigmentación y las que presentaron zonas de regresión en la primera visita, ya que estas fueron extirpadas inicialmente. Las lesiones fueron revisadas por tres dermatólogos con experiencia en dermatoscopia (JMM, MR, VL).

Se recogieron los datos correspondientes a las siguientes variables: sexo y edad de los pacientes, localización de la lesión, tiempo que tardó en producirse la despigmentación (meses) y varias características dermatoscópicas de la misma. Los datos dermatoscópicos analizados se obtuvieron a partir del análisis de las lesiones pigmentadas con la videocámara del aparato de dermatoscopia digitalizada Fotofinder® (FotoFinder Systems GMBH, Bad Birnbach, Alemania).

Los parámetros dermatoscópicos valorados en cada lesión correspondieron al patrón estructural predominante en el

nevo (globular, reticulado, homogéneo, paralelo o combinación de los anteriores), y a las características relacionadas con el proceso de despigmentación (si esta fue total o parcial, si se produjo de forma homogénea o heterogénea, o si durante el mismo se apreció pérdida de estructura y del pigmento [fibrosis], aparición de estructuras vasculares [proliferación vascular], puntos azul grises [melanofagia] o halo dermatoscópico).

El criterio que se utilizó para decidir que un nevo con regresión parcial ya había terminado de regresar fue que en un período de 6 meses no se objetivaran nuevos cambios. Todas las lesiones que mostraron el más mínimo indicio de atipia clínica y/o dermatoscópica fueron extirpadas. Tan sólo no extirpamos aquellas en las que el proceso de despigmentación se realizó de manera homogénea y gradual, realizando un seguimiento estrecho de los pacientes.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como media (desviación estándar) y mediana (rango intercuartílico) y se compararon mediante el procedimiento de Mann-Whitney. Las variables cualitativas se expresaron como porcentajes y se compararon mediante el test de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher cuando el valor esperado de una o más celdas era inferior a 5.

Para conocer aquellas variables asociadas independientemente con el tiempo en el que se produjo la regresión se realizó un análisis de regresión lineal múltiple, obteniéndose un modelo parsimonioso y con alta capacidad discriminativa. Las variables seleccionadas en el modelo final se escogieron en función de su magnitud en el cambio del R2 (coeficiente

Tabla 1 Valores de frecuencia de los diferentes parámetros morfológicos objetivables con la dermatoscopia

Patrón morfológico	Porcentaje
Patrón reticulado	44,2
Patrón globular	27,3
Patrones reticulado y globular	28,6
Despigmentación total	37,6
Despigmentación parcial	62,4
Despigmentación homogénea	62,3
Despigmentación heterogénea	37,7
Proliferación vascular	16,9
Melanofagia	50,6
Halo dermatoscópico	12,9
Fibrosis	59,7

de determinación). Se consideró significativa toda diferencia que mostrase un valor de $p < 0,05$. Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico STATA para Windows®, versión 11.

Resultados

Análisis descriptivo

Estudiamos 77 lesiones correspondientes a 52 pacientes, de las cuales el 42,9% pertenecían a hombres y el 57,1% a mujeres. La media de la edad de los pacientes fue de $27,6 \pm 12,1$, mientras que la mediana fue de 25 años. El rango de edad fue de 8 a 67 años. Por grupos de edad se observó que el más frecuentemente afectado fue aquel con



Figura 1 La principal característica dermatoscópica que se asoció a la regresión muy rápida de los nevos melanocíticos fue la presencia de una intensa melanofagia, junto a la desaparición del patrón estructural dermatoscópico previo.

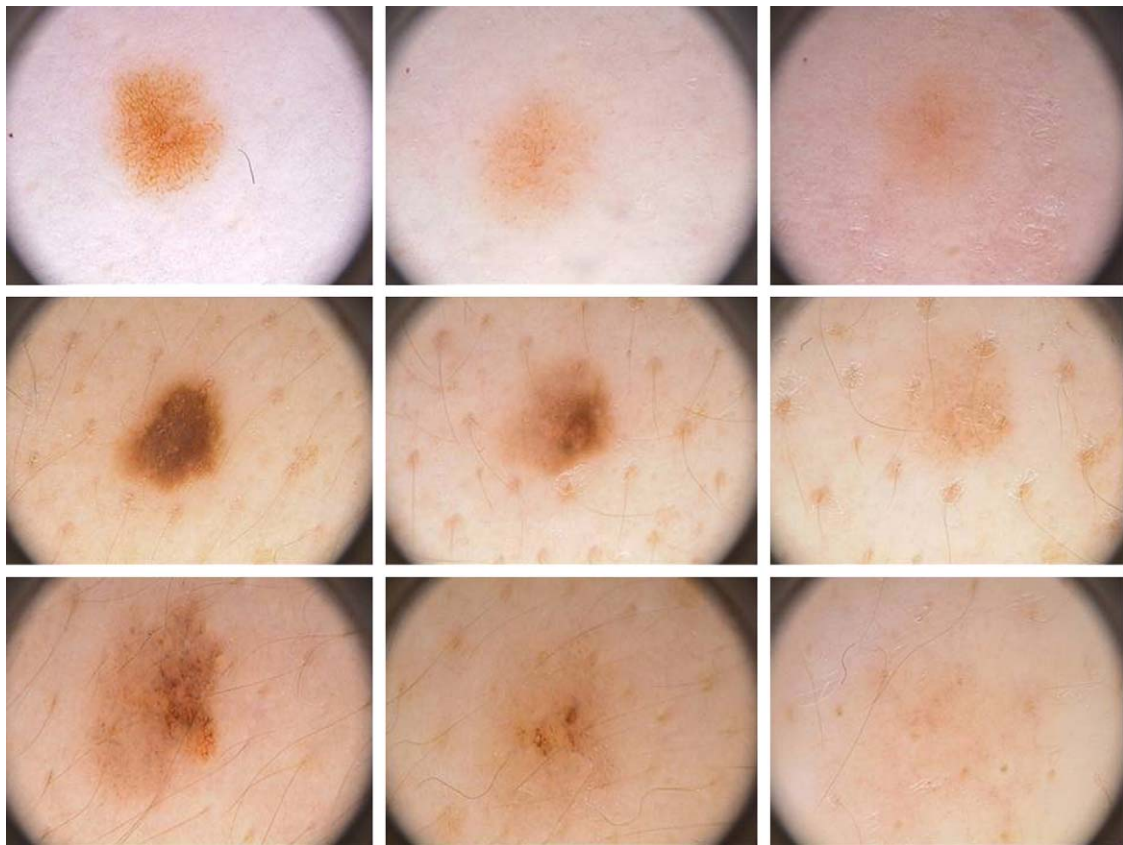


Figura 2 Se muestran varios ejemplos de despigmentación paulatina sin halo de varios nevos melanocíticos.

edades comprendidas entre los 20 y los 33 años (50% del total).

La localización más frecuente de las lesiones fue el tronco, predominando la espalda (59,7% de los casos) y seguida por el tórax (21%). El 9,7% restante se hallaban en el abdomen, el 4,8% en los brazos y el 4,8% en las piernas.

La media del tiempo en que se produjo la despigmentación de los nevos melanocíticos (meses transcurridos desde que se inició la despigmentación hasta que se consideró finalizada) fue de 29 meses (rango de 5 a 59 meses y desviación estándar 14,4), y la mediana de 32 meses (rango intercuartílico 15-41). En un 20% de los nevos la despigmentación se produjo durante el primer año de seguimiento. El tiempo de seguimiento de las lesiones fue un mínimo de 3 meses y un máximo de 5 años. Del estudio de los diferentes parámetros morfológicos objetivables con la dermatoscopia se extrajeron los valores de frecuencia presentados en la [tabla 1](#).

Ninguna de las lesiones extirpadas resultó ser un melanoma. La mayoría fueron nevos melanocíticos de unión o compuestos displásicos (70%). Se apreciaron zonas de regresión en el 60% de las lesiones extirpadas (en un 20% de los casos se trataba de regresiones completas).

Análisis estadístico

Se analizaron cuáles eran las variables que podían predecir una despigmentación lo más rápida posible de las

lesiones melanocíticas, comparando el tiempo con el resto del variables. De este modo, en un análisis de regresión lineal múltiple, las siguientes variables (presentadas con sus respectivos coeficientes β [errores estándar] y valores de p) fueron las únicas que se asociaron de una manera independiente con el tiempo que tardaba en producirse la despigmentación: melanofagia (coeficiente β -8,75 [error estándar 3,17]; $p=0,007$), halo dermatoscópico (coeficiente β -11,18 [error estándar 4,50]; $p=0,015$) y sexo femenino (coeficiente β -5,97 [error estándar 3,20]; $p=0,066$).

La presencia de melanofagia fue la variable más importante del modelo (responsable del 53,8% del R^2 total), seguida por el halo dermatoscópico (28,1% del R^2 total) y por el sexo femenino (18,1% del R^2 total).

Por otro lado, se analizaron cuáles eran las variables que podían predecir una despigmentación completa de las lesiones melanocíticas. Se realizó una regresión logística múltiple para estimar las variables asociadas a regresión completa. En el análisis multivariante, que incluyó todas las variables estudiadas, la única variable asociada de manera independiente con la despigmentación total de los nevos fue la presencia de proliferación vascular (*odds ratio* = 7,89; intervalo de confianza 95% [1,95-31,92]; $p=0,004$).

Por último, se analizaron cuáles eran las variables que podían predecir una despigmentación heterogénea de las lesiones melanocíticas, comparando dicha variable con el resto. Se realizó también una regresión logística múltiple. En el análisis multivariante la única variable asociada



Figura 3 En una minoría de casos pudo apreciarse la existencia de un sutil halo dermatoscópico durante el proceso de involución, imperceptible clínicamente.

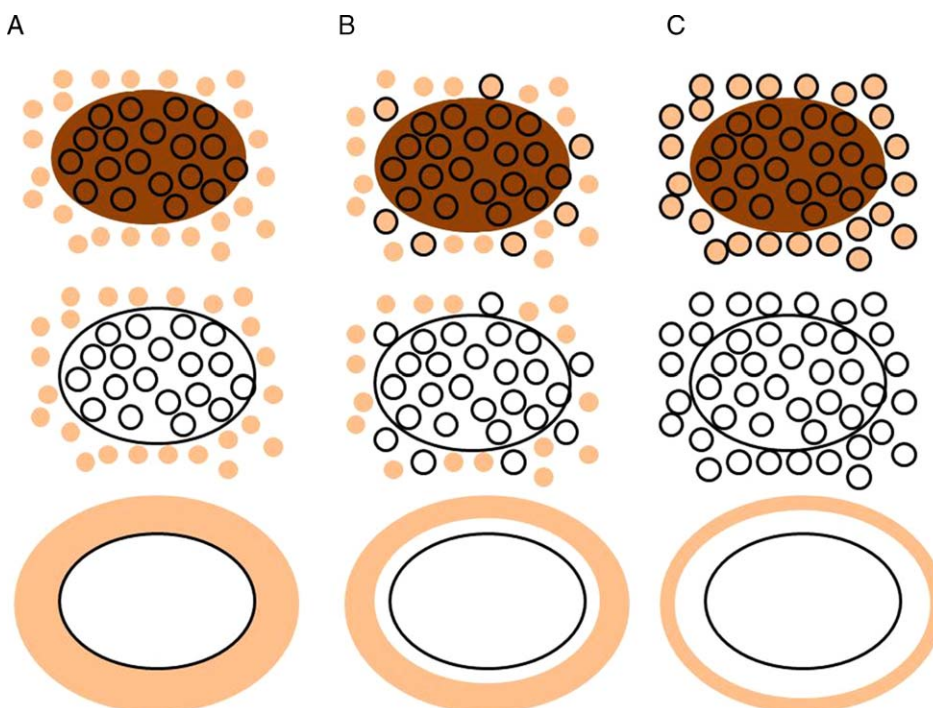


Figura 4 A. Ejemplo de halo nevo sin halo clínico ni dermatoscópico, en el que no se produciría afectación de los melanocitos peritumorales. B. La presencia de halo nevo dermatoscópico se justificaría por la afectación de escasos melanocitos peritumorales. C. En el halo nevo convencional se produciría una gran destrucción de los melanocitos que rodean al nevo. Los círculos negros pequeños indicarían las células atacadas por el sistema inmune.

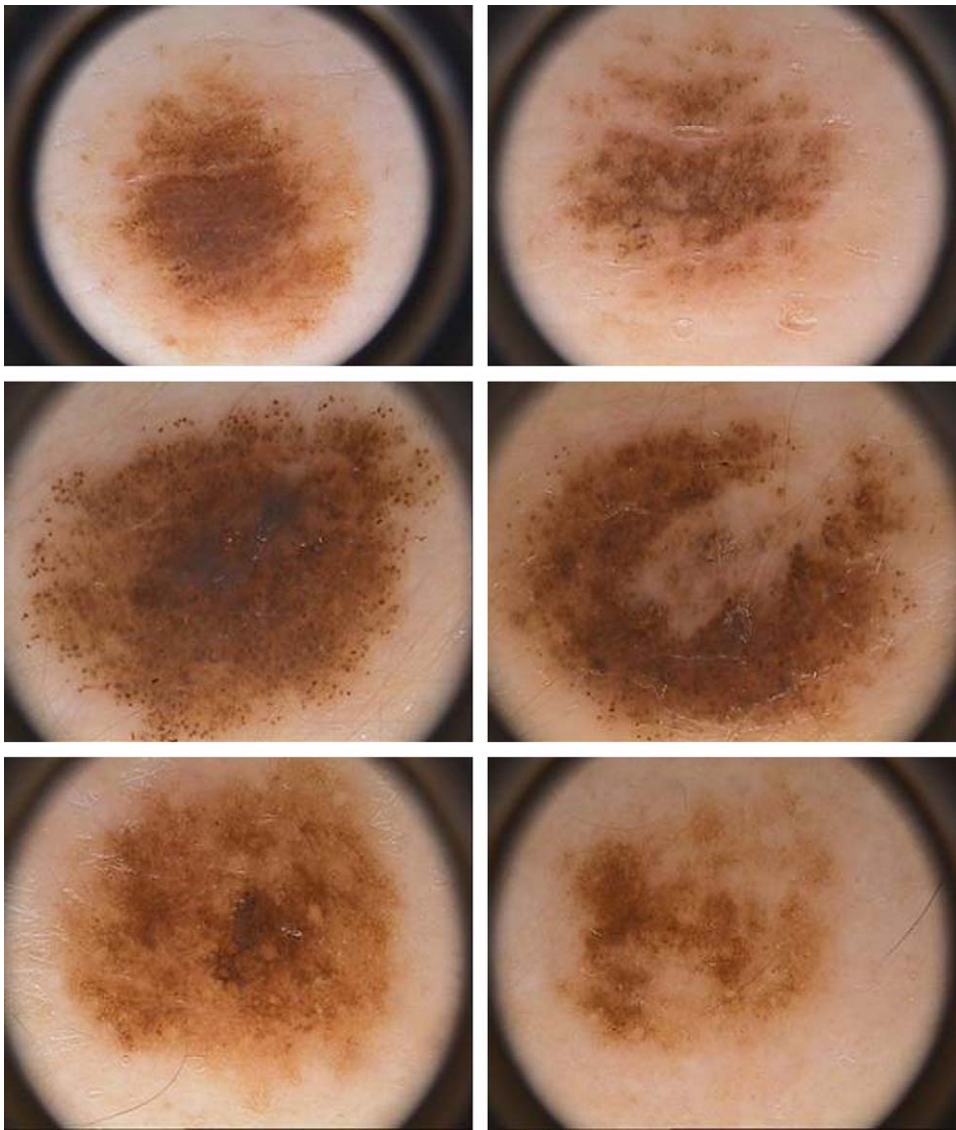


Figura 5 Ejemplos de despigmentación parcial heterogénea.

de manera independiente con la despigmentación heterogénea de los nevos melanocíticos fue la presencia de fibrosis (*odds ratio* = 4,16; intervalo de confianza 95% [1,44-12,05]; $p = 0,008$).

Discusión

La regresión completa de nevos melanocíticos y melanomas es un fenómeno descrito en la literatura médica^{7-11,16}. Clásicamente la pérdida de pigmentación de las lesiones melanocíticas se ha asociado a la presencia de halo perilesional. Excepcionalmente, también se han documentado casos de involución completa, tanto de nevos melanocíticos como de melanomas sin halo¹³. Por el contrario, la regresión parcial se ha descrito frecuentemente en lesiones melanocíticas, en especial en melanomas, en los que se ha cifrado que puede estar presente hasta en un 35% de los mismos, en especial en la fase de crecimiento radial^{16,17}. En nuestros pacientes se produjo una regresión completa en aproxima-

damente un tercio de los nevos estudiados, mientras que la despigmentación fue sólo parcial en los restantes dos tercios.

La dermatoscopia es un instrumento que ha demostrado su utilidad y capacidad de mejorar la precisión diagnóstica en el campo de las lesiones melanocíticas. El uso de este tipo de aparatos puede facilitar en gran medida la identificación de diferentes patrones de despigmentación de lesiones melanocíticas de los conocidos hasta la fecha.

Con el presente estudio hemos podido identificar diversos patrones de despigmentación de nevos melanocíticos. La gran variabilidad en el tiempo y en la morfología con que se produjeron las despigmentaciones podría justificarse por la implicación de diferentes mecanismos en la regresión de las lesiones. Es conocido que existen varios mecanismos que producen regresión de tumores, entre los que destacarían los de tipo autoinmune¹⁷⁻²⁰, la apoptosis^{21,22}, la senescencia replicativa^{23,24} o la inhibición de la angiogénesis²⁵.

Por un lado, hemos apreciado un peculiar patrón de involución de nevos melanocíticos caracterizado por la rápida

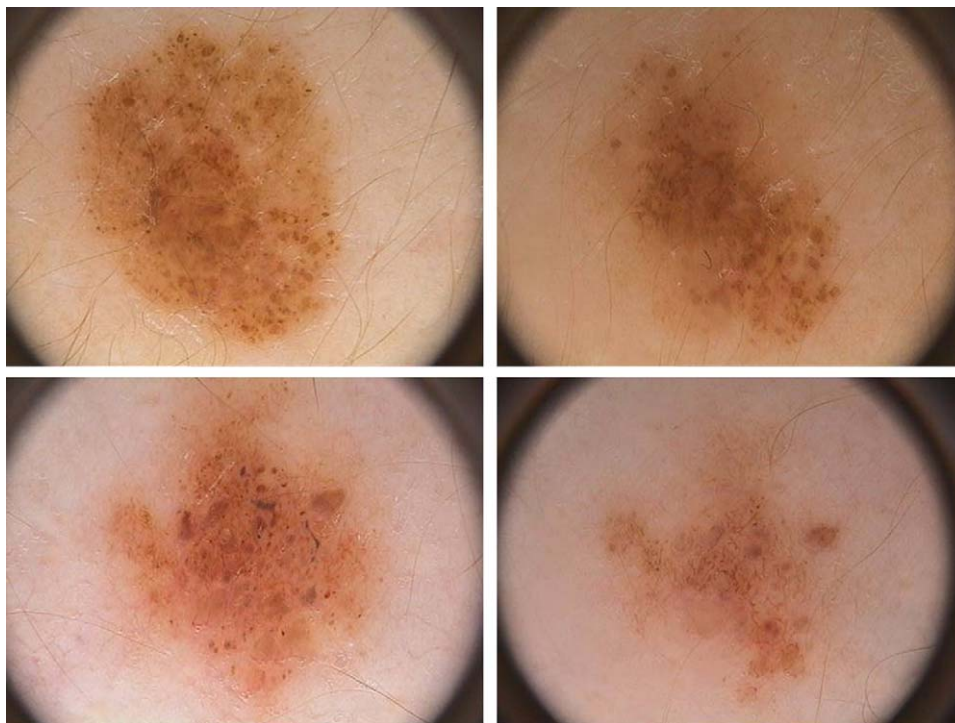


Figura 6 Ejemplos de despigmentación parcial homogénea, en los que el proceso de despigmentación se inició a expensas de las células situadas en la periferia.

desaparición de los mismos. En todos los casos se produjo una involución completa del nevo al observarlo con la dermatoscopia, en un período de tiempo muy corto (generalmente en menos de 7 meses) si se compara con el que tardan en involucionar los halos nevos. La principal característica dermatoscópica fue la presencia de una intensa melanofagia, que afectaba a la totalidad de la lesión, junto a la desaparición del patrón estructural dermatoscópico previo (fig. 1). La lesión residual adoptó en la mayoría de los casos una morfología muy similar a la que se aprecia en las queratosis liquenoides. La presencia de halo dermatoscópico y el sexo femenino también se asociaron de forma estadísticamente significativa a la desaparición rápida de los nevos, y la proliferación vascular a la desaparición completa de los mismos. En estos casos, el estudio histológico realizado tras la extirpación de las lesiones residuales confirmó la ausencia completa de células névicas. Así mismo, se evidenció la existencia de una intensa melanofagia y de una particular variedad de fibrosis de localización subepidérmica constituida por haces muy finos de colágeno.

La etiopatogenia más plausible de esta variedad de regresión sería un origen autoinmune, contra determinados antígenos que se expresarían sólo por los melanocitos del nevo afectado, y no por los de la piel adyacente ni por los de otros nevos del paciente, que inducirían una destrucción masiva y muy rápida de los mismos. Otra alternativa etiopatogénica que cabría considerar sería un fenómeno de apoptosis masiva también mediada por el sistema inmune, gracias al reconocimiento de antígenos anormales expresados por las células del nevo¹⁹. Esta teoría se vería reforzada por el hecho de que no hemos visto ningún paciente con varias despigmentaciones de este tipo, a diferencia de lo que sucede con los que tienen halo nevos, ya que es fre-

cuente encontrar varias lesiones similares en un mismo paciente.

Para entender esta variedad de regresión se podría realizar un símil con una explosión, en la cual se produciría una destrucción masiva y muy rápida de las células tumorales, lo cual sugeriría un mecanismo citotóxico, que sería originado por un infiltrado inflamatorio que actuaría de forma muy rápida y desaparecería también precozmente. Por ese motivo, el estudio histológico demuestra la ausencia completa de células névicas, que contrasta con la presencia de numerosos melanófagos (recogiendo la basura), y la fibrosis es muy discreta probablemente por la selectividad y rapidez con que se produjo el proceso.

La asociación estadísticamente significativa de la variable sexo femenino con el tiempo en que se produce la despigmentación plantearía la posibilidad de que puedan existir modificaciones antigénicas específicamente relacionadas con determinadas hormonas femeninas, que estén presentes sólo en nevos que involucionan en las mujeres y no en los varones. Es conocido que las modificaciones hormonales, como sucede en el embarazo, pueden provocar cambios en los nevos melanocíticos. Recientes hallazgos inmunohistoquímicos han demostrado también un incremento en la expresión de receptor β de estrógenos en nevos extirpados en mujeres gestantes, sugiriendo una respuesta incrementada de los melanocitos a los estrógenos durante el embarazo^{26,27}.

Por otro lado hemos podido apreciar otro tipo de despigmentaciones con características dermatoscópicas similares a las que se aprecian en los halo nevos, pero sin halo clínico (fig. 2). A pesar de la ausencia de halo clínico, en una minoría de nuestros casos hemos podido apreciar un sutil halo dermatoscópico (12,9% de los nevos) (fig. 3). Este hecho,

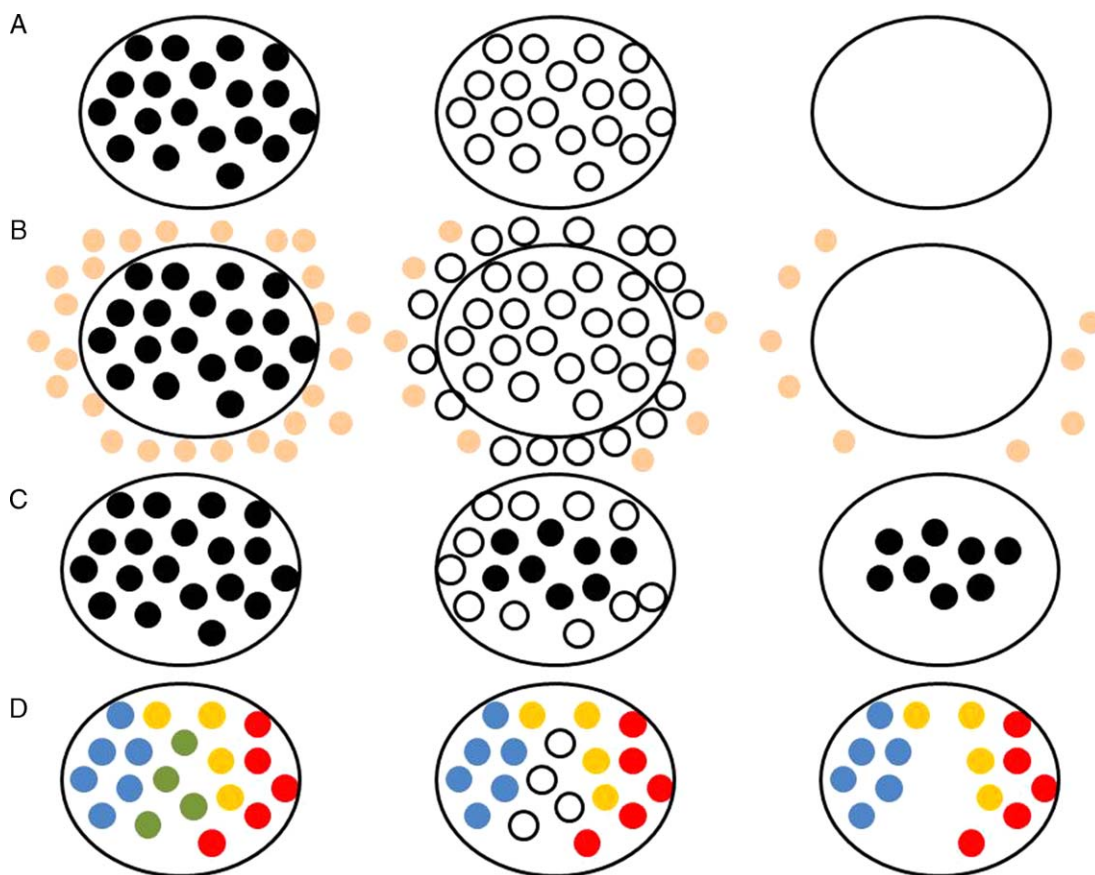


Figura 7 A. En esta variedad de involución determinados antígenos de los melanocitos constituirían la diana contra la que actuaría el sistema inmune, provocando una destrucción masiva y muy rápida de los mismos. B. En el halo nevo el sistema inmune se dirigiría contra modificaciones antigénicas presentes en los melanocitos tumorales, con una afectación variable de los melanocitos de la piel adyacente al nevo. C. En la despigmentación parcial homogénea el proceso se inicia probablemente a expensas de las células situadas en la periferia. D. En las despigmentaciones parciales heterogéneas el fenómeno se podría justificar por la existencia de modificaciones antigénicas que sólo afectarían a un clon o clones determinados de melanocitos, que serían los destruidos por el sistema inmune.

unido a que las estructuras observadas con la dermatoscopia durante la regresión de estas lesiones son similares a las que ya se han descrito en los halo nevos¹², y también a que el tiempo que tarda en producirse la regresión es similar (despigmentación paulatina y homogénea), sugiere un mecanismo de involución similar al halo nevo clásico. La diferencia fundamental estaría en el grado de afectación de los melanocitos adyacentes a las células tumorales.

El halo nevo sin halo es una variedad de nevo melanocítico que se ha descrito de forma muy excepcional en la literatura. Parece que hasta la fecha sólo se podía diagnosticar por histología. Como pone de manifiesto el presente estudio, la dermatoscopia también puede ser una herramienta diagnóstica muy útil, ya que permite identificar esta variedad de nevos melanocíticos, probablemente infradiagnosticada. La histología de esta variedad de nevo muestra un denso infiltrado linfocitario en banda en la dermis, con nidos de células névicas localizados en la porción central, características que son similares a las del halo nevo convencional¹³.

Aunque la etiopatogenia de los halo nevos aún no ha sido plenamente esclarecida, parece que el infiltrado inflamatorio sirve como precursor de la regresión, que se produce probablemente por un mecanismo de citotoxicidad celular

mediada por linfocitos T CD8. Los linfocitos T activados, al igual que los anticuerpos contra los componentes citoplasmáticos de los melanocitos, serían los responsables de la progresiva destrucción de las células névicas, y esta respuesta inmune se mantendría hasta eliminar totalmente el elemento antigénico que la generó. Al igual que sucede en el vitíligo, el halo se formaría porque existe una destrucción de melanocitos epidérmicos normales^{28,29}.

A diferencia de lo que sucede con los halo nevos, en los que se produce una despigmentación del nevo y de la piel perilesional, en el halo nevo sin halo no se produciría una afectación de la piel que rodea al nevo. Es de esperar, por tanto, que los antígenos que inducen el proceso de regresión se encuentren tan sólo en las células tumorales. Al igual que sucede con los halo nevos, parece que en su patogenia también están fuertemente involucrados mecanismos mediados por la inmunidad celular y humoral¹³. En cuanto al tiempo en que se produce la regresión en los halo nevos sin halo, también es similar al que tardan los halo nevos convencionales.

Los casos en los que tan sólo se aprecia halo dermatoscópico constituirían una situación intermedia, en la que sí se produciría afectación de los melanocitos epidérmicos

Tabla 2 Resumen de las principales características de los diferentes mecanismos de despigmentación observados

Tipo de despigmentación	Características clínicas	Características dermatoscópicas	Posibles explicaciones
Despigmentación total rápida	Involución completa Muy rápida Lesiones aisladas	Intensa melanofagia Pérdida patrón previo	Mecanismo inmune, citotoxicidad Apoptosis masiva
Despigmentación total gradual sin halo	Involución completa Paulatina y homogénea Similar al halo nevo Una o varias lesiones	Pérdida de la pigmentación homogénea y paulatina Ausencia de halo	Mecanismo inmune, celular y humoral Se afectarían sólo las células del nevo, no los melanocitos de la periferia
Despigmentación total gradual con halo dermatoscópico	Involución completa Paulatina y homogénea Similar al halo nevo Una o varias lesiones	Pérdida de la pigmentación homogénea y paulatina. Sutil halo blanquecino	Mecanismo inmune, celular y humoral Afecta a los melanocitos del nevo y a algunos de la periferia
Despigmentación parcial homogénea	Involución parcial Homogeneidad	Pérdida de la pigmentación parcial Homogeneidad Se inicia por la periferia del nevo	Mecanismo inmune Probablemente el proceso se inicia a expensas de las células situadas en la periferia
Despigmentación parcial heterogénea	Involución parcial Heterogeneidad	Pérdida de la pigmentación parcial Heterogeneidad Presencia de fibrosis	Mecanismo inmune Sólo determinados clones de células del nevo se reconocen como extraños

situados alrededor del nevo, aunque de forma menos marcada de lo que sucede en los halo nevos convencionales.

El cúmulo de resultados obtenidos sugiere que los patrones mencionados anteriormente constituirían un espectro de lesiones melanocíticas benignas, que ampliarían el concepto que se tiene en la actualidad del denominado halo nevo, en las que la regresión se produciría porque el sistema inmune se dirigiría contra modificaciones antigénicas presentes en los melanocitos tumorales, con una afectación variable de los melanocitos de la piel sana adyacente al nevo. Las diferencias fundamentales radicarían en el grado de afectación de los melanocitos peritumorales (fig. 4). Serán necesarios estudios moleculares que permitan discernir qué diferencias antigénicas se producen tanto en los melanocitos tumorales como en los de la piel adyacente en estas variedades de nevos. Hipotéticamente, cuanto más estímulo antigénico similar al que inicia la respuesta inmune haya en la piel perilesional, más halo se debería generar. Del mismo modo, también habría que considerar la posibilidad de que existan respuestas diferentes del estroma, debidas a variaciones propias de cada individuo, que podrían actuar en algunos casos frenando la intensidad de la respuesta inmune^{6,19,30}.

Finalmente, también hemos observado otro grupo de lesiones en las que tan sólo existió una regresión parcial, ya fuera de forma homogénea o heterogénea. En los casos en que se produjo una despigmentación heterogénea el fenómeno se podría justificar por la existencia de modificaciones antigénicas que sólo afectarían a un clon o clones determinados de melanocitos, que serían los destruidos por el sistema inmune, pero no a todas las células integrantes de la lesión (fig. 5)^{6,19}. Indudablemente, la regresión heterogénea sería indicación de extirpación de la lesión.

En los casos en que se produjo una despigmentación parcial homogénea, probablemente el proceso se inició a expensas de las células situadas en la periferia (tal y como demuestra la dermatoscopia en la mayoría de nuestros casos) (fig. 6). Quizás los melanocitos localizados en la porción central son capaces de desarrollar mecanismos de escape frente al sistema inmune^{6,19}, o simplemente el proceso de regresión es mucho más lento que en los demás casos.

A modo de resumen, la figura 7 ilustra de forma gráfica todos los tipos de regresión mencionados con anterioridad. La tabla 2 también resume las principales características de los mismos.

Este estudio ha pretendido valorar de forma aislada los parámetros morfológicos que se podían relacionar con la involución espontánea de nevos melanocíticos, sin tener en cuenta algunas características epidemiológicas de los pacientes (como la exposición solar, el fototipo, el número de lesiones o los antecedentes médicos de interés) que quizás también puedan desarrollar un papel en los diferentes mecanismos de despigmentación citados anteriormente.

Conclusiones

Las mejoras técnicas en el control de las lesiones pigmentadas permiten observar patrones de despigmentación de las lesiones melanocíticas diferentes de los conocidos hasta la fecha.

La disparidad de los resultados obtenidos, tanto en lo relativo al tiempo en que tarda en producirse la despigmentación, como en la variedad de estructuras morfológicas observadas, sugieren la implicación de diferentes mecanismos en la regresión de los nevos melanocíticos.

La presencia de melanofagia, halo dermatoscópico y el sexo femenino fueron las variables que demostraron una asociación estadísticamente significativa con una mayor rapidez en la involución de las lesiones pigmentadas.

La existencia de proliferación vascular fue la única variable que demostró una asociación estadísticamente significativa con la despigmentación completa de los nevos melanocíticos.

La existencia de fibrosis ha sido la única variable que ha demostrado una asociación estadísticamente significativa con la despigmentación heterogénea de los nevos melanocíticos.

Financiación

Premio August C. Stiefel 2010. Este trabajo ha sido realizado gracias a una Beca (AP-032/10) para proyectos de investigación en biomedicina de la Conselleria de Sanidad de la Generalitat Valenciana.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Papac RJ. Spontaneous regression of cancer. *Cancer Treat Rev*. 1996;22:395–423.
- Ceballos PI, Barnhill RL. Spontaneous regression of cutaneous tumors. *Adv Dermatol*. 1993;8:229–61.
- Chodorowski Z, Anand JS, Wisniewski M, Madalinski M, Wierzba K, Wisniewski J. Spontaneous regression of cancer. Review of cases from 1988 to 2006. *Przegl Lek*. 2007;64:380–2.
- Burstein HJ, Schwartz RS. Molecular origins of cancer. *M Engl J Med*. 2008;358:527.
- Papac RJ. Spontaneous regression of cancer: possible mechanisms. *In Vivo*. 1998;12:571–8.
- Elston DM. Mechanisms of regression. *Clin Med Res*. 2004;2:85–8.
- Martín JM, Jordá E, Calduch L, Alonso V, Revert A. Progressive depigmentation of a palmar congenital melanocytic nevus without halo phenomenon associated. *Dermatology*. 2006;212:198–9.
- Martin JM, Jorda E, Monteagudo C, Alonso V, Villalon G, Ramón D. Desmoplastic giant congenital nevus with progressive depigmentation. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:510–4.
- Strauss RM, Newton JA. Spontaneous involution of congenital melanocytic nevi of the scalp. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:508–11.
- Muniesa C, Ferreres JR, Moreno A, Marcoval J. Completely regressed primary cutaneous malignant melanoma with metastases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:327–8.
- Kalialis LV, Drzewiecki KT, Klyver H. Spontaneous regression of metastases from melanoma: review of the literature. *Melanoma Res*. 2009;19:275–82.
- Kol I, Di Stefani A, Hofmann-Wellernhof R, Fink-Puches R, Wolf IH, Richtig E, et al. Dermocopy patterns of halo nevi. *Arch Dermatol*. 2006;142:1627–32.
- 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;20:1394–6.
- Lozzi GP, Piccolo D, Micantonio T, Altamura D, Peris K. Early melanomas dermoscopically characterized by reticular depigmentation. *Arch Dermatol*. 2007;143:808–9.
- 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*. 2000;43:467–76.
- High WA, Steward D, Wilbers CR, Cockerell CJ, Hoang MP, Fitzpatrick JE. Completely regressed primary cutaneous malignant melanoma with nodal and/or visceral metastases: a report of 5 cases and assessment of the literature and diagnostic criteria. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:89–100.
- Requena C, Botella-Estrada R, Traves V, Nagore E, Almenar S, Guillén C. Regresión en el melanoma: problemas en su definición e implicación pronóstica. *Actas Dermosifilogr*. 2009;100:759–66.
- Ferrone S, Whiteside TL. Tumor microenvironment and immune escape. *Surg Oncol Clin N Am*. 2007;16:755–74.
- Khong HT, Restifo NP. Natural selection of tumor variants in the generation of "tumor escape" phenotypes. *Nat Immunol*. 2002;3:999–1005.
- Houghton AN, Gold JS, Bachere NE. Immunity against cancer: lessons learned from melanoma. *Curr Opin Immunol*. 2001;13:134–40.
- Chen N, Gong J, Chen X, Meng W, Huang Y, Zhao F, et al. Caspases and inhibitor of apoptosis proteins in cutaneous and mucosal melanoma: expression profile and clinicopathologic significance. *Hum Pathol*. 2009;40:950–6.
- Soengas MS, Lowe SW. Apoptosis and melanoma chemoresistance. *Oncogene*. 2003;22:3138–51.
- Kim NW. Clinical implications of telomerase in cancer. *Eur J Cancer*. 1997;33:781–6.
- Bastian BC. Hypothesis: a role for telomere crisis in spontaneous regression of melanoma. *Arch Dermatol*. 2003;139:667–8.
- Semenza GL. A new weapon for attacking tumor blood vessels. *N Engl J Med*. 2008;358:2066–7.
- Nading MA, Nanney LB, Boyd AS, Ellis DL. Estrogen receptor β expression in nevi during pregnancy. *Exp Dermatol*. 2008;17:489–97.
- Muzaffar F, Hussain I, Haroon TS. Physiologic skin changes during pregnancy: a study of 140 cases. *Int J Dermatol*. 1998;37:429.
- Mooney A, Barr RJ, Buxto MG. Halo nevus or halo phenomenon? A study of 142 cases. *J Cutan Pathol*. 1995;22:342–8.
- Akasu R, From L, Kahn HJ. Characterization of the mononuclear infiltrate involved in regression of halo nevi. *J Cutan Pathol*. 1994;21:302–11.
- Zalaudek I, Leinweber B, Hofmann-Wellernhof R, Scope A, Marghood AA, Ferrara G, et al. The epidermal and dermal origin of melanocytic tumors: theoretical considerations based on epidemiologic, clinical, and histopathologic findings. *Am J Dermatopathol*. 2008;30:403–6.