

O Nevo Displásico

Susana Brás¹, Ana Isabel Gouveia², Ana Isabel Teixeira², André Laureano Oliveira³, Luís Miguel Soares de Almeida⁴

¹Interna do Internato Complementar de Dermatovenereologia/Resident, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatovenereologia, Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal

²Interna do Internato Complementar de Dermatovenereologia/Resident, Dermatology and Venereology, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

³Assistente Hospitalar/Consultant of Dermatology, Unidade de Dermatologia, British Hospital, Lisboa, Portugal

⁴Assistente Hospitalar Graduado de Dermatovenereologia Senior Graduate Assistant in Dermatology; Professor Associado/Associated Professor, Faculdade de Medicina de Lisboa, Unidade de Investigação em Dermatologia, IMM Universidade de Lisboa, Serviço de Dermatovenereologia, Hospital de Santa Maria; Centro Hospitalar Lisboa Norte, Portugal

RESUMO – O nevo melanocítico displásico é uma entidade controversa. Os autores realizaram uma revisão da literatura com o objectivo de tentar esclarecer o que é um nevo displásico, quais os critérios actuais para o seu diagnóstico, qual a sua relação com o risco de melanoma e como abordar o doente com história de nevos displásicos.

PALAVRAS-CHAVE – Lesões Pré-Cancerosas; Melanoma; Neoplasias da Pele; Síndrome do Nevo Displásico.

The Dysplastic Nevus

ABSTRACT – *Dysplastic nevus is a controversial identity. The authors make a review of the literature with the aim to characterize what is a dysplastic nevus, the diagnostic criteria, what the relation with melanoma risk is and how to manage a patient with dysplastic nevus.*

KEY-WORDS – *Dysplastic Nevus Syndrome; Melanoma; Precancerous Conditions; Skin Neoplasms.*

INTRODUÇÃO

O nevo melanocítico displásico, também designado de nevo displásico, é uma entidade controversa que deriva etimologicamente do grego “dys-” (alterado, mau, que não funciona) e “-plasia” (crescimento).¹ É descrito como nevo adquirido ou hereditário que parece atípico clinicamente e displásico na histologia.² Do ponto de vista histológico, os nevos displásicos são, na sua maioria, nevos compostos com componente periférico juncional ou lentiginoso, e com atipia citológica aleatória no componente epidérmico. Múltiplas denominações têm sido usadas como sinónimas de nevo displásico, tais como: “nevo de Clark”, “nevo com atípicas da citoarquitECTURA”, “nevo com alteração da morfologia e atipia citológica”, “nevo atípico esporádico familiar”, entre outras.³

No Consenso do *National Institutes of Health* (NIH) em 1992 pretendeu-se unificar a nomenclatura e foi estabelecido que o termo “nevo displásico” por ser ambíguo e de difícil definição deveria ser substituído por “nevo com alterações da citoarquitECTURA”,⁴ no entanto o seu uso mantém-se até aos dias

de hoje, apesar de ainda não existir uma definição consensual do que é um nevo displásico.

A separação de nevo comum e nevo displásico deriva da teoria da carcinogénese em que se pretende perceber se este último poderia evoluir para melanoma maligno.

HISTÓRIA

O termo nevo displásico surgiu historicamente na sequência do estudo de famílias com elevada incidência de melanoma. Em 1920, William Norris⁵ descreveu famílias de pele clara com predisposição para ter melanoma e, em 1952, Edward Cawley⁶ referiu que a predisposição familiar para melanoma teria uma base genética. Em 1974, Dowling Munro⁷ considerou a presença de lesões melanocíticas atípicas e descreveu a sua histologia num doente com história familiar de melanoma.

Em 1978, Wallace Clark⁸ descreveu múltiplos nevos atípicos em 6 famílias com história de melanoma. Nos seus estudos foram incluídos 69 doentes, 25 com história de melanoma e 15 com nevos atípicos. Estes achados foram descritos como

Correspondência: Susana Brás
Serviço de Dermatologia e Venereologia
Hospital de Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar de Lisboa Central
Alameda de Santo António dos Capuchos - 1169-050 Lisboa
Tel.: +35121 313 6300
E-mail: bras.susana@gmail.com

Recebido/Received
14 Agosto/14 August 2016
Aceite/Accepted
1 Setembro/1 September 2016

Educação Médica Contínua

síndrome dos nevos B-K (sendo B e K as iniciais dos apelidos de dois doentes que tinham tido vários melanomas). Caracterizou-a com os seguintes critérios: presença de nevos cujo número era variável, podendo ir de menos de 10 a mais de 100 nevos, de dimensões também variadas, mas na sua maioria entre os 5 e os 10 mm (embora algumas lesões possam ter mais de 10mm) com forma e cor variadas.

Histologicamente estes nevos assemelham-se a nevos melanocíticos compostos, cujo componente intraepidérmico era similar ao de um nevo melanocítico comum e o componente dérmico era uniforme e limitado pela derme papilar, sem evidência de neurotização. As alterações que distinguiam os nevos na síndrome dos nevos B-K incluíam a presença de hiperplasia melanocítica atípica, alterações do estroma da derme papilar e a presença de um infiltrado linfocitário. Menos frequentemente estes nevos assemelhavam-se a nevos juncionais formados por melanócitos atípicos associados a alterações da derme superficial e presença de infiltrado inflamatório.⁸

Clark referia que aplicava o termo de “hiperplasia melanocítica atípica” como sinónimo de “displasia melanocítica” para denominar a presença de melanócitos individuais ou agrupados em pequenas tecas com características de melanócitos malignos, mas cujo potencial de malignidade era obscuro. Estes melanócitos atípicos podiam estar distribuídos isoladamente na camada basal da epiderme ou agrupar-se em tecas de forma irregular cujo maior eixo era paralelo à junção dermo-epidérmica. Os melanócitos podiam estar presentes nas camadas superficiais da epiderme. Alguns podiam ter figuras mitóticas. Eram frequentemente fusiformes mas ocasionalmente podiam ser epitelióides ou de maiores dimensões e ter citoplasma abundante, por vezes com pequenos grânulos de melanina.⁸

Quase paralelamente à descrição do *Síndrome dos nevos B-K*, Henry Lynch⁹ descreve a *síndrome familiar dos múltiplos nevos atípicos-melanoma (familiar atypical multiple mole melanoma syndrome, FAMMM)* com base na observação de 5 gerações de uma família em que 4 dos seus elementos tinham tido melanoma, 3 dos quais com mais de 200 nevos atípicos. Desta observação, e relacionando com os estudos de Clark, Lynch sugere a existência de um componente hereditário associado ao fenótipo de múltiplos nevos atípicos e propensão para melanoma. Alerta ainda para a necessidade de famílias com este fenótipo terem maiores cuidados de protecção solar e realizarem uma vigilância apertada das lesões melanocíticas. Em caso de suspeita clínica de transformação maligna as lesões deveriam ser excisadas para exame histológico.⁹

Em 1980, David Elder¹⁰ observou 79 doentes com melanoma, alguns sem história familiar, mas com nevos displásicos, propondo então a denominação de síndrome dos nevos displásicos de modo a incluir doentes sem história familiar de melanoma. De acordo com Elder estes nevos apresentam pleomorfismo nuclear, cromatina hiper cromática, infiltrado inflamatório linfocitário e fibroplasia. A displasia melanocítica podia ser do tipo de células epitelióides (melanócitos epitelióides com grânulos de pigmento no citoplasma, nucléolos

proeminentes, pleomorfismo celular ou fusão das tecas, pequenas células melanocíticas hiper cromáticas na derme superficial), ou lentiginosa (artefactos de retracção citoplasmática proeminentes, crescimento das células melanocíticas na camada basal, componente juncional frequente).¹⁰

Na sequência destas descrições, em 1992, no Consenso do NIH foram acordados critérios que permitissem definir de modo universal a síndrome familiar de múltiplos nevos atípicos: história de melanoma em familiares de 1º ou 2º grau, mais de 50 nevos com dimensões variáveis e características clínicas atípicas e nevos com alterações histológicas atípicas.⁴

Dos factores relacionados com a presença de nevos que conferem um risco aumentado para melanoma destacam-se: o número total de nevos - quem tem mais de 100 nevos tem risco 7 vezes superior comparado com quem tem menos de 15 nevos; o número de nevos atípicos - pessoas com 5 ou mais nevos atípicos têm risco 6 vezes maior que as que não têm nevos atípicos¹¹; a dimensão dos nevos - pessoas com nevos de diâmetro superior a 4,4mm têm um risco maior de ter melanoma (5,08%) do que as que têm nevos inferiores a 2,4 mm (1,0%).¹² A acumulação destes factores leva a um aumento exponencial do risco de melanoma.¹³

Mas será que existe uma relação directa entre a presença de nevos displásicos e a sua evolução para melanoma?

Esta questão tem sido motivo de controvérsia ao longo do tempo. Alguns autores consideram o nevo displásico como uma lesão intermediária transitória no espectro entre nevo comum e melanoma. Outros consideram o nevo displásico como uma lesão independente que deve ser classificada como um tipo de nevo e não como uma transição para melanoma.

Foram realizados estudos em famílias com melanoma e nevos atípicos para avaliar se existia ou não evolução do nevo para melanoma. Margaret Tucker seguiu 33 famílias (844 indivíduos) com história de melanoma e verificou que a maioria dos melanomas surgia sobre nevos ou nevos atípicos e a minoria de novo. No entanto, a generalidade dos nevos clinicamente atípicos mantinha-se estável ou regredia num período de 25 anos e apenas uma minoria evoluía para melanoma, pelo que, dada a imprevisibilidade da transformação, a excisão de todos os nevos atípicos não era recomendada.¹⁴

Pelo contrário, Ackerman nos seus estudos observou 75000 melanomas e verificou que 80% surgiam de novo e apenas 20% surgiam sobre um nevo já existente, a maioria sobre o designado “nevo displásico”.¹⁵ Com base neste princípio defendia que a maioria dos melanomas não teriam nevos precursores mas surgiam de melanócitos situados na junção dermo-epidérmica e seriam melanomas de novo desde o início da sua existência.¹⁵ Ackerman defendia que “apenas três diagnósticos são possíveis para a classificação de uma proliferação de melanócitos: nevo; melanoma associado a um nevo ou melanoma. Se um histopatologista não consegue fazer um destes três diagnósticos, então a resposta honesta será “Eu não sei”. Não devendo refugiar-se em eufemismos e

expressões (...) que não comunicam ao clínico de uma forma directa quando a lesão é um nevo, um melanoma associado a um nevo ou um melanoma".¹⁶

No contexto de se extinguir a denominação de nevo displásico, baseado no facto dos critérios clínicos e histológicos para o seu diagnóstico serem controversos e de que o nevo, em si mesmo, não era displásico (não era precursor de malignidade), mas teria características histológicas que o distinguiam de outros nevos Ackerman denominou este tipo de nevo como nevo de Clark, sendo uma entidade independente e o tipo de nevo mais frequente.¹⁷ Na histologia, descreve-o como um nevo que, quando composto, tem um componente dérmico e epidérmico no centro, com os melanócitos localizados na junção dermo-epidérmica e na derme papilar com núcleo pequeno, oval e monomorfo.¹⁷

Sendo então o nevo displásico uma entidade tão comum e benigna, porque é que o termo displásico continua a existir?

Segundo Kittler, a existência do nevo displásico encaixa no conceito da progressão tumoral por etapas como a lesão intermédia entre o nevo e o melanoma. Ou seja, perante a dificuldade em diagnosticar um melanoma numa lesão que, clínica e dermatoscopicamente, se assemelhava a um nevo era apelativo assumir que estas lesões eram um precursor benigno do melanoma.¹⁸ O mesmo é verdade para a dificuldade no diagnóstico histológico (sobretudo para lesões inferiores a 5mm). O conceito de nevo displásico desculpabilizava as incertezas do dermatopatologista em não conseguir distinguir a lesão entre nevo de Clark e melanoma *in situ* e justificava uma excisão desnecessária que custou tempo e dinheiro e causou algum grau de morbilidade ao doente.^{18,19} Daniel Lozeau defende que esta denominação representa os casos em que o patologista teve dificuldade em classificar a lesão.²⁰

Elder em 2015 vem defender que os nevos displásicos são lesões melanocíticas benignas que podem estar relacionados com o melanoma de três formas: como lesões precursoras, como factores de risco e como simuladores.²¹

Não existia assim consenso na relação entre nevo displásico e melanoma.

Paralelamente a esta discussão em 1991 Kossard e colaboradores realizaram uma revisão de 77 exames histológicos de nevos juncionais lentiginosos de indivíduos com idade superior a 60 anos. Da avaliação destes nevos observaram que em cerca de 38% dos casos existiam alterações citológicas focais semelhantes às existentes no melanoma *in situ*. Este tipo de nevo foi designado de *nevo lentiginoso displásico do idoso* e histologicamente era semelhante a um lentigo mas distinguia-se deste pela presença de tecas ou células melanocíticas multifocais ao longo das cristas epiteliais. De acordo com os autores estas lesões pareciam ter potencial histogenético para serem precursoras de melanoma e não factores de risco para melanoma como os nevos na síndrome de nevos displásicos. A evolução para um melanoma *in situ* era sustentada pelo aumento da celularidade, perda focal das cristas epidérmicas, hiperplasia

melanocítica confluyente envolvendo a porção superior das cristas epidérmicas e presença de melanócitos atípicos nas camadas epidérmicas.²²

O nevo lentiginoso displásico do idoso corresponde clinicamente a lesões que surgem esporadicamente nos indivíduos com mais de 60 anos (nas mulheres podia ser mais precoce) e localizavam-se em áreas com alterações de dano solar, predominantemente no dorso (no caso do sexo masculino) e nas pernas (no caso do sexo feminino).^{22,23} A maioria das lesões tinha menos de 5 mm de diâmetro, forma assimétrica e cor variegada, algumas assemelhando-se a lentigos solares.²²

Mais tarde, em 2002, Kossard referiu que o nevo lentiginoso atípico (displásico) do idoso podia evoluir também, em alguns casos, para outra lesão que denominou de lentigo maligno nevóide.²⁴

King em 2005 e Davis em 2007 observaram lesões com características semelhantes ao nevo lentiginoso atípico (displásico) do idoso e denominaram-nas de melanoma lentiginoso com base na observação da evolução destas lesões pigmentadas lentiginosas para melanomas.²⁵ O melanoma lentiginoso tinha as seguintes características histológicas: padrão de crescimento lentiginoso com formação focal de tecas; preservação da arquitectura da junção dermo-epidérmica e das cristas epidérmicas; podiam ter citologia moderadamente atípica com melanócitos com núcleo de tamanho semelhante ao dos queratinócitos; melanócitos isolados com disseminação pagetóide logo acima da camada basal da epiderme; inexistência de elastose solar significativa.²⁵

Weedon em 2009 refere que o nevo juncional e lentiginoso displásico (do idoso) é uma entidade independente precursora de melanoma e que é relutante em aceitar a sua natureza maligna (desde o primeiro dia) como descreve Davis no melanoma lentiginoso, sobretudo devido à presença quase sempre invariável nestas lesões de 3 a 10 tecas (ou mais) de melanócitos com características benignas na derme.²³

Como enquadrar então a existência destas lesões ditas precursoras de melanoma à luz dos estudos moleculares?

Segundo a teoria das múltiplas etapas da oncogénese a transformação dos melanócitos em células malignas é um processo que envolve várias etapas marcadas por alterações genéticas que resultam num fenótipo invasivo. Estas mutações são designadas de *driver mutations* no sentido em que levam a alterações que predispõe à malignidade. Todas as outras mutações que acontecem durante a génese tumoral e não têm um papel activo nesta são denominadas de *passenger mutations*. Este processo de aquisição de mutações em múltiplas etapas sequenciais é necessário mas não suficiente para o desenvolvimento e metastização do melanoma. Factores microambientais, genéticos e do hospedeiro influenciam este processo, quer de forma estimuladora quer de forma inibitória.²⁶

Mutações activadoras de BRAF são encontradas em nevos, nevos displásicos e melanomas. Apesar desta activação do BRAF em cerca de 70% dos nevos,²⁷ as células mantêm-se

Educação Médica Contínua

com um fenótipo benigno devido à expressão de um inibidor da CDK4, o p16^{INK4A}, o que faz com que apenas a mutação activadora de BRAF não seja suficiente *per si* para causar a transformação de um nevo em melanoma.²⁶

Várias alterações moleculares e genéticas têm sido identificadas nos nevos displásicos, incluindo as alterações p16/CDK-N2A e CDK4 igualmente presentes em famílias com história de melanoma.¹⁴ O seu significado clínico nos doentes com nevos displásicos ainda não está completamente estabelecido.

Shain e colaboradores foram analisar quais as alterações genéticas que existiam em 37 melanomas que surgiam sobre outras lesões melanocíticas precursoras e comparou-as com as alterações genéticas presentes nessas lesões e na pele normal adjacente. Cada uma destas 3 componentes foi processada de forma independente e classificada de acordo com as características histológicas em benigna, intermediária mas provavelmente benigna, intermediária mas provavelmente maligna e melanoma. O seu estudo baseava-se na hipótese de que mutações clonais existentes em ambas as lesões (lesão precursora e melanoma) provavelmente representariam etapas precoces na génese do melanoma relacionadas com a iniciação da proliferação celular.²⁸ Dos resultados obtidos Shain verificou que as lesões benignas tinham a mutação BRAF^{V600E} e as lesões intermediárias benignas acumulavam mutações BRAF^{V600E} ou NRAS e outras. Estas mutações corresponderiam assim a mutações iniciais do processo oncogénico.²⁸ As lesões intermediárias e melanoma *in situ* tinham sobretudo mutações do promotor TERT (relacionado com a expressão da telomerase). Os melanomas acumulavam essas mutações com mutações de CDKN2A, e de genes codificadores de subunidades SWI/SNF, entre muitas outras.²⁸ Evidenciava-se assim uma progressão cumulativa de alterações genéticas e propunham a sua relação com a evolução de nevo para lesão intermediária e para melanoma.²⁸⁻³⁰

Apesar destes estudos sugerirem a existência de uma lesão precursora, não existe evidência de que as mutações ocorram necessariamente por essa ordem, nem são previsíveis de quando vão ocorrer, ou se alguma vez irão ocorrer.³¹

EPIDEMIOLOGIA E FACTORES DE RISCO DOS NEVOS DISPLÁSICOS

A prevalência varia de acordo com os critérios utilizados para a definição de nevo displásico.¹⁵ A maioria dos estudos publicados baseia-se em critérios clínicos e não histológicos, confundindo os termos atípico e displásico. Deste modo a prevalência varia entre os 2% e os 53%, sendo mais elevada nos doentes com história prévia de melanoma (34-59%).³² Varia ainda com a latitude (são três vezes mais frequentes na Austrália que no Reino Unido). No entanto, em áreas fotoprotectadas, a prevalência é semelhante, pelo que o factor exposição solar não é preponderante.³³

Os factores de risco de nevo displásico são sobreponíveis aos do melanoma: factores genéticos, factores ambientais e a interacção entre expressão fenotípica de genes e factores ambientais. São exemplo de factores de risco genéticos a história familiar, fototipo baixo, cabelo ruivo e os defeitos da reparação

do ADN. Entre os factores de risco ambientais identificaram-se a exposição a radiação ultravioleta de forma intensa e intermitente, a exposição solar crónica, habitar em latitudes baixas e a imunossupressão iatrogénica ou adquirida.^{13,32,34}

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Não existe uma característica clínica diagnóstica para os nevos displásicos que podem partilhar características clínicas com o melanoma: mais de 5 mm de diâmetro, componente macular, pigmentação variegada, assimetria, bordos irregulares.³² Outras características clínicas igualmente descritas incluem: forma geográfica, rombóide ou poligonal, contornos mal definidos, lesões predominantemente maculares mas por vezes com um componente papular central, cor vermelha ou acastanhada.

Tal como no melanoma, os nevos displásicos estão presentes sobretudo em áreas de exposição solar intermitente como o tronco nos homens ou as pernas nas mulheres. Surgem, na sua maioria, na puberdade e podem crescer, modificar a forma ou a cor ou regredir. Mas a maioria mantém-se estável ao longo do tempo. O aparecimento de eritema ou regressão devem fazer suspeitar do diagnóstico de melanoma.³⁵

CARACTERÍSTICAS DERMATOSCÓPICAS

A observação dermatoscópica de lesões pigmentadas permite distinguir diferentes estruturas e padrões que possibilitam o aumento da acuidade diagnóstica, mas são também controvertidas no diagnóstico do nevo displásico.³⁶

Das características dermatoscópicas mais frequentemente associadas aos nevos displásicos destacam-se: áreas de hiperpigmentação excêntricas, distribuição irregular do pigmento, regressão, glóbulos castanhos de formato, dimensão e distribuição irregulares e interrupção abrupta da rede pigmentar à periferia^{37,38} (Fig. 1). Como estas características também podem ser encontradas no melanoma, para a sua distinção pode contribuir a presença adicional das seguintes estruturas: pontos ou glóbulos pretos periféricos, estrias periféricas



Figura 1 - Padrão heterogéneo, de contornos irregulares, com áreas hiperpigmentadas excêntricas e glóbulos castanhos à periferia.

Educação Médica Contínua



Figura 2 - Padrão reticulado homogêneo central.

irregulares ou radiadas, pseudópodes, véu azul-acinzentado, despigmentação pseudocicatrizial ou múltiplas cores.^{37,39}

De acordo com um estudo de Annessi, os padrões dermatoscópicos mais frequentes associados na correlação entre nevo atípico e nevo displásico foram o padrão reticulado homogêneo central (Fig. 2) e o padrão heterogêneo com áreas hiperpigmentadas excêntricas⁴⁰ (Fig. 3).

Hofmann-Wellenhof observou 821 nevos em 23 doentes com história de nevos displásicos ou melanoma e classificou-os em padrões dermatoscópicos, de acordo com o tipo de rede (reticular, globular, homogêneo, reticular-globular, reticular-homogêneo, globular-homogêneo e sem padrão específico) e a distribuição do pigmento (hiperpigmentação central,

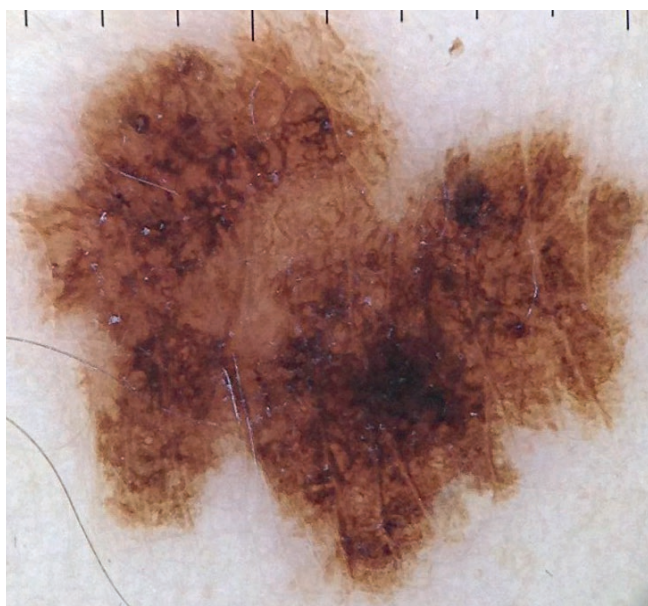


Figura 3 - Padrão heterogêneo de contornos irregulares e áreas hiperpigmentadas excêntricas.

hiperpigmentação periférica excêntrica, hipopigmentação central, hipopigmentação periférica excêntrica, hipopigmentação e hiperpigmentação multifocais).⁴¹ Contudo, das suas observações, concluiu que a maioria dos indivíduos tem nevos com um padrão individual predominante. Deste modo as lesões que não obedecem a esse padrão deveriam ser consideradas atípicas e conseqüentemente ser alvo de vigilância ou propostas para excisão. Para além disso, constatou ainda que o padrão menos frequente era o de hiperpigmentação excêntrica (7,5%) normalmente em associação com o padrão reticular ou reticular homogêneo (Fig. 4). Como este padrão é também observado em alguns melanomas de crescimento superficial recomendava a sua excisão ou monitorização a curto prazo. Se a área hiperpigmentada crescer devem ser excisados.⁴¹

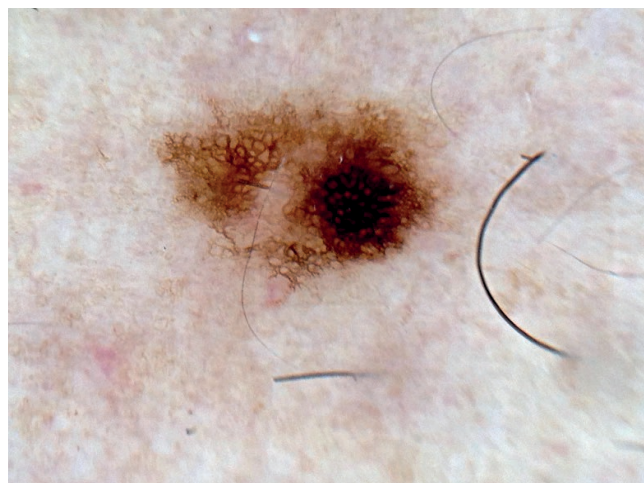


Figura 4 - Padrão reticulado com área hiperpigmentada excêntrica.

A prevalência dos nevos com determinados padrões dermatoscópicos varia com a idade. Na infância são mais prevalentes os nevos com padrão globular e no adulto o padrão reticular é o mais frequente.⁴²

O mesmo padrão dermatoscópico pode ter implicações clínicas diferentes em diferentes idades. Nevos com padrão globular periférico estão associados a nevos em crescimento, correlacionando-se com a presença na junção dermo-epidérmica de grandes tecas de melanócitos à periferia da lesão na histologia. Nevos com padrão globular periférico têm um significado preferencialmente benigno nas primeiras três décadas de vida. O seu aparecimento nos adultos, sobretudo acima dos 50 anos é raro e deve fazer suspeitar de um melanoma.^{43,44}

Nevos de padrão globular ou globular-homogêneo têm uma distribuição cefalo-caudal, sendo em maior número nas regiões superiores do tegumento e os nevos de padrão reticular são mais frequentes nas regiões inferiores (pernas, coxas, abdômen e dorso inferior).⁴⁵

O conhecimento dos padrões típicos de cada área anatômica permite auxiliar na identificação de lesões atípicas (que são diferentes do padrão espectável) presentes nessas mesmas áreas.⁴⁵

Educação Médica Contínua

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

O exame histológico é o exame padrão para o diagnóstico de nevo displásico². Antes da existência do termo nevo displásico estes nevos eram denominados na sua maioria como nevos compostos e alguns com nevos de junção.⁴⁶

Os parâmetros analisados para a designação do nevo displásico incluem: alterações da arquitectura (hiperplasia lentiginosa, tecas de formas e tamanhos variados, fusão de tecas adjacentes); pleomorfismo celular (aumento do tamanho do núcleo, nucléolo proeminente, hiperchromatismo variável, pigmento fino e presença de lacunas à volta dos melanócitos) e alterações do estroma (fibroplasia e presença de infiltrado inflamatório) (Fig.s 5-9).

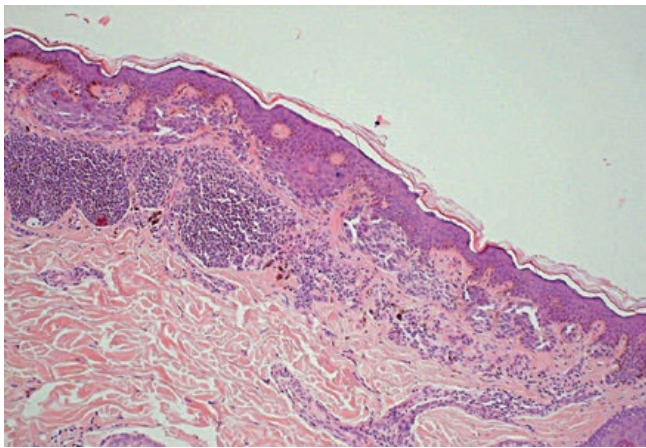


Figura 5 - Hiperplasia melanocítica juncional que se prolonga além do componente dérmico (fenómeno de “ombro”) (H&E, x10).

Os critérios de diagnóstico histopatológico actualmente aceites resultaram de consensos da OMS⁴⁷ e da NIH⁴ e estão descritos na Tabela 1.

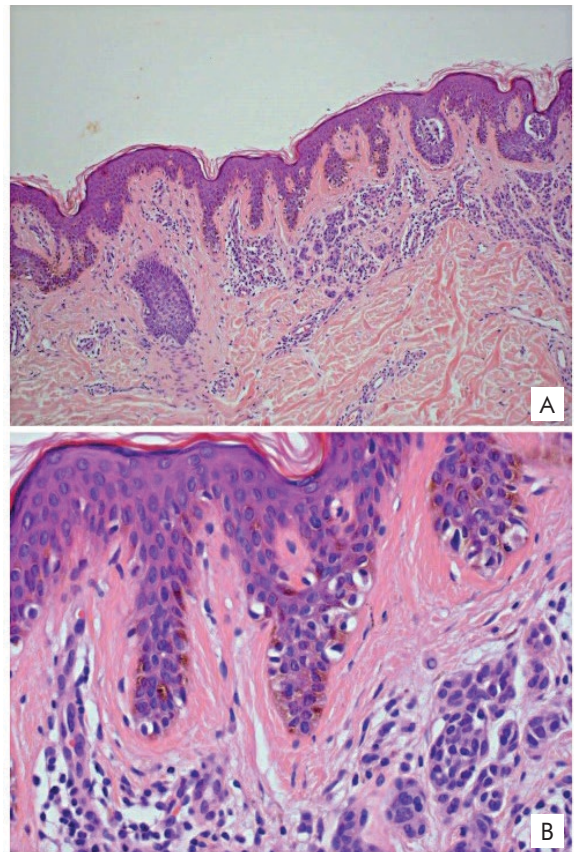


Figura 6 - Hiperplasia melanocítica lentiginosa com proliferação de melanócitos com atipia celular (A) em pormenor na figura (B). Observa-se também infiltrado inflamatório linfocítico da derme superficial e fibroplasia eosinofílica da derme papilar; a) H&E, x10; b) H&E, x40.

A utilização destes critérios tem como objectivo homogeneizar o diagnóstico de nevo displásico entre diferentes patologistas. O grau de concordância obtido foi avaliado através

Tabela 1 - Critérios histológicos para o diagnóstico de nevo displásico de acordo com os Consensos do National Institute of Health⁴ e da OMS⁴⁷

CRITÉRIOS HISTOLÓGICOS
Critérios major (2 de 2):
• Hiperplasia melanocítica contínua ou lentiginosa
• Proliferação de melanócitos atípicos em pelo menos 3 papilas dérmicas com extensão à derme (atipia melanocítica focal)
Critérios Minor (pelo menos 2 de 5):
• Fenómeno de “ombro” (hiperplasia melanocítica juncional que se prolonga para além do componente dérmico)
• Fusão das cristas epiteliais
• Fibrose lamelar ou concêntrica da derme papilar
• Infiltrado inflamatório linfocítico na derme superficial e perivascular
• Neovascularização

Educação Médica Contínua

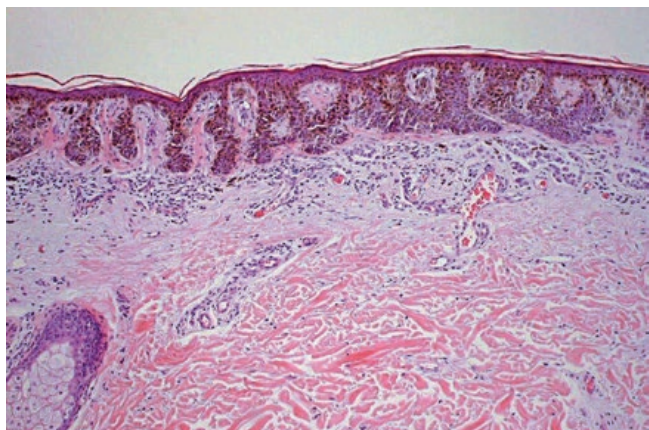


Figura 7 - Proliferação de melanócitos com fusão das cristas epiteliais, presença de infiltrado inflamatório linfocítico na derme superficial e perivascular, fibroplasia da derme papilar. (HE x10).

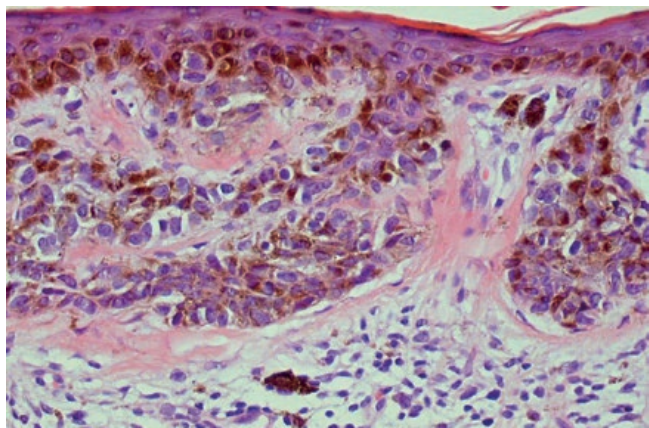


Figura 8 - Alterações citológicas dos melanócitos com pleomorfismo celular e aumento da relação núcleo/citoplasma (H&E, x40).

da classificação histológica de lesões melanocíticas e variou entre os 68 e 92%.^{47,48}

Em relação à gradação de atipia os critérios ainda são motivo de controvérsia e a concordância inter-patologistas

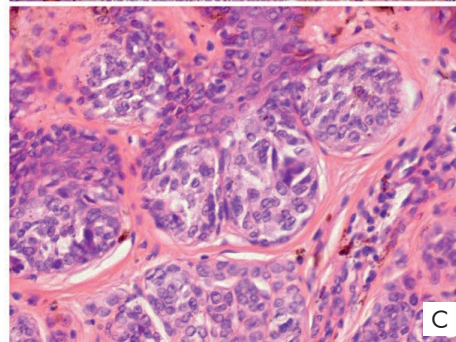
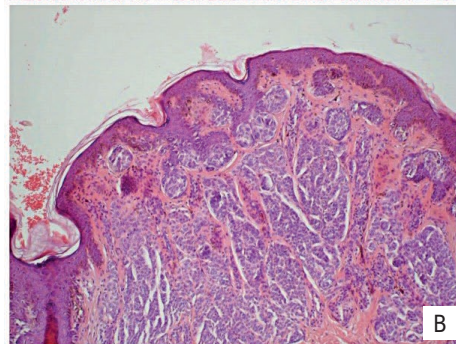
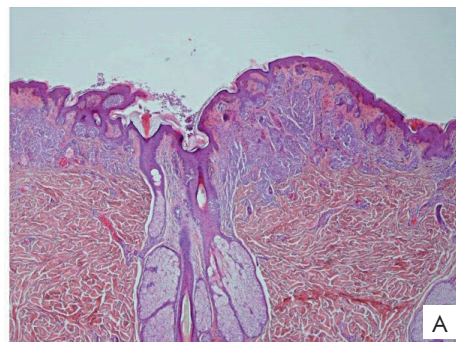


Figura 9 - Alterações da arquitectura celular, assimetria da lesão, fusão de cristas epiteliais e de tecas de melanócitos, envolvimento do folículo piloso (A), com maturação dos melanócitos em profundidade (B). Em maior ampliação observam-se alterações citológicas com aumento da relação do núcleo/citoplasma, pleomorfismo celular e presença de nucléolos proeminentes (C); a) H&E, x4; b) H&E, x10; c) H&E, x40.

Tabela 2 - Classificação dos nevos displásicos quanto ao grau de atipia de acordo com Weinstock⁴⁹

PARÂMETRO	GRAU DE ATIPIA CELULAR		
	Ligeira	Moderada	Severa
Tamanho do núcleo	Parecido com o do queratinócito	1-2x maior que o do queratinócito	>2x o do queratinócito
Pleomorfismo nuclear	Ligeiro	Moderado	Severo
Cromatina	Hiper cromática	Hiper cromática ou vesicular	Vesicular
Nucléolos	Ausente ou pequenos	Ausente ou pequenos	Aumentados
Citoplasma	Normalmente com pouco citoplasma, mas por vezes abundante com pigmento	Normalmente com pouco citoplasma, mas por vezes abundante com pigmento	Abundante

Educação Médica Contínua

não é elevada apesar da coerência do mesmo observador.⁴⁸ Sem definirem critérios para classificar previamente o grau de atipia, 5 dermatopatologistas classificaram 30 nevos displásicos consoante o grau de atipia em ligeira, moderada e grave e a concordância variou entre os 17% e os 65%. O grau de concordância foi maior nos patologistas mais experientes valorizando o factor aprendizagem.⁴⁸ Este estudo revelou a necessidade de definir critérios para a classificação e foram propostas algumas classificações para definir o grau de atipia celular (Tabela 2).⁴⁹

Em 2003 Arumi-Uria publicou critérios para a quantificação da atipia nos nevos displásicos e sua correlação com melanoma e nevos comuns (Tabela 3).⁵⁰ Arumi-Uria verificou que 19,7% dos doentes com nevos com grau de displasia severo tinham história de melanoma, em comparação com 5,7% dos que tinham displasia ligeira e 8,1% dos que tinham displasia moderada.⁵⁰

Outros autores defendem a divisão do grau de atipia em dois tipos: a de alto grau quando as lesões têm muitas características semelhantes às do melanoma e a de baixo grau para todos os outros nevos.⁵¹

No entanto, apesar destes esforços, continua a ser necessário uma grande acuidade diagnóstica para distinguir um nevo displásico de junção com displasia severa de um melanoma *in situ*.^{1,2,52} Ao contrário do melanoma *in situ*, no nevo displásico os melanócitos individuais e as tecas de melanócitos estão localizados na junção dermo-epidérmica. Um ou outro melanócito ou mesmo uma pequena teca de melanócitos pode estar acima da junção dermo-epidérmica mas não ultrapassa a camada espinhosa. A presença de vários melanócitos nas camadas superiores da epiderme deve fazer suspeitar o diagnóstico de melanoma⁴⁶ (Fig. 10).

A definição de grau de displasia é pouco consistente entre os dermatopatologistas. Actualmente o melanoma é a principal causa de processos médico-legais contra os patologistas nos Estados Unidos da América.⁵³ Esta dificuldade associada ao medo da possibilidade de falhar o diagnóstico de melanoma pode levar ao aumento dos casos de sobre-diagnóstico de melanoma.^{1,2}

Para além disso existem variações que podem afectar a acuidade diagnóstica. Alguns dos critérios histológicos de melanoma podem estar presentes em nevos nalgumas

Tabela 3 - Critérios histológicos para o diagnóstico diferencial de nevos comuns, nevos displásicos e melanoma de acordo com Arumi-Uria⁵⁰

CARACTERÍSTICA	Nevo comum	Nevo displásico – atipia ligeira	Nevo displásico – atipia moderada	Nevo displásico – atipia severa	Melanoma
Circunscrição da lesão	Bem demarcada	Ligeiramente diminuída	Moderada	Moderada	Delimitação mal definida
Simetria	Simétrico	Simétrico	Simétrico	Por vezes assimétrico	Assimétrico
Extensão do componente juncional	Raro	Comum	Comum	Comum	Extensa
Distorção das cristas	Ocasional	Ocasional	Comum	Sempre	Ocasional
Fibrose	Regressivo	Frequente	Sempre	Sempre	Ocasional
Distribuição dos melanócitos	Tecas dispersas	Tecas dispersas	Tecas dispersas	Tecas dispersas	Tecas dispersas
Migração dos melanócitos na epiderme	Ocasional central	Raro	Ocasional central	Ocasional central	Ocasional central e à periferia
Áreas suprapapilares	Poupadas	Poupadas	Normalmente poupadas	Frequentemente envolvidas	Envolvidas
Tamanho do núcleo	Relacionado com a idade	Pequeno	Médio	Grande	Médio/Grande
Nucléolo	Relacionado com a idade	Pequeno	Médio	Grande	Grande
Cromatina	Uniforme	Condensada	Parcialmente expandida	Expandida	Expandida e hiper cromática
Mitoses	Poucas superficiais	Poucas superficiais	Poucas superficiais	Poucas superficiais	Superficiais e profundas

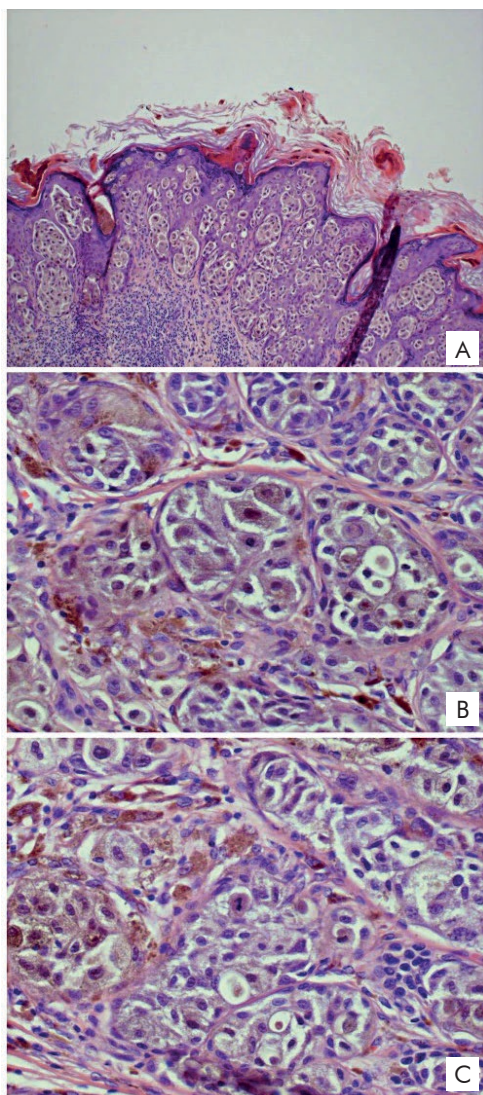


Figura 10 - Melanoma. Disseminação pagetóide de tecas de células melanocíticas na epiderme (A), atipia celular marcada das células melanocíticas (B) e presença de mitoses (C - no centro da imagem); A) H&E, x10; B) e C) H&E, x40.

ocasiões como: período após o nascimento, nevos recorrentes após excisão incompleta, nevos traumatizados e após exposição intensa à radiação ultravioleta (solar e/ou fototerapia). Para além disso, localizações especiais como o couro cabeludo, a região umbilical, a região genital e perianal, as pregas cutâneas e as palmas e plantas podem ter nevos com características clínicas e histológicas atípicas. Estas variações fazem com que muitas vezes nevos benignos sejam classificados como melanomas, tendo em conta apenas os critérios histológicos.^{54,55}

Estudos moleculares têm sido desenvolvidos para permitir uma maior acuidade diagnóstica nas lesões em que existe dúvidas no diagnóstico entre displasia severa e melanoma, mas nenhum ainda foi validado.^{56,57}

O QUE FAZER PERANTE UMA SUSPEITA CLÍNICA DE NEVO ATÍPICO?

Para perceber o modo como os dermatologistas abordavam os nevos atípicos um estudo contabilizou as respostas de 441 dermatologistas a um inquérito, verificando que 86% revelou excisar os nevos clinicamente atípicos. Destes 67% alargavam as margens se estas viessem positivas e 9,4% comentaram que só alargavam as margens consoante o grau de atipia descrito pelo patologista.⁵⁸

Para uniformizar os procedimentos, foram publicados consensos que defendem a excisão cirúrgica como o procedimento para o tratamento do nevo com suspeita de atipia.⁴

A excisão de todos os nevos clinicamente atípicos não afasta o risco de melanoma, o risco de transformação maligna de um nevo comum está estimado em um em milhares e o risco no caso de um nevo atípico é de um em centenas. Consequentemente, as excisões profiláticas de todos os nevos não estão justificadas.¹³ Nos doentes com vários nevos clinicamente atípicos, devem apenas ser excisados os que têm uma evolução ou características diferentes dos restantes, de modo a evitar excisões desnecessárias.^{51,59}

Não é necessário realizar alargamento de margens a não ser que o nevo atinja uma das margens (a excisão deve ser completa).^{59,60} Caso haja atingimento da margem e a atipia seja ligeira a moderada, alguns autores consideram desnecessária a reexcisão completa, com base nas baixas taxas de recorrência dos nevos excisados incompletamente.⁶¹

SEGUIMENTO

Não existindo consenso na classificação do nevo displásico, o seguimento dos doentes com este tipo de nevos é também controverso.^{52,59} Actualmente não existem recomendações específicas validadas para o seguimento dos doentes com nevos displásicos e a maioria das recomendações baseia-se no risco dos doentes virem a ter um melanoma.⁵⁹

Goodson e colaboradores propuseram métodos de abordagem aos doentes com nevos indicando a quem, quando e de que forma deveria ser realizado o seguimento.⁶²

Em relação aos doentes com suspeita de melanoma hereditário (incluindo a síndrome familiar de múltiplos nevos displásicos) também não existem recomendações validadas. Saura e colaboradores propõem que o seguimento destes doentes seja realizado de 3 em 3 ou de 6 em 6 meses (dependendo do fototipo) com recurso a dermatoscopia digital e de 6 em 6 meses com fotografia corporal total. Medidas gerais de prevenção do cancro cutâneo como a protecção solar e o auto-exame devem ser incentivadas.⁶³

No entanto a avaliação do risco de melanoma e o seguimento destes doentes difere consoante as recomendações emitidas pelos grupos de estudo de diferentes países.⁶⁴ Watts e colaboradores verificaram a convergência das diferentes recomendações em alguns dos factores de risco que conferiam uma maior propensão para o desenvolvimento do melanoma: ter mais de 100 nevos; ter mais de 5 nevos atípicos; ser portador da mutação CDKN2A; ter história pessoal e/ou familiar de melanoma (em 2 ou 3 familiares de 1º grau).⁶⁴

Educação Médica Contínua

O seguimento destes doentes denominados de alto risco para melanoma também não é consensual. Watts avaliou as recomendações dos diferentes grupos e qualificou-as quanto ao nível de evidência científica: a) utilizar a dermatoscopia na avaliação das lesões pigmentadas pois melhora a acuidade diagnóstica e reduz o número de excisões desnecessárias; b) considerar a utilização de métodos de gravação de imagens dermatoscópicas das lesões ao longo do tempo, pois permite a detecção precoce de alterações morfológicas; c) considerar a fotografia corporal total como ferramenta para a detecção precoce de lesões suspeitas em conjunto com a dermatoscopia; d) aconselhar as pessoas com nevos atípicos a realizar exames cutâneos regulares semestral ou anualmente; e) as pessoas com elevado risco de melanoma podem beneficiar de vigilância anual pelo dermatologista ou pelo clínico geral com prática específica na avaliação dermatológica; f) quem tem elevado risco de melanoma deve ser seguido ao longo de toda a vida. As alíneas a) e b) tinham os níveis de evidência mais elevados e a alínea f) o nível de evidência mais baixo. As outras alíneas tinham níveis de evidência intermédios.

CONCLUSÕES

Existe uma entidade histológica designada de “nevo displásico” que é diferente do nevo comum e do melanoma.

O termo displásico é usado de forma ambígua, não contribuindo para uma verdadeira noção do nevo ser precursor de malignidade na medida em que representa lesões com diferentes graus de alterações histológicas (umas de características mais benignas e outras de características mais malignas) e que corresponde a um nevo benigno com um extremo de difícil percepção da distinção com malignidade.

Não existe ainda evidência de que os nevos displásicos estejam directamente associados ao desenvolvimento de melanoma, no entanto estudos moleculares mais recentes baseados no conceito da oncogénese como uma cadeia de acontecimentos sequenciais por etapas vêm apoiar a existência de lesões melanocíticas de comportamento biológico intermédio que, não sendo melanomas, terão uma maior predisposição para virem a sê-lo.

O problema do diagnóstico entre nevo displásico com atipia severa e melanoma *in situ* vai continuar a existir até se definirem métodos e critérios de diagnóstico válidos e universalmente aceites.

A evolução dos estudos moleculares vão, muito provavelmente, ajudar a esclarecer na distinção destas lesões e conceito de nevo displásico pode manter-se, ser substituído ou até desaparecer.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. **Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

REFERÊNCIAS

1. Rosendahl CO, Grant-Kels JM, Que SKT. Dysplastic nevus: Fact and fiction. *J Am Acad Dermatol*. 2015;1-6.
2. Dediol I, Bulat V, Zivković MV, Marković BM, Situm M. Dysplastic nevus--risk factor or disguise for melanoma. *Coll Antropol*. 2011;35 Suppl 2:311-3.
3. 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;31:523-30.
4. Diagnosis and treatment of early melanoma. NIH Consensus Development Conference. January 27-29, 1992. Consensus Statement. 1992;10:1-25.
5. Davis N, William Norris, MD: a pioneer in the study of melanoma. *Med J Aust*. 1980;26:52-4.
6. Cawley EP, Kruse WT, Pinkus HK. Genetic aspects of malignant melanoma. *AMA Arch Derm Syphilol*. 1952;65:440-50.
7. Munro DD. Multiple active junctional naevi with family history of malignant melanoma. *Proc R Soc Med* 1974;67:594-5.
8. Clark WH, Reimer RR, Greene M, Ainsworth AM, Mastangelo MJ. Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. “The B-K mole syndrome”. *Arch Dermatol*. 1978;114:732-8.
9. Lynch HT, Frichot BC, Lynch JF. Familial atypical multiple mole-melanoma syndrome. *J Med Genet*. 1978;15:352-6.
10. Elder DE, Goldman LI, Goldman SC, Greene MH, Clark WH. Dysplastic nevus syndrome: a phenotypic association of sporadic cutaneous melanoma. *Cancer*. 1980;46:1787-94.
11. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 2005;41:45-60.
12. Xiong MY, Rabkin MS, Piepkorn MW, Barnhill RL, Argenyi Z, Erickson L, et al. Diameter of dysplastic nevi is a more robust biomarker of increased melanoma risk than degree of histologic dysplasia: A case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:1257-8.e4.
13. Garbe C, Bauer J. Melanoma. In: Bologna JL, Schaffer JV, Jorizzo JL, editors. *Dermatology*. 3rd ed. London: Mosby; 2006.p1885-914.
14. Tucker M, Fraser MC, Goldstein AM, Struwing 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;94(3):192-209.
15. Ackerman AB. What naevus is dysplastic, a syndrome and the commonest precursor of malignant melanoma? A riddle and an answer. *Histopathology*. 1988;13:241-56.
16. Ackerman AB, Cerroni L, Kerl H. Pitfalls in histopathologic

Educação Médica Contínua

- diagnosis of malignant melanoma. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994.
17. Ackerman AB, Magana-Garcia M. Naming acquired melanocytic nevi. Common and dysplastic, normal and atypical, Unna, Miescher, Spitz and Clark? *Am J Dermatopathol.* 1992;14:447-53.
 18. Kittler H, Tschandl P. Dysplastic Nevus. *Dermatol Clin.* 2013;31:579-88.
 19. Hurwitz RM. Consequences of a diagnosis of dysplastic nevus. *J Cutan Pathol.* 2014;41:407.
 20. Lozeau DF, Farber MJ, Lee JB. A nongrading histologic approach to Clark (dysplastic) nevi: A potential to decrease the excision rate. *J Am Dermatology.* 2015;74):68-74.
 21. Elder DE, Chb MB. Point: What's in a name? *J Am Dermatology.* 2015;73:513-4.
 22. Kossard S, Commens C, Symons M, Doyle J. Lentiginous dysplastic naevi in the elderly: a potential precursor for malignant melanoma. *Australas J Dermatol.* 1991;32:27-37.
 23. Weedon D. Lentiginous melanoma. *J Cutan Pathol.* 2009;36:1232.
 24. Kossard S. Atypical lentiginous junctional naevi of the elderly and melanoma. *Australas J Dermatol.* 2002;43:93-101.
 25. Davis T, Zembowicz A. Histological evolution of lentiginous melanoma: A report of five new cases. *J Cutan Pathol.* 2007;34:296-300.
 26. Paluncic J, Kovacevic Z, Jansson PJ, Kalinowski D, Merlot AM, Huang ML, et al. Roads to melanoma: Key pathways and emerging players in melanoma progression and oncogenic signaling. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res.* 2016;1863:770-84.
 27. Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, Yudt LM, Stark M, Robbins CM, et al. High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat Genet.* 2003;33:19-20.
 28. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, Sriharan A, Talevich E, Gagnon A, et al. The genetic evolution of melanoma from precursor lesions. *N Engl J Med.* 2015;373:1926-36.
 29. Vogelstein B, Kinzler KW. The path to cancer — three strikes and you're out. *N Engl J Med.* 2015;373:1893-5.
 30. Yeh I. Recent advances in molecular genetics of melanoma progression: implications for diagnosis and treatment. *F1000Res.* 2016;5:1-8.
 31. Hofmann- R, Marghoob AA, Service D, Sloan M, Cancer K, Zalaudek I. Large acquired nevus or dysplastic nevus what 's in the name of a nevus cq *JAMA Dermatol.* 2016;152:623-4.
 32. Duffy K, Grossman D. The dysplastic nevus: From historical perspective to management in the modern era: Part I. Historical, histologic, and clinical aspects. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:1.e1-1.e16.
 33. Tucker MA. Atypical melanocytic nevi. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DL, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* 7 ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p.1161-9.
 34. Hansson J, Bergenmar M, Hofer PÅ, Lundell G, Månsson-Brahme E, Ringborg U, et al. Monitoring of kindreds with hereditary predisposition for cutaneous melanoma and dysplastic nevus syndrome: Results of a Swedish preventive program. *J Clin Oncol.* 2007;25:2819-24.
 35. Friedman RJ, Farber MJ, Warycha M, Papathasis N, Miller MK, Heilman ER. The "dysplastic" nevus. *Clin Dermatol.* 2009;27:103-15.
 36. Carrera C, Marchetti MA, Dusza SW, Argenziano G, Braun RP, Halpern AC, et al. Validity and reliability of dermoscopic criteria used to differentiate nevi from melanoma. *JAMA Dermatol.* 2016;10022:1-9.
 37. Rezze GG, Leon A, Duprat J. Nevo displásico (nevo atípico). *An Bras Dermatol.* 2010;85:863-71.
 38. Rezze GG, Leon A, Duprat J. Errata Referente ao artigo publicado na revista 85(6). *An Bras Dermatol.* 2011;86:182.
 39. Malvey J, Puig S, Braun R, Marghoob AA, Kopf AW. *Manual de Dermatoscopia.* Barcelona: BNC Art Direc-te; 2006.
 40. Annessi G, Bono R, Sampogna F, Faraggiana T. Sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy of three dermoscopic algorithmic methods in the diagnosis of doubtful melanocytic lesions: the importance of light brown structureless areas in differentiating atypical melanocytic nevi from thin melanomas. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:759-67.
 41. Hofmann-Wellenhof R, Blum A, Wolf IH, Piccolo D, Kerl H, Garbe C, et al. Dermoscopic classification of atypical melanocytic nevi (Clark nevi). *Arch Dermatol.* 2001;137:1575-80.
 42. Zalaudek I, Schmid K, Marghoob AA, Scope A, Manzo M, Moscarella E, et al. Frequency of dermoscopic nevus subtypes by age and body site. *Arch Dermatol.* 2011;147:663-70.
 43. Zalaudek I, Docimo G, Argenziano G. Using dermoscopic criteria and patient-related factors for the management of pigmented melanocytic nevi. *Arch Dermatol.* 2009;145:816-26.
 44. Scope A, Marchetti M, Marghoob A, Dusza SW, Geller AC, Satagopan JM, et al. The study of nevi in children: Principles learned and implications for melanoma diagnosis. *J Am Acad Dermatol.* 2016 (in press).
 45. Gamo R, Malvey J, Puig S, Fuentes ME, Naz E, Gómez de la Fuente E, et al. Dermoscopic features of melanocytic nevi in seven different anatomical locations in patients with atypical nevi syndrome. *Dermatol Surg.* 2013;39:864-71.
 46. Ackerman AB, Mihara I. Dysplasia, dysplastic melanocytes, dysplastic nevi, the dysplastic nevus syndrome, and the relation between dysplastic nevi and malignant melanomas. *Hum Pathol.* 1985;16:87-91.
 47. Clemente C, Cochran AJ, Elder DE, Levene A, MacKie RM, Mihm MC, et al. Histopathologic diagnosis of

Educação Médica Contínua

- dysplastic nevi: concordance among pathologists convened by the World Health Organization Melanoma Programme. *Hum Pathol.* 1991;22:313-9.
48. Duncan LM, Berwick M, Bruijn J, Byers HR, Mihm MC, Barnhill RL. Histopathologic recognition and grading of dysplastic melanocytic nevi: an interobserver agreement study. *J Invest Dermatol.* 1993;100:318S-21S.
 49. Weinstock M a, Barnhill RL, Rhodes R, Brodsky GL. Reliability of the histopathologic diagnosis of melanocytic dysplasia. The Dysplastic Nevus Panel. *Arch Dermatol.* 1997;133:953-8.
 50. Arumi-Uria M, McNutt NS, Finnerty B. Grading of atypia in nevi: correlation with melanoma risk. *Mod Pathol.* 2003;16:764-71.
 51. Cockerell CJ. Counterpoint: The "dysplastic" nevus. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:515-7.
 52. Duffy K, Grossman D. The dysplastic nevus: From historical perspective to management in the modern era: Part II. Molecular aspects and clinical management. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:19.e1-19.e12.
 53. Massi G. Melanocytic nevi simulant of melanoma with medicolegal relevance. *Virchows Arch.* 2007;451:623-47.
 54. Hurwitz R, Tavel M. The mythical concept and untoward consequences of a diagnosis of dysplastic nevus: an overdue tribute to A. Bernard Ackerman, MD. *Dermatol Pract Concept.* 2015;5:31-4.
 55. Elder DE. Precursors to melanoma and their mimics: nevi of special sites. *Mod Pathol.* 2006;19 Suppl 2:S4-S20.
 56. North JP, Garrido MC, Kolaitis N, Leboit PE, McCalmont TH, Bastian BC. Fluorescence in situ hybridization as an ancillary tool in the diagnosis of ambiguous melanocytic neoplasms: a review of 804 cases. *Am J Surg Pathol.* 2014;38:824-31.
 57. March J, Hand M, Grossman D. Practical application of new technologies for melanoma diagnosis: Part I. Noninvasive approaches. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:929-41.
 58. 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;46:674-82.
 59. Kim C, Swetter S, Curiel-Lewandrowski C, Grichnik JM, Grossman D, Halpern AC, et al. Addressing the knowledge gap in clinical recommendations for management and complete excision of clinically atypical nevi/dysplastic nevi: Pigmented Lesion Subcommittee consensus statement. *JAMA Dermatol.* 2015;151:212-8.
 60. Hocker TL, Alikhan A, Comfere NI, Peters MS. Favorable long-term outcomes in patients with histologically dysplastic nevi that approach a specimen border. *J Am Dermatol.* 2012;68:545-51.
 61. Goodson AG, Florell SR, Boucher KM, Grossman D. Low rates of clinical recurrence after biopsy of benign to moderately dysplastic melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:591-6.
 62. Gadeliya Goodson A, Grossman D. Strategies for early melanoma detection: Approaches to the patient with nevi. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:719-35.
 63. Saura E, Eliades PJ, Shannon K, Stratigos AJ, Tsao H. Hereditary melanoma: Update on syndromes and management Genetics of familial atypical multiple mole melanoma syndrome. *J Am Acad.Dermatol.* 2016;74:411-20.
 64. Watts CG, Madronio CM, Morton RL, Goumas C, Armstrong BK, Curtin A, et al. Diagnosis and clinical management of melanoma patients at higher risk of a new primary melanoma: A population-based study in New South Wales, Australia. *Australas J Dermatol.* 2016(in press).

VERIFIQUE O QUE APRENDEU

1. Os critérios histológicos actualmente aceites para a classificação do nevo displásico incluem a presença de: alterações da arquitectura (hiperplasia lentiginosa, tecas de tamanhos variados, fusão de tecas adjacentes); atípia citológica (aumento do tamanho do núcleo, nucléolo proeminente, hiperchromatismo) e alterações do estroma (fibroplasia e presença de infiltrado inflamatório).
2. A excisão profilática de todos os nevos com características atípicas é justificada sempre que estes sejam em número superior a 50.
3. A presença de mutações como BRAF^{V600E} que são comuns a nevos e a melanomas sugere a sua acção iniciadora no processo da génese do melanoma segundo o conceito da oncogénese por etapas.
4. Os factores de risco para os nevos displásicos são sobreponíveis aos factores de risco para melanoma.
5. As alterações do estroma presentes nas imagens histológicas dos nevos displásicos estão relacionadas com a resposta imunitária.

Chave: V-Verdadeiro; F-Falso - 1)V; 2)F; 3)V; 4)V; 5)V