

INTRODUCTION

Professor Giuseppe Argenziano is a professor of Dermatology at the 2nd University of Naples in Italy. The main field of his research activity is skin Oncology and especially the development of methods for the early diagnosis of malignant melanoma. He has founded a Melanocytic Lesions Clinic dedicated to the development of dermatoscopy and the application of new methods for the clinical diagnosis of benign and malignant skin neoplasms.

During the last ten years he has developed scientific cooperation with more than a hundred colleagues in more than twenty countries and he has organized more than thirty national and international scientific meetings, seminars and conferences.

He is the co-founder and general secretary of the World Dermatoscopy Foundation, the coordinator of a series of lessons organized by IMED 7003 e-learning from the Department of Primary Medicine for the skin cancer treatment of Queensland University and member of department e-learning course of National Dermatoscopy Diploma of Craze University.

He is the author of more than 220 scientific articles, publications and books which are a landmark in the section of dermatoscopy. In the last ten years he has been invited and participated as a lecturer/ president at least at 300 national and international conferences concerning malignant melanoma. His scientific publications have received more than 1,451 citations with H-index 19 (August 2009).

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καθηγητής Giuseppe Argenziano είναι καθηγητής Δερματολογίας στο 2ο Πανεπιστήμιο της Νάπολης στην Ιταλία. Το κύριο πεδίο της ερευνητικής του δραστηριότητας αποτελεί η Ογκολογία του δέρματος και ειδικότερα η ανάπτυξη ειδικών μεθόδων για την πρώιμη ανίχνευση του κακοήθους μελανώματος. Έχει ιδρύσει Κλινική Μεταχρωματικών Αλλοιώσεων αφιερωμένη στην ανάπτυξη της δερματοσκόπησης και στην εφαρμογή νέων μεθόδων κλινικής διάγνωσης καλοήθων και κακοήθων δερματικών νεοπλασμάτων.

Τα τελευταία 10 έτη έχει αναπτύξει επιστημονικές συνεργασίες με περισσότερους από 100 συναδέλφους σε περισσότερα από 20 κράτη και έχει οργανώσει περισσότερα από 30 Εθνικές και Διεθνείς Επιστημονικές Συναντήσεις, Σεμινάρια και Συνέδρια.

Αποτελεί το συνιδρυτή και Γενικό Γραμματέα της Παγκόσμιας Εταιρείας Δερματοσκόπησης, το συντονιστή σειράς μαθημάτων της IMED 7003 e-learning από το Τμήμα Πρωτοβάθμιας Ιατρικής για την αντιμετώπιση του καρκίνου του δέρματος του Πανεπιστημίου του Queensland και μέλος του τμήματος e-learning course του Διεθνούς Διπλώματος Δερματοσκόπησης του Πανεπιστημίου Graz.

Είναι συγγραφέας περισσότερων από 220 επιστημονικών άρθρων, δημοσιεύσεων και βιβλίων που αποτελούν ορόσημο στον τομέα της δερματοσκόπησης. Τα τελευταία 10 χρόνια αποτέλεσε προσκεκλημένο ομιλητή/πρόεδρο σε τουλάχιστον 300 εθνικά και διεθνή συνέδρια με θέμα το κακόηθες μελάνωμα. Οι επιστημονικές δημοσιεύσεις του έχουν λάβει συνολικά περισσότερες από 1.451 εύφημες μνείες με H-index 19 (Αύγουστος του 2009).

Μελανοκυτταρικές Βλαβες που προβληματίζουν σε Παιδιά

Problematic Melanocytic Lesions in Children

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μελανοκυτταρικές βλάβες σε παιδιά είναι σχεδόν κατά κανόνα καλοήθεις και συνεπώς η κλινική τους αντιμετώπιση εύκολη στις πιο πολλές περιπτώσεις. Υπάρχουν ωστόσο δύο προβληματισμοί: ο πρώτος είναι η διαφορική διάγνωση μεταξύ μελανώματος και σπίλτου του Spitz, ο δεύτερος έχει να κάνει με το συγγενή γιγάντιο μελανοκυτταρικό σπίλιο. Αυτός είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου μελανώματος μεταξύ παιδιών ηλικίας κάτω των 12 ετών, μολονότι λιγότερο από το 1% των παιδιών με συγγενή γιγάντιο μελανοκυτταρικό σπίλιο θα εμφανίσει μελάνωμα.

Δεδομένου ότι το παιδιατρικό μελάνωμα είναι εξαιρετικά σπάνιο, οι περισσότεροι γιατροί δε θα τεθούν σε αντιπαράθεση με αυτήν την κακοήθεια. Μεγαλύτερης χρησιμότητας κρίζει η ετοιμότητα απέναντι στις δυο προαναφερθείσες προβληματικές βλάβες, που θα συνιστούσαν άμεση αντιμετώπιση σε περίπτωση νέων, ταχέως αναπτυσσόμενων αλλοιώσεων (τα ξεχωριστά κλινικά χαρακτηριστικά του σπίλτου του Spitz) ή στην περίπτωση συγγενούς σπίλτου με πρόσφατες αλληλαγές μεγέθους, χρώματος και/ή σχήματος.

Σε αυτήν την ανασκόπηση περιγράφονται τα πιο κοινά κλινικά και δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά ενός μεγάλου φάσματος παιδιατρικών μελανοκυτταρικών βλαβών με ιδιαίτερη έμφαση στις προβληματικές αλλοιώσεις που μπορεί να παρουσιάσουν παιδιά.

Λέξεις κλειδιά: μελανοκυτταρικός σπίλιος, μελάνωμα, κλινική διάγνωση, δερματοσκόπηση, ιστοπαθολογική διάγνωση.

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ:

ΚΩΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΣΤΑΜΑΤΟΠΟΥΛΟΣ¹
ΠΑΝΑΓΗΣ ΠΟΛΥΖΩΗΣ²

¹Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος

²Φοιτητής Ιατρικής

ELVIRA MOSCARELLA, MD¹,

IRIS ZALAUDEK, MD¹;

GERARDO FERRARA, MD²;

AFRODITI NEOFOTISTOU, MD³;

GIUSEPPE ARGENZIANO, MD³.

¹Department of Dermatology, Medical University of Graz, Graz, Austria

²Pathologic Anatomy Service, Gaetano Rummo General Hospital, Benevento, Italy

³Department of dermatology, Second University of Naples, Naples, Italy



Εικόνα 1. Σπίλιος του Spitz. Νέα, ταχέως αναπτυσσόμενη αλλοίωση.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι μελανοκυτταρικοί σπίλιοι σε παιδιά δεν πρέπει να ελέγχονται συστηματικά. Αυτό είναι ένα μάθημα που διδαχθήκαμε από έμπειρους παιδοδερματολόγους που γνωρίζουν πολύ καλά ότι η εμφάνιση μελανώματος πριν την εφηβεία είναι εξαιρετικά σπάνια^{1,2}. Εκτιμάται ότι η ετήσια εμφάνιση είναι 0,8 στο εκατομμύριο στην πρώτη δεκαετία της ζωής³. Το ερώτημα που προκύπτει είναι: εάν οι μελανοκυτταρικές βλάβες σε παιδιά είναι σχεδόν αμετάβλητα καλοήθεις, ποιές είναι οι «προβληματικές» παιδικές βλάβες;

Με βάση παλαιότερες μελέτες, που προηγούμενες διαγνώσεις για μελάνωμα επαναπροσδιορίστηκαν και ένας σημαντικός αριθμός βλαβών επαναταξινομήθηκε ως σπίλιοι του Spitz^{1,4-6} είναι φανερό ότι ένα από τα προβλήματα είναι η διαφορική διάγνωση μεταξύ μελανώματος και σπίλιου του Spitz. Το δεύτερο πρόβλημα σχετίζεται με το γιγάντιο συγγενή μελανοκυτταρικό σπίλιο. Αυτός είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για μελάνωμα που αφορά σε παιδιά κάτω των 12 ετών, με ένα τρίτο των μελανωμάτων να ανακύπτουν σε σπίλιους garment⁷⁻¹⁰. Καταυτόν τον τρόπο οι συγγενείς σπίλιοι και οι βλάβες που μοιάζουν με σπίλιο του Spitz παριστούν αληθινές προβληματικές μελανοκυτταρικές αλλοιώσεις σε παιδιά.

Όπως προαναφέρθηκε, ο συστηματικός έλεγχος των σπίλιων (χαρτογράφηση) όλου του σώματος σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας προκύπτει μηδαμινού οφέλους από πρακτική σκοπιά. Δεδομένης της επιδημιολογικής

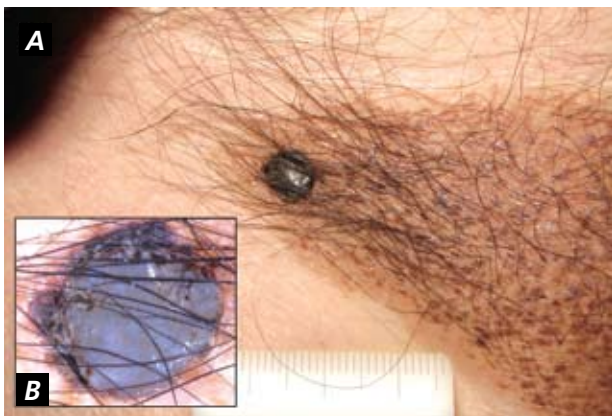
ημερομηνίας του μελανώματος, οι περισσότεροι γιατροί ενδέχεται να μην εξετάσουν σοβαρά την κακοήθεια. Μεγάλης σημασίας είναι να γνωρίζουμε καλά τις δυο προαναφερθείσες προβληματικές βλάβες, οι οποίες απαιτούν άμεση επέμβαση σε περίπτωση νέων, ταχέως αναπτυσσόμενων αλλοιώσεων (τα ξεχωριστά κλινικά χαρακτηριστικά του σπίλιου του Spitz) ή σε περίπτωση συγγενούς σπίλιου με πρόσφατη αλλαγή μεγέθους, χρώματος και/ή σχήματος (εικόνες 1 και 2).

Η δερματοσκόπηση μπορεί να βοηθήσει στην διαφορική διάγνωση μελανοκυτταρικού σπίλιου από μελάνωμα. Αυτό μειώνει τον αριθμό περιττών χειρουργικών αφαιρέσεων και βελτιώνει την εμπιστοσύνη κλινικής διάγνωσης των βλαβών¹¹⁻¹⁴. Σ' αυτήν την ανασκόπηση περιγράφουμε τα πιο συχνά κλινικά και δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά από ένα ευρύ φάσμα παιδιατρικών μελανοκυτταρικών βλαβών, με ιδιαίτερη έμφαση στις προβληματικές βλάβες που μπορεί να παρουσιάσουν παιδιά.

ΜΗ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΚΟΙ ΜΕΛΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΙ ΣΠΙΛΙΟΙ

Κοινοί σπίλιοι

Συχνά, οι κοινοί παιδικοί σπίλιοι ανήκουν ιστοπαθολογικά στους σύνθετους ή δερμικούς¹⁵. Κλινικά, παρουσιάζονται μικρές, επίπεδες έως ελαφρά ανυψωμένες αλλοιώσεις καφέ χρώματος που μπορεί να εμφανιστούν οπουδήποτε στο σώμα. Ο αριθμός των



Εικόνα 2. A-B) Συγγενής σπίλος με πρόσφατη αλληλαγή μεγέθους, χρώματος και σχήματος.

μελανοκυτταρικών σπίλων αυξάνεται προοδευτικά με την ηλικία¹⁶, έτσι ο συνολικός αριθμός σε παιδιά είναι συνήθως κάτω των δέκα. Παραδοσιακά, οι συγγενείς σπίλοι είναι αυτοί που υπάρχουν ήδη κατά τη γέννηση ή αναπτύσσονται μέσα στον πρώτο χρόνο ζωής ενώ αυτοί που αναπτύσσονται μετά το πρώτο έτος ζωής χαρακτηρίζονται επίκτητοι. Πρόσφατες δερματοσκοπικές αναφορές¹⁷⁻¹⁹ έδειξαν ότι τα χαρακτηριστικά των σπίλων ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς, ενώ το σφαιροειδές πρότυπο είναι το πιο συχνό σε παιδικούς σπίλους.

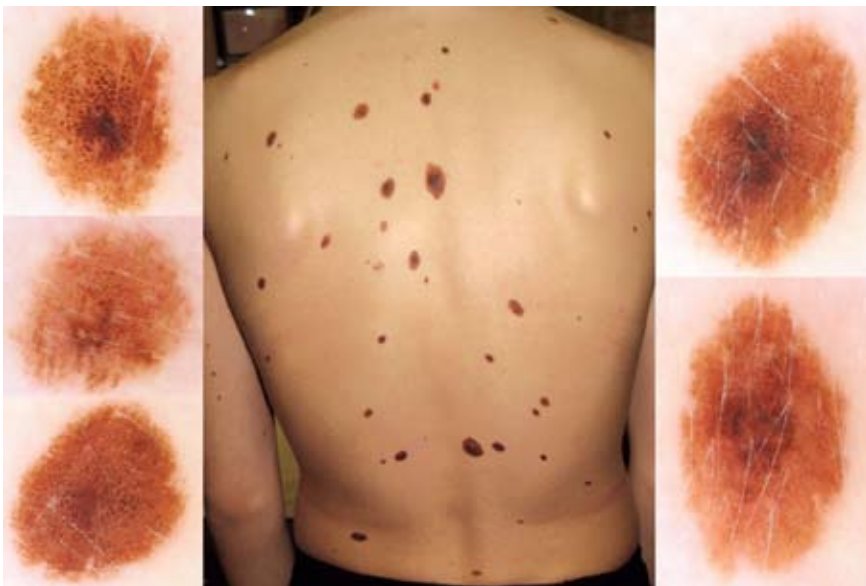
Αξίζει να σημειωθεί ότι η ύπαρξη σφαιριδίων είναι κοινό και σύνθετο γνώρισμα των μικρών συγγενών

σπίλων καθώς και των πρώιμα επίκτητων¹⁸⁻²⁰.

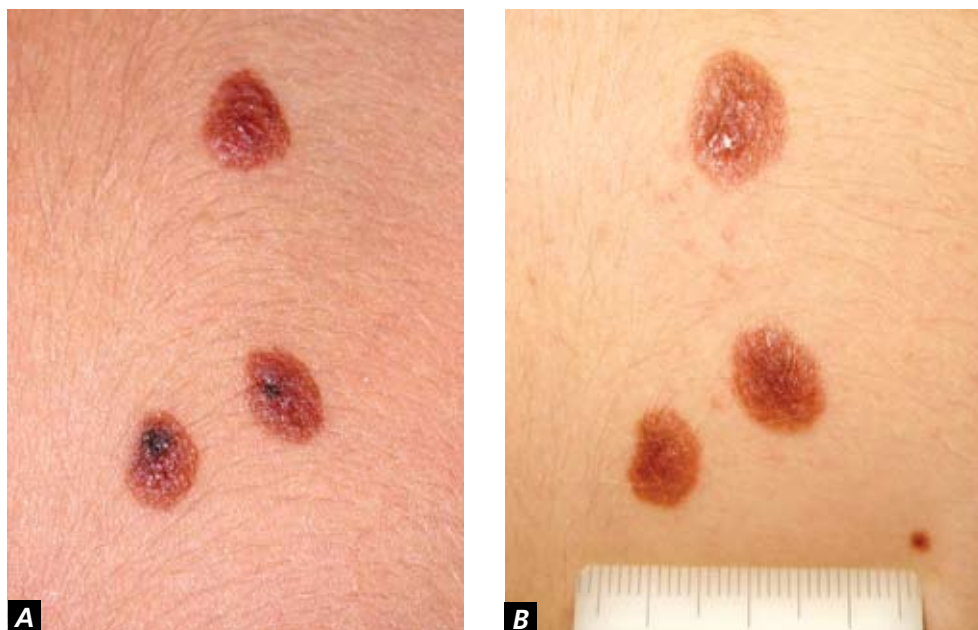
Η αντιμετώπιση αυτών των σπίλων (με την εικόνα σφαιριδίων στην δερματοσκόπηση) σε παιδιά είναι βασικά συντηρητική, εκτός μερικών περιπτώσεων λαμβάνοντας υπόψη τον συνολικό αριθμό σπίλων και την συνύπαρξη παραγόντων κινδύνου για μελάνωμα, όπως το θετικό οικογενειακό ιστορικό, τον φωτότυπο και τον αριθμό ηλιακών εγκαυμάτων.

Παιδιά με μεγάλο αριθμό σπίλων, με ορισμένους μεγαλύτερους των 6 χιλιοστών και με μικρή ατυπία στο σχήμα και στο χρώμα, πρέπει να παρακολουθούνται ετησίως ξεκινώντας από την εφηβεία (εικόνα 3). Οι μεγάλοι και ασύμμετροι αυτοί σπίλοι λέγονται κατά τα ηεχθέντα δυσπλασικοί. Ο όρος αυτός δημιουργήσε αξιολογούμενες αντιπαραθέσεις εξαιτίας της έλλειψης αξιόπιστων ορισμών, κριτηρίων και φτωχών κλινικοπαθολογικών συσχετισμών με τα «δυσπλασικά» γνώρισμα. Γι' αυτούς τους λόγους το 1992 το National Institutes of Health Consensus Conference συνέστησε τον πιο κλινικά προσδιοριστικό όρο: «άτυπος σπίλος»²¹.

Άτυποι σπίλοι παρουσιάζονται συνήθως μετά την εφηβεία και συνεχίζουν να αναπτύσσονται μέχρι την τέταρτη έως πέμπτη δεκαετία της ζωής²²⁻²⁴. Μπορεί να είναι κλινικά επίπεδοι ή ελαφρώς υψωμένοι και συχνά αποκαλύπτουν χρωματική ποικιλία και διάμετρο μεγαλύτερη των 6 χιλιοστών. Πολλαπλοί άτυποι σπίλοι αποτελούν ένα χαρακτηριστικό σημάδι σε



Εικόνα 3. Πολλαπλοί σπίλοι σε έφηβο. Οι σπίλοι που είναι μεγαλύτερη των 6 χιλιοστών και με μικρή ατυπία στο σχήμα και το χρώμα χρήζουν παρακολούθησης ανά έτος.



Εικόνα 4. Α) Σημείο Bologna. Έκκεντρα αυξημένη εμφάνιση μελανίνης. **Β)** Σε αντίθεση με το μελάνωμα συχνά εξαφανίζεται κατά τη διάρκεια παρακολούθησης.

ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για μελάνωμα. Γι' αυτόν το λόγο πρέπει να πραγματοποιείται τακτική παρακολούθηση μετά την εφηβεία. Σ' αυτά τα άτομα το μελάνωμα εμφανίζεται συνήθως de novo, θέτοντας τους άτυπους σπίλους ως ένα σημάδι κινδύνου και όχι ως πρόδρομους μελανώματος. Το ζητούμενο στη διαδικασία παρακολούθησης αυτών των ατόμων είναι να αναγνωρισθεί το μελάνωμα σε αρχικό στάδιο που είναι δύσκολο να διαφοροποιηθεί από καλοήγη άτυπο σπίλο. Αξίζει να παρατεθεί σ' αυτό το σημείο η μελέτη του Tsao et al.²⁵, ο οποίος παρουσίασε έναν κατά εκτίμηση ετήσιο δείκτη αλληλαγής ενός απλού σπίλου σε μελάνωμα με φάσμα από λιγότερο από 1/200.000 για άνδρες και γυναίκες κάτω των 40 ετών, σε περίπου 1/33.000 για άνδρες άνω των 60 ετών. Χαμηλότεροι δείκτες περιγράφησαν από τον Garbe et al²⁶⁻²⁷ et all. σε άτομα ηλικίας κάτω των 20.

Ένα ιδιαίτερο κλινικό και δερματοσκοπικό γνώρισμα που συχνά φέρει σύγχυση είναι η έκκεντρα αυξημένη εμφάνιση μελανίνης (που ονομάζεται επίσης σημείο Bologna)²⁸. Αυτό είναι ένα μάλλον κοινό γνώρισμα σε παιδικούς σπίλους αλλά μπορεί να θεωρηθεί και ως σημάδι μελανώματος από τους κλινικούς. Ωστόσο, σε αντίθεση με το μελάνωμα, σπίλοι με έκκεντρα αυξημένη εμφάνιση μελανίνης παρουσιάζουν δερματοσκοπικά καφέ έως γκρίζα-μαύρη ομογενή απόχρωση στην απουσία οποιουδήποτε ειδικού γνωρίσματος μελανώματος. Επιπλέον, αυτή η «αθώα» αυξημένη

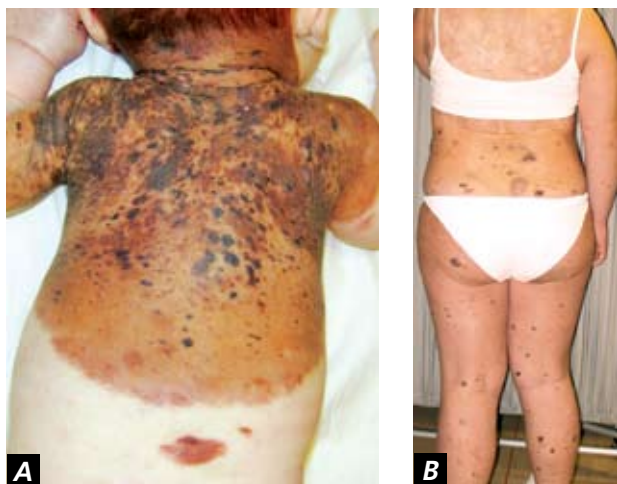
εμφάνιση μελανίνης μπορεί συχνά να εξαφανισθεί κατά τη διάρκεια παρακολούθησης (εικόνα 4).

Κυανοί σπίλοι

Οι κυανοί σπίλοι μπορούν να αναπτυχθούν καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής, με αυξημένη συχνότητα στα παιδικά χρόνια και στην εφηβεία. Ο καθ' εκτίμηση αριθμός εμφάνισης είναι από 1% σε 2% στο λευκό πληθυσμό. Μπορούν να διακριθούν 2 διαφορετικές μορφές: ο κοινός κυανός και ο κυτταρικός κυανός σπίλος²⁹. Μπορούν να εμφανιστούν παντού στο σώμα, με ιδιαίτερη προτίμηση στα άκρα, στους γλουτούς και στο τριχωτό δέρμα της κεφαλής^{30,31}.

Κλινικά παρουσιάζονται ως μονά κυανά, λεία στην επιφάνεια τυλιώματα, πλάκες ή μικρές δερματικές φουσκάλιες. Οι κοινοί κυανοί σπίλοι είναι συνήθως μικροί (λιγότερο από 10 χιλιοστά), ενώ οι κυτταρικοί κυανοί σπίλοι είναι μεγαλύτεροι (έως και 30 χιλιοστά) και μπορούν να παρουσιάσουν πολυχρωματική εμφάνιση (κυανούν, καφέ και άσπρο χρώμα).

Το δερματοσκοπικό χαρακτηριστικό γνώρισμα του κυανού σπίλου είναι ο μεταλλικός-μπλε ομογενής χρωματισμός του χάρη στην παρουσία έντονα χρωματισμένων μελανοκυττάρων στο δέρμα, αν και έχουν περιγραφεί επιπρόσθετες διαφορετικές μορφές³². Ιδιαίτερα όταν βρίσκονται στα άκρα, οι κυανοί σπίλοι μπορεί να παρουσιάσουν έναν συνδυασμό κυανής και



Εικόνα 5. Συγγενείς μελανοκυτταρικοί σπίλιοι (ΣΜΣ).

άσπρης απόχρωσης χωρίς να παρουσιάζονται άλλες δερματοσκοπικές δομές.

Μικροί και σταθεροί κυανοί σπίλιοι δεν απαιτούν περαιτέρω διαχείριση. Ο κυτταρικός κυανός σπίλιος θεωρείται υψηλότερου κινδύνου για ανάπτυξη μελανώματος³³⁻³⁶. Συνεπώς, μια διαφορική διάγνωση με μελάνωμα μπορεί να ληφθεί υπ' όψη σε περιπτώσεις με ιστορικό ταχείας ανάπτυξης ή παρουσιαζομένου άτυπου δερματοσκοπικού προτύπου.

Σύνθετοι σπίλιοι

Οι σύνθετοι σπίλιοι είναι ιστοπαθολογικά τυποποιημένοι από την παρουσία δυο διαφορετικών κυτταρικών πληθυσμών³⁷. Δερματοσκοπικά ένα σφαιρικό στοιχείο συνδυάζεται συνήθως με κυανό ομογενές χρώμα, ή ένα δικτυωτό πρότυπο μπορεί να παρατηρηθεί περιφερικά, περικυκλώνοντας μια κεντρική κυανή περιοχή. Ένεκα της μεγάλης ομοιότητας μεταξύ σύνθετων σπίλιων και μελανώματος, αυτές οι αλληλιώσεις αφαιρούνται για ιστοπαθολογική εξέταση.

Σπίλιος του Halo

Οι σπίλιοι του Halo είναι συγγενείς ή επίκτητοι περικυκλωμένοι από μια λευκή στεφάνη^{39,40}. Είναι μάλλον συχνόι σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες που παρουσιάζουν πολλαπλούς στον κορμό. Εκτιμάται ότι τα περιστατικά στον πληθυσμό είναι περίπου 1% και μπορούν να συσχετιστούν με αυτοάνοσες ασθένειες όπως η λεύκη και η θυρεοειδίτιδα του Hashimoto,

όπως επίσης η ατοπική δερματίτιδα και το σύνδρομο του Turner^{41,42}. Μετά από μια χρονική περίοδο που μπορεί να ποικίλει, ο κεντρικός σπίλιος σταδιακά εξαφανίζεται εξαιτίας αυτόματης υποχώρησης, στην οποία τα λεμφοκύτταρα T παίζουν ρόλο κλειδί⁴³⁻⁴⁶.

Δερματοσκοπικά, οι σπίλιοι του Halo παρουσιάζουν συχνά ένα σφαιροειδές πρότυπο, φαινόμενο που συχνά παρατηρείται σε παιδιά (βλέπε παραπάνω). Οι σπίλιοι παρουσιάζονται περιτριγυρισμένοι από μian άσπρη σαν ουλή στεφάνη ποικίλου μεγέθους. Στο τελικό στάδιο του εσωκλεισμού, ο κεντρικός σπίλιος εξαφανίζεται οριστικά και παρατηρείται μια γκριζα απόχρωση εξαιτίας των μελανοφάγων και των αγγείων απ' το δερματικό αγγειακό πλέγμα⁴⁷. Το μελάνωμα Halo και ο τεχνητός ψευδο-Halo σπίλιος είναι οι κύριες διαφορικές διαγνώσεις⁴⁸. Η παρουσία τυπικών δερματοσκοπικών γνωρισμάτων του κεντρικού σπίλιου είναι απαραίτητη για τη διαφοροποίηση απ' το μελάνωμα. Τεχνητός ψευδο-Halo σπίλιος μπορεί να δημιουργηθεί από την εφαρμογή αντηλιακού πέρα από τα όρια ενός κοινού σπίλιου. Σε αυτήν την περίπτωση δεν παρατηρούνται φαινόμενα υποχώρησης και ένα απλό ζήτημα που αφορά στην ηλιακή προστασία μπορεί να βοηθήσει στην διάγνωση.

Δυσπλαστικός σπίλιος (nevus spilus)

Ο n.s. ή κοκκιωματώδης φακοειδής σπίλιος αποτελείται από τεμάχια καστανής απόχρωσης που περιέχουν έναν ποικίλο αριθμό σκοτεινών καφέ κηλίδων ή βλατίδων. Θεωρείται συνήθως μια παραλληλαγή του συγγενούς σπίλιου αλλά μπορεί να εμφανιστεί και μετά τη γέννηση, σε πρώιμη νηπιακή ηλικία⁴⁹⁻⁵⁴. Στο δερματοσκόπιο εμφανίζεται ως ένα δίκτυο χρωστικής ανοικτού καφέ χρώματος, με τα κοκκία να παρουσιάζουν ένα σκούρο καφέ κανονικό δίκτυο και βλατίδες και οζίδια να παρατηρούνται με μη δομημένη ομογενή κυανή έως καστανή περιοχή. Μελάνωμα που να αναπτύσσεται σε προϋπάρχων n.s. έχει αναφερθεί, αλλά σπάνια και μόνο σε ενήλικες. Γι' αυτόν τον λόγο η αντιμετώπιση δυσπλαστικού σπίλιου σε παιδιά είναι συντηρητική.

Agminated nevi

Οι a.n. συγκροτούν καλοήθεις μελανοκυτταρικούς πολλαπλασιασμούς που περιορίζονται σε ένα μέρος του σώματος. Πολλαπλοί κοινοί μελανοκυτταρικοί σπίλιοι, σπίλιοι του Spitz, κυανοί σπίλιοι, συγγενείς σπίλιοι και

φακές μπορεί να βρεθούν στους a.n. Η κύρια διαφορική διάγνωση είναι ο κοκκιδωματώδης φακοειδής σπίλος αλλήλα στους a.n. η ανοιχτή καφέ περιοχή απουσιάζει. Μπορεί να εμφανιστούν στο πλαίσιο ενός ασθενούς με πολλαπλούς σπίλους και θεωρούνται σαν τμηματική εκδήλωση ενός άτυπου συνδρόμου σπίλων εξαιτίας γενετικών μεταβολών^{55,56}. Δερματοσκοπικά, μπορούν να ανιχνευτούν πολλαπλά στοιχεία που έχουν σχέση με καλοήθεις σπίλους. Η αντιμετώπιση πρέπει να βασίζεται σε έναν καλό συνδυασμό κλινικο-δερματοσκοπικής προσέγγισης, αλλιώς είναι συνήθως συντηρητική σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας.

Στοχοειδής αιμοσιδηροτικός σπίλος

Ο στοχοειδής αιμοσιδηροτικός σπίλος είναι μια παραλλαγή του τραυματισμένου σπίλου που περιγράφηκε πρόσφατα⁵⁷⁻⁶⁰. Η κλινική εικόνα αποτελείται από μία εκχυμωτική άλω, μοβ χρώματος με μορφή στόχου, γύρω από τον προϋπάρχοντα, συνήθως υπεργεγμένο, συγγενή μελανοκυτταρικό σπίλο.

Η δερματοσκόπηση βοηθά στη διαφοροδιάγνωση της αιμογλουβίνης από τη μελανίνη. Ένας σφαιρικός σπίλος φαίνεται συνήθως στο κέντρο, περιβαλλόμενος από μια ομοιογενή ερυθρά ζώνη με ακανόνιστα όρια στην περιφέρεια. Η θεραπεία περιλαμβάνει τη χρήση τοπικών στεροειδών για 7-14 ημέρες και επανεξέταση μετά από 1 μήνα, όταν η φυσιολογική μορφή του σπίλου είναι και πάλι ορατή.

ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΚΟΣ ΜΕΛΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΣΠΙΛΟΣ

Συγγενής σπίλος

Ως συγγενής μελανοκυτταρικός σπίλος (ΣΜΣ) ορίζεται ο σπίλος που είναι παρών στη γέννηση ή κατά τον πρώτο χρόνο ζωής.

Οι συγγενείς μελανοκυτταρικοί σπίλοι χωρίζονται σε 3 κατηγορίες ανάλογα με το μέγεθός τους:

- μικροί (<1,5 εκ.),
- μεσαίοι (1,5-20 εκ.) και
- μεγάλοι (>20 εκ.).

Η τελευταία ομάδα μπορεί επίσης να χωριστεί σε G1 (20 με 30 εκ.), G2 (30 με 40 εκ.) και G3 (>40 εκ.). Είναι γενετικά προκαθορισμένοι και παραμένουν καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής (εικόνα 5).

Ο κίνδυνος κακοήθους εξαλλοίωσης είναι ακόμη υπό συζήτηση. Σε μια ανασκόπηση του θέματος "Μελάνωμα σε παιδιά νεότερα των 12 ετών", το ένα τρίτο

των περιπτώσεων βρέθηκε να σχετίζεται με γιγάντιο ΣΜΣ¹⁰. Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση οι Krengel et al. ανέφεραν ότι η συχνότητα μελανώματος σε ασθενείς με ΣΜΣ ήταν μεταξύ 0,05% και 10,7%, ενώ ήταν σημαντικά υψηλότερη σε μικρότερες έρευνες. Σε σύνολο 6571 ασθενών με ΣΜΣ που παρακολουθούνταν για 3,4-23,7 χρόνια μόνο το 0,7% εξελίχθηκε σε μελάνωμα⁶¹. Η μέση ηλικία διάγνωσης του μελανώματος ήταν 7 χρόνια και η επικινδυνότητα του μελανώματος εξαρτιόταν σημαντικά από το μέγεθος του σπίλου, όντας υψηλότερη σε γιγάντιους ΣΜΣ κατά την παιδική ηλικία.

Οι μεγάλοι ΣΜΣ τείνουν επίσης να σχετίζονται με συστηματικές παθήσεις, ειδικά με αυτές του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η Νευροεπιδερμική μελανοκυττώση (NEM) οφείλεται σε πολλαπλασιασμό των μελανοκυττάρων εντός του κεντρικού νευρικού συστήματος, ενώ συνήθως συνυπάρχουν πολλαπλοί δερματικοί ΣΜΣ⁶². Η πρόγνωση των ασθενών με συμπτωματική NEM μπορεί να είναι πολύ φτωχή, καθώς μπορεί να προκαλέσει αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης. Σε μια ανασκόπηση 39 περιπτώσεων συμπτωματικής NEM, ο θάνατος επήλθε σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς εντός 3 ετών από την εμφάνιση των νευρολογικών συμπτωμάτων και οι περισσότεροι θάνατοι σημειώθηκαν σε ασθενείς νεότερους των 10 ετών⁶³.

Η κλινική διάγνωση των μέσων και μεγάλων ΣΜΣ δεν είναι δύσκολη λόγω του μεγέθους τους και του ιστορικού, του ότι είναι παρόντες δηλαδή από τη γέννηση. Στη δερματοσκόπηση το κύριο χαρακτηριστικό είναι η κυλινδρική ή δίκην μωσαϊκού μορφή τους (μεγάλες σταγόνες με πολυγωνική περίμετρο που σχηματίζουν μωσαϊκό). Οι μεσαίοι μεγέθους ΣΜΣ μπορεί να έχουν επίσης δικτυωτή, μικτή κυλινδρική και δίκην μωσαϊκού μορφή αλλήλα και να εμφανίζουν διάχυτη μελάγχρωση. Η δικτυωτή μορφή είναι πιο συνήθης σε ΣΜΣ των κάτω άκρων. Κεχροειδείς κύστες, υπερτρίχωση, αγγεία δίκην κόμματος και μικρά καφέ στίγματα εντός των τρυπών του δικτύου αποτελούν δερματοσκοπικά κριτήρια που εμφανίζονται συχνά σε ΣΜΣ. Περιστασιακά οι ΣΜΣ μπορεί να έχουν κυανόλευκες δομές που κάνουν τη διαφοροδιάγνωση από το μελάνωμα δύσκολη και γι' αυτό απαιτεί ολική χειρουργική εκτομή, ή εάν είναι αδύνατη βιοψία της ύποπτης περιοχής.

Η χειρουργική εκτομή προτείνεται συνήθως στους μεγάλους ΣΜΣ προληπτικά της ανάπτυξης μελανώματος. Καθώς η πλήρης εκτομή δεν είναι πάντα δυνατή, λόγω του μεγέθους του σπίλου, μπορεί εναλλακτικά να γίνει σταδιακή εκτομή του. Παρόλα αυτά η σύσταση για

εκτομή των μεγάλων ΣΜΣ πρέπει να επαναξιολογηθεί λόγω της χαμηλής συχνότητας εξαλληλαγής που αναφέρθηκε από τους Krengel et al. Λόγω του κινδύνου ΝΕΜ σε ασθενείς με πολλαπλούς ΣΜΣ, μπορεί να είναι επίσης χρήσιμη η παραπομπή σε νευρολόγο, παιδίατρο ή και τους δύο για να εντοπίσουν πιθανές πρώιμες νευρολογικές εκδηλώσεις της ασθένειας.

Ο κίνδυνος εμφάνισης μελανώματος σε μικρούς και μεσαίου μεγέθους ΣΜΣ είναι υπό συζήτηση και ανέρχεται σε περίπου 1% καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής⁶⁴. Άλλοι συγγραφείς αναφέρουν ότι ο κίνδυνος σχετίζεται με την ηλικία (εικόνα 2) με συχνότητα περίπου 0,7 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο παιδιών ηλικίας κάτω των 10 ετών και να αυξάνεται σε 13,2 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο σε παιδιά ηλικίας 15 με 19 ετών⁶⁵.

Αν δεν εντοπιστούν κλινικά ή δερματοσκοπικά σημεία ατυπίας, οι σπίλοι αυτοί αντιμετωπίζονται εξατομικευμένα έχοντας υπ' όψιν τη δυνατότητα συχνής παρακολούθησης του σπίλου αλλιώς και τις ανησυχίες περί του αισθητικού αποτελέσματος, τόσο των γονιών όσο και των ασθενών. Κλινική επανεξέταση πρέπει να γίνεται σε ετήσια βάση για αυτές τις βλάβες ενώ η ψηφιακή φωτογράφιση μπορεί να είναι χρήσιμη. Είναι σημαντικό να εξηγήσουμε στους γονείς ότι η βλάβη μπορεί να αυξηθεί σε μέγεθος στο χρόνο αλλιώς πρέπει πάντα να είναι ανάλογη της φυσικής ανάπτυξης του παιδιού.

Σπίλος της Spitz/Reed

Ο όρος «σπίλος της Spitz» αναφέρεται σε καλοήγη εξαλληλαγή μελανοκυττάρων που περιγράφηκε για πρώτη φορά από την Sophie Spitz ως «μελάνωμα της παιδικής ηλικίας»⁶⁶.

Πέρα από αυτήν την πρωτότυπη περιγραφή, θεωρούμε σήμερα ότι ο «κλασικός» σπίλος Spitz είναι μια ταχέως αυξανόμενη, ροζ ή με χρώμα του δέρματος βλατίδα ή όζος στα κάτω άκρα ή στο πρόσωπο κατά την παιδική ηλικία ή την πρώιμη ενήλικη ζωή⁶⁷⁻⁷⁰. Το ιστοπαθολογικό του χαρακτηριστικό είναι η ύπαρξη μιας μεγάλης ατράκτου και/ή επιθηλιακών κυττάρων με ταυτόχρονη μείωση ή και πλήρη απουσία μελανίνης.

Ο «σπίλος Reed» είναι μια ακόμη καλοήγη μελανοκυτταρική βλάβη που περιγράφηκε από τους Reed et al. το 1975 ως «μελαγχρωματικός σπίλος κυτταρικής ατράκτου»⁷¹. Εμφανίζεται συνήθως σε νέους ενήλικες στα κάτω άκρα, ως ταχέως αυξανόμενη καφέ-μαύρη

κηλίδα ή βλατίδα. Ιστοπαθολογικά χαρακτηρίζεται ως άθροισμα από αλληλοσυνδεδεμένες δεσμίδες μελαγχρωματικών ατρακτοειδών κυττάρων.

Η νοσολογική αυτονομία των σπίλων Reed από τους σπίλους Spitz αμφισβητείται λόγω της ύπαρξης περιπτώσεων σπίλων με ατρακτοειδή ή/και επιθηλιακά κυττάρια με σημαντική μελάγχρωση⁷² και γι' αυτό πιθανώς να εμπίπτουν οι σπίλοι Reed στο μορφολογικό φάσμα των σπίλων Spitz.

Προς το παρόν μερικοί συγγραφείς επιμένουν στην ύπαρξη των σπίλων Reed ως σαφώς διαφορετικοί από τους σπίλους Spitz με τα μελαγχρωματικά ατρακτοειδή κύτταρα^{69, 73-79}.

Παρ' όλα αυτά η κλινική/ιστολογική εκτίμηση μεγάλου αριθμού περιπτώσεων έχει δείξει ότι η ύπαρξη ιστοπαθολογικού διαχωρισμού των δύο διαγνωστικών κατηγοριών είναι συχνό θέμα συζήτησης χωρίς να υπάρχει καμία κλινική με δερματοσκοπική συσχέτιση⁸⁰.

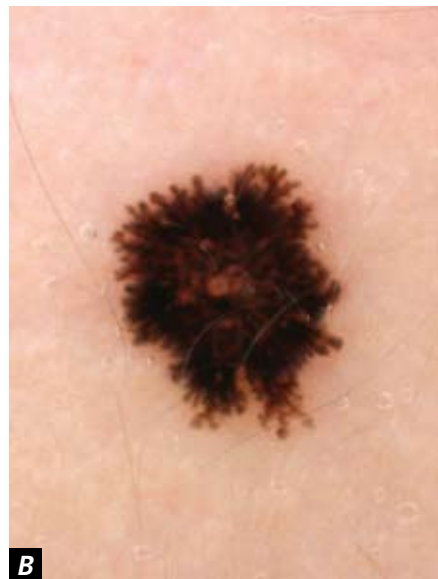
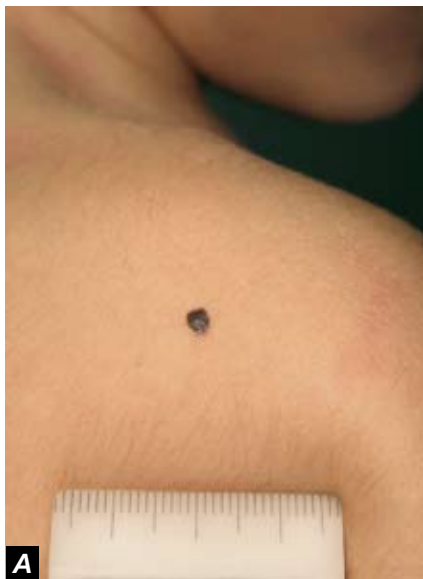
Μπορούμε λοιπόν να αναφερόμαστε στους σπίλους Spitz χωρίζοντάς τους σε δύο κλινικές ομάδες, τον κλασικό και τον μελαγχρωματικό τύπο (γνωστό και ως σπίλο Reed).

Πιθανώς να υπάρχει ένα μορφολογικό φάσμα μελανωμάτων με στοιχεία των σπίλων Spitz στο ένα άκρο του οποίου βρίσκονται βλάβες που χαρακτηρίζονται ήδη ως κακοήθεις στην ιστοπαθολογική εξέταση και στο αντίθετο άκρο όπου μπορεί σπάνια να βρεθούν περιπτώσεις οι οποίες διαγιγνώσκονται ως κακοήθεις μόνο αναδρομικά, π.χ. αφού έχουν ήδη γίνει μεταστάσεις⁸¹⁻⁸³.

Αυτές οι βλάβες χαρακτηρίζονται ως «άτυποι όγκοι /σπίλοι Spitz»⁸². Μπορούν επίσης να θεωρηθούν ως νεοπλασμάτα με «ήπια» (χαμηλής κακοήθειας) ιστοπαθολογικά στοιχεία και πιθανότητες μετάστασης, που συχνά περιορίζονται στους εγχώριους λεμφαδένες^{81,82,84}.

Ονομαστικά έξι είναι οι μορφές που μπορεί να έχει ο σπίλος της Spitz: αγγειακός, κυλινδρικός, αστεροειδής, δικτυωτός, άτυπος και ομοιογενής^{80,85}. Παρόλαυτα οι διάφορες δερματοσκοπικές μορφές απλά εμπίπτουν σε διάφορες φάσεις της φυσικής εξέλιξης του σπίλου Spitz. Είναι γενικά αποδεκτό ότι ο μελαγχρωματικός σπίλος Spitz μπορεί πολύ γρήγορα να εξελιχθεί από σφαιρικής σε αστεροειδούς μορφής και τελικά σε μια ομοιογενή μορφή⁸⁶.

Οι κλασικοί σπίλοι Spitz είναι αμελανωτικές ή υποχρωματικές βλάβες με αγγειακή μορφή που αποτελούνται από στιγματοειδή αγγεία⁸⁷, τα οποία είναι και υπεύθυνα για το χαρακτηριστικό ροζ χρώμα του



Εικόνα 6. Σπίλιος Spitz/ Reed. Τα περιφερικά οζίδια είναι ενωμένα με το κεντρικό τμήμα της βλάβης προσδίδοντας αστεροειδή μορφή.

σπίλιου. Τα σιγματοειδή αυτά αγγεία είναι μονόμορφα, ομοιόμορφα καταμεμημένα σε όλη την επιφάνεια της βλάβης, συχνά σε ομάδες και περιβάλλονται από λευκές γραμμές που διακλαδίζονται με σταθερό τρόπο, το λεγόμενο “δικτυωτό αποχρωματισμό”. Ελαφριά μελάγχρωση μπορεί να υπάρχει με τη μορφή καφέ προς πράσινης άλω, με μικρά προς μέσου μεγέθους, οζίδια καταμεμημένα αραιά σε σταθερές μεταξύ τους αποστάσεις.

Σε βλάβες σαφώς μελαγχρωματικές, τα οζίδια είναι καφέ προς μαύρα, μεγάλα και τοποθετημένα τακτά στην περιφέρεια, ή και πάλη περιβαλλόμενα από δικτυωτό αποχρωματισμό. Στις περισσότερες περιπτώσεις μελαγχρωματικών σπύλων Spitz τα περιφερειακά οζίδια είναι ενωμένα με το κεντρικό τμήμα της βλάβης. Αυτές οι τακτές ακτινοειδείς προβολές (οι λεγόμενες γραμμές) είναι υπεύθυνες για την αστεροειδή μορφή (εικόνα 6). Σε λίγες περιπτώσεις, σημαντική μελάγχρωση μπορεί να δώσει ώθηση σε ένα μαύρο δίκτυο κυτάρων, το οποίο βρίσκεται επιφανειακά πάνω από τη βλάβη και μπορεί να απομακρυνθεί με “tape stripping” (επιφανειακό μαύρο δίκτυο)⁸⁸.

Αρκετά από αυτά τα στοιχεία μπορεί να υπάρχουν ταυτόχρονα ή /και να βρίσκονται ανομοιόμορφα καταμεμημένα εντός της βλάβης, δίνοντας μορφή όμοια με του μελανώματος. Η δερματοσκοπική ατυπία μπορεί να ενισχύεται και από την ύπαρξη ενός κυανόλευκου “πέπλου” αποτέλεσμα εν τω βάθει μελάγχρωσης του

χορίου με υπερκείμενη επιδερμική υπερπλασία.

Η ομοιογενής μορφή χαρακτηρίζεται από ένα θολό σκούρο καφέ προς μαύρο χρώμα, το οποίο δεν έχει στοιχεία γραμμών στην περιφέρεια. Ερυθρίζουσα περιφέρεια μπορεί να είναι στοιχείο διάγνωσης ομοιογενούς σπύλου Spitz. Παρεμπιπτόντως, ορισμένοι χοριακοί σπύλοι που έχουν ομοιογενή ελαφρά καφέ μορφή μπορεί να είναι μια τελική φάση κλασικού σπύλου Spitz. Από την άλλη μεριά, η τελική φάση σπύλου Spitz μπορεί επίσης να εμφανιστεί ως πλήρης υποστροφή της βλάβης⁸⁹.

Γενικά, η αστεροειδής, η σφαιρική και η άτυπη μορφή είναι τα πιο συχνά δερματοσκοπικά ευρήματα χειρουργηθέντων σπύλων Spitz⁸⁰. Η τόσο υψηλή συχνότητα των παραλληλών μελάγχρωσης μεταξύ των βλαβών που έχουν αφαιρεθεί, μπορεί να οφείλεται στην καλύτερη κλινική διάγνωση λόγω της δερματοσκοπησης σε συνδυασμό με τη χαμηλή συχνότητα αφαίρεσης των κλασικών ροζ σπύλων Spitz στα παιδιά. Παρόλα αυτά πιστεύεται ότι οι ροζ οζιδιακές βλάβες έχουν τις περισσότερες πιθανότητες να έχουν τα πιο πολλά στοιχεία ατυπίας που βρίσκονται στους μεταστατικούς «άτυπους σπύλους/όγκους Spitz» π.χ. χοριακή αύξηση των οζιδίων, εν τω βάθει ανάπτυξη, εν τω βάθει χοριακή μίτωση, εν τω βάθει μελανίνη, επιδερμική φθίση/δημιουργία έλκους⁹⁰. Γι'αυτό η αυξανόμενη διάγνωση του δερματοσκοπικά μπορεί να επαναπροσδιορίσει τον όρο “κλασικός” (δες παραπάνω) σπύλος

Spitz ως μια ασυνήθη και συχνά ιστοπαθολογικά άτυπη παραήληση (εικόνα 1). Ως γενικός κανόνας, ο σπίλος Spitz μπορεί να θεωρείται ότι εμφανίζει όλα τα δερματοσκοπικά στοιχεία του μελανώματος, αλλά με λιγότερο ή περισσότερο τακτό χαρακτήρα. Παρολίωτά η συχνότητα εμφάνισης άτυπων μορφών σπίλων Spitz είναι αναγνωρισμένη⁸⁰, όπως και η συχνότητα εμφάνισης μελανώματος, τα οποία να έχουν πολύ λίγα ή και καθόλου δερματοσκοπικά στοιχεία που να υποδηλώνουν κακοήθεια, αλλά να προβάλλει είτε η σφαιρική είτε η αστεροειδής μορφή⁹¹.

Έχοντας υπ' όψιν τα παραπάνω, ο κλασικός ή ο μελαγχρωματικός σπίλος Spitz που εμφανίζεται μέχρι την ηλικία των 12 ετών μπορεί εύκολα να διαγνωστεί και να αντιμετωπιστεί αν είναι σχετικά μικρός (μέχρι 1 εκ.) και εφόσον δεν έχει κλινικά ή δερματοσκοπικά σημεία ατυπίας⁹².

Υπό αυτές τις προϋποθέσεις, το follow-up μπορεί να προγραμματιστεί κάθε τρεις μήνες⁹². Ελλείψει δραματικών αλλαγών στο χρώμα, σχήμα ή μέγεθος το συγκεκριμένο πρωτόκολλο για follow-up μπορεί να διατηρηθεί μέχρι την εμφάνιση μιας ομοιογενούς μορφής. Μέχρι τότε ακολουθούμε το follow-up για ένα χρόνο.

Μεγάλοι (>1 εκ.), εξελκωμένοι, ταχέως εξαλλασσόμενοι σπίλοι ή σπίλοι Spitz με οποιαδήποτε άλλη ατυπία κατά την παιδική ηλικία πρέπει να αφαιρούνται. Η χειρουργική εκτομή προτείνεται επίσης όταν ο σπίλος Spitz εμφανιστεί κατά την ενήλικη ζωή άσχετα από την ύπαρξη κλινικών ή δερματοσκοπικών ατυπιών. Λόγω της έλλειψης κριτηρίων που επιτρέπουν τον σαφή διαχωρισμό του κλασικού σπίλου Spitz από το πυογόνο κοκκίωμα, προτείνεται επίσης ιστοπαθολογική εξέταση για τις βλάβες εκείνες που έχουν στοιχεία πυογόνου κοκκώματος, ανεξαρτήτως ηλικίας⁹³.

Η αντιμετώπιση των άτυπων σπίλων Spitz είναι ακόμη υπό συζήτηση. Το 2000 οι Kelley και Cockerell πρότειναν ότι εκτός της ευρείας εκτομής, πρέπει να έχουμε και υπ' όψιν για τους ασθενείς αυτούς τη βιοψία των εγχώριων λεμφαδένων. Η παρουσία μεταστατικών στοιχείων στους λεμφαδένες ενισχύει την κακοήθη φύση του αρχικού όγκου⁹⁴.

Εναντίον αυτής της θεωρίας είναι στοιχεία που έδειξαν ότι σε 5 δημοσιευμένα περιστατικά, κανείς από τους ασθενείς με αρχικό διφορούμενο σπίλο Spitz και θετικούς λεμφαδένες δεν πέθανε από μεταστατικό μελάνωμα μέχρι σήμερα⁹⁵⁻⁹⁹.

Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν την υπόθεση ότι δεν αποτελούν όλοι οι άτυποι σπίλοι Spitz κακώς διεγνω-

σμένα μελανώματα, αλλά είναι μια ξεχωριστή κατηγορία "λιγότερο επιθετικών" μελανοκυτταρικών όγκων με τοπική κακοήθη συμπεριφορά¹⁰⁰.

Μελάνωμα

Το μελάνωμα στα παιδιά μπορεί να χωριστεί σε προεφηβικό και μετεφηβικό⁷.

Η πρώτη κατηγορία μπορεί περαιτέρω να χωριστεί σε εκ γενετής (ήδη υπάρχον στην μήτρα ή κατά τη γέννηση), νεογνικό (κατά το πρώτο έτος ζωής) και σε παιδικό μελάνωμα (μέχρι την εφηβεία).

Το μελάνωμα έχει ετήσια συχνότητα 0,8 ανά εκατομμύριο παιδιών³.

Πρόσφατες έρευνες έδειξαν αυξανόμενη συχνότητα παιδικού μελανώματος^{101,102}, αλλά υπάρχει σημαντική έλλειψη ομοφωνίας κυρίως λόγω των διαφορετικών ηλικιακών ορίων που χρησιμοποιούν οι μελέτες³. Η αυξημένη συχνότητα μελανώματος αφορά κυρίως το μετεφηβικό μελάνωμα, ενώ δεν υπάρχει αύξηση όταν αναφερόμαστε στην πρώτη δεκαετία της ζωής³.

Κάποιες γενετικές ανωμαλίες (μελαγχρωματικό ξηρό-δερμα) και η ανοσοκαταστολή είναι οι σημαντικότεροι παράγοντες επικινδυνότητας στην παιδική ηλικία για την εμφάνιση γιγάντιου ΣΜΣ. Αυτό είναι υπεύθυνο για την εμφάνιση του ενός τρίτου των μελανωμάτων στα παιδιά μέχρι 12 ετών¹⁰ και σχετίζεται επίσης με χειρότερη πρόγνωση (70% των θανάτων). Παρ' όλα αυτά η συχνότητα εξαήληξης των ΣΜΣ σε μελάνωμα είναι πολύ χαμηλή (0.7%) όπως υπολογίζεται και σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση (δες άνω).

Παρά τις διαφωνίες ως προς τη συχνότητα, η θνησιμότητα φαίνεται να πέφτει¹⁰³. Σε μία πρόσφατη μελέτη σχετικά με τη θνησιμότητα μελανώματος στα παιδιά κάτω των 20 ετών, συνολικά 643 θάνατοι καταγράφηκαν μεταξύ 1968 και 2004 στις ΗΠΑ, με μέσο όρο 18 τον χρόνο. Η συνολική θνησιμότητα προσαρμοσμένη στην ηλικία για τα παιδιά ήταν 2,25 θάνατοι το χρόνο (ανά 10 εκατομμύρια ατόμων σε κίνδυνο). Ενδιαφέρον στοιχείο είναι ότι η θνησιμότητα σχετιζόταν ισχυρά με την ηλικία, όντας 8 με 18 φορές υψηλότερη μετά την εφηβεία. Περίπου 20 % των θανάτων συνέβησαν σε παιδιά κάτω των 14 ετών, με τη θνησιμότητα να διαφέρει από 0,39 σε 0,90 ανά 10 εκατομμύρια. Η συνολική θνησιμότητα από το μελάνωμα στα παιδιά πέφτει σταθερά από το 1968 μέχρι το 2004¹⁰³. Αυτή η αντίστροφη τάση της θνησιμότητας είναι πολύ ενδιαφέρουσα αν έχουμε υπ' όψιν ότι ο μέσος όρος πάχους του μελανώματος που διαγιγνώσκεται στα παιδιά είναι υψηλότερος από

τους ενήλικες¹⁰⁴. Επίσης τα παιδιά με μελάνωμα έχουν υψηλότερη συχνότητα θετικών λεμφαδένων αλληλά έχουν επίσης υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης απ' ό,τι οι ενήλικες με θετικούς λεμφαδένες^{6,104,105}. Βασισμένοι σε αυτά τα στοιχεία, πολλοί συγγραφείς υπέθεσαν ότι το μελάνωμα συμπεριφέρεται διαφορετικά στα παιδιά³. Ακόμη και αναφορικά με το spitzoid μελάνωμα, τα παιδιά έχουν καλύτερη πρόγνωση απ' ό,τι οι ενήλικες, παρά την ύπαρξη μεταστάσεων σε λεμφαδένες⁸¹.

Οι Pol-Rodriguez et al. ανέλιψαν 82 περιπτώσεις spitzoid μελανώματος με τεκμηριωμένες μεταστάσεις και βρήκαν ότι η νεότερη ηλικία είναι καλός προγνωστικός παράγοντας. Η πενταετής επιβίωση των παιδιών κάτω των 11 ετών ήταν 88% σε σχέση με το 49% των παιδιών μεταξύ 11 και 17 ετών¹⁰⁶. Μια άλλη εξήγηση για αυτήν την πιο "θετική" συμπεριφορά του παιδιατρικού μελανώματος είναι η λανθασμένη διάγνωση. Σε αρκετές ιστοπαθολογικές μελέτες, βλάβες που αρχικά είχαν διαγνωσθεί ως μελάνωμα, τελικά κατατάχθηκαν στην ομάδα των σπίλων/όγκων Spitz όταν αναλήφθηκαν αναδρομικά^{1,4-6}.

Λόγω της σπανιότητας του παιδιατρικού μελανώματος, δεν έχουν περιγραφεί μέχρι σήμερα σαφή κλινικά και δερματοσκοπικά κριτήρια. Πολλοί υποστηρίζουν ότι από το παιδιατρικό μελάνωμα συχνά λείπουν τα κλασικά χαρακτηριστικά του μελαγχρωματικού μελανώματος και είναι συχνότερες μη μελαγχρωματικές και οζώδεις βλάβες που μοιάζουν με το πυογόνο κοκκίωμα ή με μη μελαγχρωματικό σπίλο Spitz. Παροληυτά, από αυτό το διαχωρισμό, εγείρεται και πάλι το ερώτημα εάν αυτά τα στοιχεία που βρίσκονται τόσο στο μελάνωμα όσο και στον σπίλο Spitz είναι εξαιτίας της αδυναμίας να διαχωριστούν αυτές οι δυο οντότητες. Όταν το μελάνωμα δημιουργείται σε έδαφος προϋπάρχοντος ΣΜΣ, ένα αυξανόμενο οζώδες στοιχείο είναι ορατό στα πλαίσια του σπίλου. Τακτική δερματοσκοπική παρακολούθηση του ΣΜΣ μπορεί να είναι χρήσιμη για την εντόπιση πρώιμων αλληλαγών σε έναν κατά τ' άλλα κλινικά συνήθη ΣΜΣ, πολύ πριν την ανάπτυξη οζώδους στοιχείου.

Ως γενική οδηγία για την αντιμετώπιση, πρέπει πάντα να έχουμε υπ' όψιν τη βιοψία όταν ανακαλυφθεί κλινικά και κυρίως δερματοσκοπικά αμελάνωτικός όζος ή μια πρόσφατη αλληλαγή σε ΣΜΣ.

SUMMARY

Melanocytic lesions in children are almost invariably

benign and, consequently, their clinical management is easy in most cases. There are, however, two problematic issues: one of the problems is the differential diagnosis between melanoma and Spitz nevus; the second is related to giant congenital melanocytic nevus. This is the most important risk factor for melanoma among children younger than 12 years of age, although less than 1% of children with congenital nevi will develop melanoma. Given that pediatric melanoma is extremely rare, most physicians will probably never be confronted with this malignancy. On the contrary it is important to be aware of to the two previously mentioned problematic lesions, which would suggest immediate action in case of new, rapidly growing lesions (the clinical hallmark of Spitz nevus) or in case of congenital nevi with recent change in size, color, and/or shape. In this review we describe the most common clinical and dermoscopic features of a large spectrum of pediatric melanocytic lesions, with special emphasis to the problematic lesions that children may present.

Key words: *Melanocytic nevus, melanoma, clinical diagnosis, dermoscopy, histopathologic diagnosis.*

Διεύθυνση αλληλογραφίας:

Giuseppe Argenziano, MD
Department of Dermatology, Second University of Naples Via S. Pansini, 5-80131 Naples, Italy
Tel: +39 081 566 6675 – Fax: +39 069 835 0526
E-mail: g.argenziano@gmail.com

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Scalzo DA, Hida CA, Toth G, Sober AJ, Mihm MC Jr. Childhood melanoma: a clinicopathological study of 22 cases. *Melanoma Res.* 1997; 7: 63-8.
2. Freitag S. Melanocytic nevi in children. *Ann. Pathol.* 2004; 24:587-604.
3. Ferrari A, Bono A, Baldi M et al. Does melanoma behave differently in younger children than in adults? A retrospective study of 33 cases of childhood melanoma from a single institution. *Pediatrics.* 2005; 115:649-54.
4. Wechsler J, Bastuji-Garin S, Spatz A et al.; French Cutaneous Cancerology Group. Reliability of the histopathologic diagnosis of malignant melanoma in childhood. *Arch. Dermatol.* 2002; 138:625-8.
5. Paredes B, Hardmeier T. Spitz nevus and Reed nevus:

- simulating melanoma in adults. *Pathologie*. 1998; 119:403-11.
6. Leman JA, Evans A, Mooi W, MacKie RM. Outcomes and pathological review of a cohort of children with melanoma. *Br. J. Dermatol.* 2005; 152:1321-3.
 7. Huynh PM, Grant-Kels JM, Grin CM. Childhood melanoma: update and treatment. *Int. J. Dermatol.* 2005; 44:715-23.
 8. Richardson SK, Tannous ZS, Milhm MC Jr. Congenital and infantile melanoma: review of the literature and report of an uncommon variant, pigment-synthesizing melanoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 47:77-90.
 9. Kanzler MH, Mraz-Gernhard S. Primary cutaneous malignant melanoma and its precursor lesions: diagnostic and therapeutic overview. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001; 45:260-76.
 10. Bonifazi E, Bilancia M, Berloco A, Ciampo L, De Roma MR. Malignant melanoma in children aged 0-12. Review of 289 cases of the literature. *Eur. J. Pediatr. Dermatol.* 2001; 11:157-75. ** In-depth review of published cases of pediatric melanoma.
 11. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S et al. Dermoscopy of pigmented skin: results of a consensus meeting via the Internet. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 48:679-93. ** Focused article on principles of dermoscopy.
 12. Argenziano G, Soyer HP. Dermoscopy of pigmented skin lesions. A valuable tool for early diagnosis of melanoma. *Lancet Oncol.* 2001; 2:443-9.
 13. Soyer HP, Argenziano G, Talamini R, Chimenti S. Is dermoscopy useful for the diagnosis of melanoma? *Arch Dermatol.* 2001; 137:1361-3.
 14. Pehamberger H, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1987; 117:571-83.
 15. Worret WI, Burgdorf WH. Which direction do nevus cells move? *Abtropfung reexamined.* *Am. J. Dermatopathol.* 1998; 20:135-9.
 16. Bauer J, Buttner P, Wiecker TS, Luther H, Garbe C. Effect of sunscreen and clothing on the number of melanocytic nevi in 1,812 German children attending day care. *Am. J. Epidemiol.* 2005; 161: 620-7.
 17. Oliveria SA, Geller AC, Dusza SW et al. The Framingham school nevus study: a pilot study. *Arch. Dermatol.* 2004; 140:545-51.
 18. Zalaudek I, Grinschgl S, Argenziano G et al. Age-related prevalence of dermoscopy patterns in acquired melanocytic naevi. *Br. J. Dermatol.* 2006; 154:299-304. * Most common dermoscopy patterns of nevi in children.
 19. Aguilera P, Puig S, Guilabert A et al. Prevalence study of nevi in children from Barcelona. Dermoscopy, constitutional and environmental factors. *Dermatology.* 2009; 218(3):203-14.
 20. Westhafer J, Gildea J, Klepeiss S, Clarke L, Helm K. Age distribution of biopsied junctional nevi. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007; 56:825-7.
 21. National institutes of Health Consensus Development Panel on Early Melanoma. Diagnosis and treatment of early melanoma. *JAMA.* 1992; 268:1314-19.
 22. Halpern AC, Guerry D 4th, Elder DE, Trock B, Synnestvedt M, Humphreys T. Natural history of dysplastic nevi. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993; 40:51-7.
 23. Haley JC, Hood AF, Chuang TY, Rasmussen J. The frequency of histologically dysplastic nevi in 199 pediatric patients. *Pediatr Dermatol.* 2000; 17:266-9.
 24. Schaffer JV. Pigmented lesions in children: when to worry. *Curr Opin Pediatr.* 2007; 19:430-40.
 25. Tsao H, Bevona C, Goggins W, Quinn T. The transformation rate of moles (melanocytic nevi) into cutaneous melanoma: a population-based estimate. *Arch. Dermatol.* 2003; 139:282-8. * Prevalence of nevi with associated melanoma.
 26. Bauer J, Garbe C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development: a comprehensive review of epidemiological data. *Pigment. Cell.* 2003; 16:297-306.
 27. Bauer J, Garbe C. Risk estimation for malignant transformation of melanocytic nevi. *Arch. Dermatol.* 2004; 140:127, author reply 127.
 28. Pizzichetta MA, Massone C, Grandi G, Pelizzo G, Soyer HP. Morphologic changes of acquired melanocytic nevi with eccentric foci of hyperpigmentation ("Bologna sign") assessed by dermoscopy. *Arch Dermatol.* 2006; 142:479-83.
 29. Gonzalez-Campora R, Galera-Davidson H, Vazquez-Ramirez FJ, Diaz-Cano S. Blue nevus: classical types and new related entities. A differential diagnostic review. *Pathol. Res. Prac.* 1994; 190:627-35.
 30. Granter SR, McKee PH, Calonje E, Mihm MC Jr, Busam K. Melanoma associated with blue nevus

- and melanoma mimicking cellular blue nevus: a clinicopathologic study of 10 cases on the spectrum of so called 'malignant blue nevus'. *Am. J. Surg. Pathol.* 2001; 25:316-23.
31. Tran TA, Carlson JA, Basaca PC, Mihm MC. Cellular blue nevus with atypia (atypical cellular blue nevus): a clinicopathologic study of nine cases. *J. Cutan. Pathol.* 1998; 25:252-8.
 32. Ferrara G, Soyer HP, Malvey J et al. The many faces of blue nevus: a clinicopathologic study. *J. Cutan. Pathol.* 2007; 34:543-51.
 33. Hocevar M, Kitanovski L, Frkovic Grazio S. Malignant blue nevus with lymph node metastases in five-year-old girl. *Croat. Med. J.* 2005; 46:463-6.
 34. Popovic M, Dolenc-Strazar Z, Anzic J, Luzar B. Childhood malignant blue nevus of the ear associated with two intracranial melanocytic tumors-metastases or neurocutaneous melanosis? *Hum. Pathol.* 2004; 35(2):1292-6.
 35. Scott GA, Trepeta R. Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses and malignant blue nevus arising in prepubescent children. Report of two cases and review of the literature. *Am. J. Dermatopathol.* 1993; 15:139-45.
 36. Djawari D, Cremer H. [Malignant blue nevus]. *Z. Hautkr.* 1989; 64:51-3.
 37. Gartmann H, Muller HD. Combined occurrence of blue nevus and nevus cell nevus in one and the same tumor ('combined nevus'). *Z. Hautkr.* 1977; 52:389-98.
 38. De Giorgi V, Massi D, Salvini C, Trez E, Mannone F, Carli P. Dermoscopic features of combined melanocytic nevi. *J. Cutan. Pathol.* 2004; 31:600-4.
 39. Sutton RL. An unusual variety of vitiligo (leucoderma acquisitum centrifugum). *J. Cut. Dis.* 1926; 34:797-800.
 40. Kopf AW, Morrill SD, Silberberg I. Broad spectrum of leukoderma acquisitum centrifugum. *Arch. Dermatol.* 1965; 92:14-35.
 41. Leow LJ, Goh BK. Halo congenital naevus in a middle aged patient with vitiligo. *Australas. J. Dermatol.* 2008; 49 (4):229-32.
 42. Brazzelli V, Larizza D, Martinetti M et al. Halo nevus, rather than vitiligo, is a typical dermatologic finding of Turner's syndrome: clinical, genetical, and immunogenetic study in 42 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004; 51 (3):354-8.
 43. Mooney MA, Barr RJ, Buxton MG. Halo nevus or halo phenomenon? A study of 142 cases. *J. Cutan. Pathol.* 1995; 22:342-8.
 44. Akasu R, From L, Kahn HJ. Characterization of the mononuclear infiltrate involved in regression of halo nevi. *J. Cutan. Pathol.* 1994; 21:302-11.
 45. Harvell JD, Meehan SA, LeBoit PE. Spitz's nevi with halo reaction: a histopathologic study of 17 cases. *J. Cutan. Pathol.* 1997; 24:611-19.
 46. Zeff RA, Freitag A, Grin CM, Grant-Kels JM. The immune response in halo nevi. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1997; 37:620-4.
 47. Kolm I, Di Stefani A, Hofmann-Wellenhof R et al. Dermoscopy patterns of halo nevi. *Arch. Dermatol.* 2006; 142 (12):1627-32.
 48. Zalaudek I, Moscarella E, Argenziano G. Artfactual "pseudo-halo nevi" secondary to sunscreen application. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 54:1106-7.
 49. Schaffer JV, Orlow SJ, Lazova R, Bologna JL. Speckled lentiginous nevus—classic congenital melanocytic nevus hybrid not the result of "collision". *Arch. Dermatol.* 2001; 137:1655.
 50. Cramer SF. Speckled lentiginous nevus (nevus spilus): the "roots" of the "melanocytic garden". *Arch. Dermatol.* 2001; 137:1654-5.
 51. Cohen LM. Nevus spilus: congenital or acquired? *Arch. Dermatol.* 2001; 137:215-6.
 52. Schaffer JV, Orlow SJ, Lazova R, Bologna JL. Speckled lentiginous nevus: within the spectrum of congenital melanocytic nevi. *Arch. Dermatol.* 2001; 137:172-8.
 53. Calista D. Spitz naevus arising within congenital naevus spilus. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2005; 19:137-8.
 54. Falo LD Jr, Sober AJ, Barnhill RL. Evolution of a naevus spilus. *Dermatology.* 1994; 189:382-3.
 55. Marghoob AA, Blum R, Nossa R, Busam KJ, Sachs D, Halpern A. Agminated atypical (dysplastic) nevi: case report and review of the literature. *Arch. Dermatol.* 2001; 137:917-20.
 56. Bragg JW, Swindle L, Halpern AC, Marghoob AA. Agminated acquired melanocytic nevi of the common and dysplastic type. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52:67-73.
 57. Tomasini C, Broganelli P, Pippione M. Targetoid hemosiderotic nevus. A trauma-induced simulator of malignant melanoma. *Dermatology.* 2005; 210:200-5.
 58. Tronnier M, Alexander M, Neitmann M, Brinckmann J,

- Wolff HH. [Morphological changes in melanocytic nevi induced by exogenous factors]. *Hautarzt*. 2000; 51:561-6.
59. Santa Cruz D, Aronberg J. Targetoid hemosiderotic hemangioma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1988; 19:550-8.
 60. Guillon L, Calonje E, Speight P, Rosai J, Fletcher CDM. Hobnail hemangioma. A pseudomalignant vascular lesion with a reappraisal of targetoid hemosiderotic hemangioma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1999; 23:97-105.
 61. Krengel S, Haushild A, Schafer T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. *Br. J. Dermatol.* 2006; 155 (1):1-8.
 62. Bett BJ. Large or multiple congenital melanocytic nevi: occurrence of neurocutaneous melanocytosis in 1008 persons. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 54:767-77.
 63. Kadonaga JN, Frieden IJ. Neurocutaneous melanosis: definition and review of the literature. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1991; 24:747-55.
 64. Tannous ZS, Mihm MC, Sober AJ et al. Congenital melanocytic nevi: clinical and histopathologic features, risk of melanoma, and clinical management. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005; 52:197-203.
 65. Makkar HS, Frieden IJ. Congenital melanocytic nevi: an update for the pediatrician. *Curr. Opin. Pediatr.* 2002; 14:397-403.
 66. Spitz S. Melanomas of childhood. *Am. J. Pathol.* 1948; 24:591-609.
 67. Kopf AW, Andrade R. Benign juvenile melanoma. In: Kopf AW, Andrade R, eds. *Year Book of Dermatology*. Chicago, Ill : Year Book Medical Publisher Inc. 1966; 1:7-52.
 68. Weedon D, Little JH. Spindle and epithelioid cell nevi in children and adults: a review of 211 cases of the Spitz nevus. *Cancer*. 1977; 40:217-225.
 69. Gartmann H, Ganser M. Der Spitz-Nevus, Spindelzellen und/oder Epithelioidzellennevus: eine klinische analyse von 652 tumoren. *Z Hautkr.* 1985; 60:22-28.
 70. Weedon D. Lentigines, nevi and melanomas. In Weedon D. *Skin Pathology*. 2nd ed. Edinburgh, Churchill Livingstone. 2002; 803-858.
 71. Reed RJ, Ichinose H, Clark WH, et al. Common and uncommon melanocytic nevi and borderline melanomas. *Semin. Oncol.* 1975; 2:119-147.
 72. Paniago-Pereira C, Maize JC, Ackerman AB. Nevus of large spindle and/or epithelioid cell (Spitz's nevus). *Arch. Dermatol.* 1978; 112:1811-1823.
 73. Kolde G, Vakilzadeh F. Der pigmentierte Spindelzellentumor. *Hautarzt*. 1987; 38:743-745.
 74. Smith NP. The pigmented spindle cell tumor of Reed : an underdiagnosed lesion. *Semin. Diagn. Pathol.* 1987; 4:75-87.
 75. Barnhill RL, Mihm MC Jr. Pigmented spindle cell nevus and its variants distinction from melanoma. *Br. J. Dermatol.* 1989; 121:717-726.
 76. Barnhill RL, Barnhill MA, Berwick M, Mihm MC Jr. The histologic spectrum of pigmented spindle cell nevus: a review of 120 cases with emphasis on atypical variants. *Hum. Pathol.* 1991; 22:53-58.
 77. Barnhill RL, Mihm MC Jr, Magro CM. Plexiform spindle cell nevus: a distinctive variant of plexiform melanocytic nevus. *Histopathology*. 1991; 18:243-247.
 78. Grossin M. Reed's nevus. *Ann. Dermatol. Venereol.* 1992; 119:145.
 79. Sau P, Graham JH, Helwig EB. Pigmented spindle cell nevus: a clinicopathologic analysis of ninety-five cases. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 28:565-571.
 80. Ferrara G, Argenziano G, Soyer HP, et al. The spectrum of Spitz nevi: a clinico pathologic study of 83 cases. *Arch. Dermatol.* 2005; 141:1381-1387.
 81. Smith K, Skelton H, Lupton G, Graham J. Spindle cell and epithelioid cell nevi with atypia and metastasis (malignant Spitz nevus). *Am J Surg Pathol.* 1989; 13:931-939.
 82. Barnhill RL, Argenyi ZB, From L, et al. Atypical Spitz nevi/tumor: lack of consensus for diagnosis, discrimination from melanoma, and prediction of outcome. *Hum. Pathol.* 1999; 30:513-520.
 83. Barnhill RL. The spitzoid lesion: the importance of atypical variants and risk assessment. *Am. J. Dermatopathol.* 2006; 28:75-83.
 84. Cerroni L. A new perspective for Spitz tumors? *Am. J. Dermatopathol.* 2005; 27:366-367.
 85. Peris K, Ferrari A, Argenziano G, et al. Dermoscopic classification of Spitz/Reed nevi. *Clin. Dermatol.* 2002; 20:259-262.
 86. Pizzichetta MA, Argenziano G, Grandi G, et al. Morphologic changes of a pigmented Spitz nevus assessed by dermoscopy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 47:137-139.

87. Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, et al. Vascular structures in skin tumors: a dermoscopy study. *Arch. Dermatol.* 2004; 140:1485-9.
88. Argenziano G, Soyer HP, Ferrara G, et al. Superficial black network: an additional dermoscopic clue for the diagnosis of spinale and/or epithelioid cell nevus. *Dermatology.* 2001; 203:333-335.
89. Argenziano G, Zalaudek I, Ferrara G, et al. Involution: the natural evolution of pigmented Spitz and Reed nevi? *Arch. Dermatol.* 2007; 143:549-551.
90. Urso C. A new perspective for Spitz tumors? *Am. J. Dermatopathol.* 2005; 27:364-365.
91. Argenziano G, Scalvenzi M, Staibano S, et al. Dermoscopic pitfalls in differentiating pigmented Spitz nevi from cutaneous melanomas. *Br. J. Dermatol.* 1999; 141:788-793.
92. Brunetti B, Nino M, Sammarco E, Scalvenzi M. Spitz naevus: a proposal for management. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2005; 19:391.
93. Zalaudek I, Sgambato A, Ferrara G, Argenziano G. Diagnosis and management of melanocytic skin lesions in the pediatric praxis. *Minerva Pediatr.* 2008; 60:291-312.
94. Kelley SW, Cockerell CJ. Sentinel lymph node biopsy as an adjunct to management of histologically difficult to diagnose melanocytic lesions: a proposal. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000; 42:527-30.
95. Lohmann CM, Coit DG, Brady MS et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with diagnostically controversial Spitzoid melanocytic tumors. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002; 26:47-55.
96. Su LD, Fullen DR, Sondak VK et al. Sentinel lymph biopsy for patients with problematic Spitzoid melanocytic lesions: a report on 18 patients. *Cancer.* 2003; 97:499-507.
97. Gamblin TC, Edington H, Kirkwood JM et al. Sentinel lymph node biopsy for atypical melanocytic lesions with Spitzoid features. *Ann. Surg. Oncol.* 2006; 13:1664-70.
98. Urso C, Borgognoni L, Saieva C et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with "atypical Spitz tumors". A report on 12 cases. *Hum. Pathol.* 2006; 37:816-23.
99. Murali R, Sharma RN, Thomson JF et al. Sentinel lymph node biopsy in histologically ambiguous melanocytic tumors with Spitzoid features (so called atypical Spitzoid tumors). *Ann. Surg. Onc.* 2008; 15:302-309.
100. Busam KJ, Pulitzer M. Sentinel lymph node biopsy for patients with diagnostically controversial Spitzoid melanocytic tumors? *Adv. Anat. Pathol.* 2008; 15 (5):253-62.
101. Karlsson P, Boeryd B, Sander E, et al. Increasing incidence of cutaneous malignant melanoma in children and adolescents 12-19 years of age in Sweden 1973-92. *Acta Derm. Venereol.* 1998; 78:289-92.
102. Strouse JJ, Fears TR, Tucker MA, et al. Pediatric melanoma: risk factor and survival analysis of the surveillance, epidemiology and end results database. *J. Clin. Onc.* 2005; 23:4735-41.
103. Lewis KG. Trends in pediatric melanoma mortality in the United States, 1968 through 2004. *Dermatol. Surg.* 2004; 34:152-9. ** Focused article on pediatric melanoma mortality.
104. Livestro DP, Kaine EM, Michaelson JS, Mihm MC, Haluska FG, Muzikansky A et al. Melanoma in the young: differences and similarities with adult melanoma: a case-matched controlled analysis. *Cancer.* 2007; 110:614-24.
105. Bütter A, Hui T, Chapdelaine J, Beaunoyer M, Flageole H, Bouchard S. Melanoma in children and the use of sentinel lymph node biopsy. *J. Pediatr. Surg.* 2005; 40:797-800.
106. Pol-Rodriquez M, Lee S, Silvers DN, Celebi JT. Influence of age on survival in childhood spitzoid melanomas. *Cancer.* 2007; 109:1579-83.