

El nevo de Clark ("displásico") en México

Mario Magaña G.*

Resumen

Se presenta una casuística de 100 nevos de Clark reunidos a lo largo de 37 meses en 3 diferentes laboratorios de patología, con el fin de conocer cuál es su frecuencia y forma de presentación en una muestra de la población mexicana.

Se encuentra que es mucho menos frecuente de lo que se informa en otros países; se presenta en personas de piel blanca y predominantemente en el tronco. Encontramos en un 4 por ciento su asociación con melanoma maligno, pero aparentemente ninguno de los casos estudiados es portador del síndrome familiar. Es posible suponer que el gen que determina esta enfermedad no es común en la población mestiza, que es la que predomina en México. Se revisan los conceptos actuales sobre esta lesión y el síndrome que puede constituir.

Palabras clave: Nevo de Clark, nevo displásico, nevo melanocítico.

Summary

We present the analysis of a series of 100 Clark's nevus collected during 37 months in three different laboratories of pathology in Mexico City. The purpose has been to know how common is it and what are the clinical features in a sample of the Mexican population. We found that Clark's nevus is not so common but it is seen mostly in fair skin people and can be recognized by the trained clinician, we observed four cases associated with melanoma but no patient had the criteria to be considered as having the so called dysplastic nevus syndrome, which may be rare in the mixed (mestizo) population of Mexico. We also reviewed the current concepts about this peculiar melanocytic nevus.

Key words: Clark's nevus, dysplastic nevus, melanocytic nevus.

Introducción

No obstante que en el ser humano los nevos melanocíticos son seguramente las alteraciones tegumentarias más comunes, al grado que toda persona en promedio tiene de 10 a 40 nevos, su contraparte maligna, el melanoma, es relativamente raro, particularmente en la población mexicana, que es en su mayor parte mestiza. En la población mexicana las lesiones melanocíticas son mucho menos frecuentes que por ejemplo, en el caucásico.

Por muchos años, patólogos y dermatólogos, se han mostrado interesados en la relación que existe o pueda existir entre el melanoma maligno y los diversos nevos, tratando de entender en qué medida estos últimos, o algún tipo de ellos podría(n) dar origen al melanoma.

Así, tradicionalmente (más que racionalmente) se ha atribuido a los nevos de palmas y plantas potencialidad para desarrollar melanomas; a los nevos de unión también se les ha conferido este potencial, lo mismo que al nevo congénito.¹

En diversos estudios² se ha analizado histológicamente la presencia de nevos o remanentes de éstos, ya sean congénitos

o adquiridos, en asociación con melanomas y se han obtenido cifras de alrededor de un 20 por ciento.³

Ahora, surge la pregunta: ¿qué tipo de nevo es capaz de dar origen a un melanoma, con la frecuencia y el potencial tales que permita ser reconocido a tiempo clínicamente y de ser posible identificado histológicamente?

La respuesta ha tomado muchas décadas para poder ser contestada, en el momento actual, el panel de expertos de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos⁴ reconoce al nevo congénito y al nevo "displásico" como las lesiones precursoras de algunos melanomas. Cabe recalcar "algunos melanomas", ya que en general son los melanocitos normales de la epidermis el origen de la mayor parte de los melanomas que se diagnostican cotidianamente.

Naturaleza e histogénesis de los nevos

El primer paso es definir los términos que son la base del entendimiento de los nevos melanocíticos: nevo y célula nevítica.

*Profesor Titular de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Clínica de Dermatología Pediátrica del Hospital General de México, SSA.

Nevo. Desde 1817 Robert Willam empleó este término con la expresión ‘*Naevus maternus*’ para hacer referencia al aspecto clínico de un paciente con lo que ahora conocemos como nevo melanocítico congénito.³ Más adelante, Alibert describe anecdóticamente el nevo congénito.⁴ Así, numerosos autores proponen sus definiciones,⁷⁻¹¹ hasta una de las más conocidas y aceptadas, la de Pinkus:⁷ ‘nevo es una malformación estable y circunscrita de la piel, no debida a causas externas y, por lo tanto, considerada de origen congénito. Consiste del exceso local de uno o varios de los constituyentes maduros del órgano piel’.¹²

En lo personal, prefiero definir nevo simplemente como ‘cualquier anomalía de la piel presente al nacimiento’. Aunque el término se emplea por consenso general también para hablar de lesiones adquiridas, es decir, aquellas que surgen después del primer año de vida.

Como consecuencia de estos conceptos es claro que existen nevos con diferenciación hacia cualquiera de los elementos de la piel, así, hay nevos melanocíticos, nevos epidérmicos, nevos vasculares, nevos lipomatosos, nevos erinos, nevos sebáceos, nevos pilosos, nevos de tejido conjuntivo, etc., etc.

Célula Névica. Sabemos que este término fue introducido en la literatura médica por Paul Gerson Unna.¹³ Múltiples trabajos, desde Masson¹⁴ hasta la década pasada¹⁵ tuvieron como propósito el tratar de comprender la histogénesis de los nevos melanocíticos, con microscopía de luz, histoquímica, microscopía electrónica, inmunohistoquímica, etc. Se ha concluido que la llamada ‘célula névica’ en realidad es un melanocito, con su misma estructura celular, subcelular y molecular, su capacidad de responder al estímulo luminoso produciendo pigmento y con el inmunofenotipo del melanocito.¹⁶

Clasificación de los nevo

Este tema también ha sido objeto de numerosas publicaciones, lo que refleja el hecho de que no hay una que nos satisfaga. A continuación se expone un sistema de clasificación de los nevos melanocíticos que ya ha sido propuesto en publicaciones previas.¹⁷⁻¹⁸ En síntesis, dicha clasificación separa a los nevos en tres grupos: adquiridos, que son los más comunes, todos los tenemos y su historia natural es pasar por las tres conocidas fases histológicas de unión-compuesto-intradérmico, y se le ha denominado eponémicamente con la finalidad de evitar caer en la confusión que surgió con ‘los melanomas de la niñez’, o ‘melanoma benigno’, o ‘melanoma juvenil’, y que en la última década se suscitó con el término de ‘nevo displásico’. El de Unna surge en el cuello o tronco y adopta la forma exofítica y consistencia blanda. El de Miescher tiene forma de domo y se presenta principalmente en la cara, ambos pueden asociarse con melanoma aunque en forma excepcional. El de Spitz también se presenta como

un nódulo pero hacia las extremidades, su histología puede ser muy engañosa y se confunde con el melanoma, aunque nunca se le ha documentado su asociación. El de Clark se presenta en el tronco y surge a partir de la segunda década de la vida, es el tipo de nevo que más frecuentemente se asocia a melanoma o es su precursor.

Los congénitos son aquellos que están presentes al nacimiento en el 1 por ciento y pueden ser superficiales (sólo la dermis) o profundos (hasta la hipodermis, músculo, o más allá). Se consideran ambos precursores de melanoma.

El tercer grupo es aquel que incluye a los nevos cuyos melanocitos fusiformes y dendríticos se encuentran entre los haces de colágena dentro de la dermis; excepcionalmente se asocian con el melanoma. (Cuadro 1.)

CUADRO 1

CLASIFICACIÓN Y DENOMINACIÓN DE LOS NEVOS MELANOCÍTICOS

Grupo I: Nevos melanocíticos adquiridos, todos pasan por las 3 fases: unión-compuesto-intradérmico.	Unna Miescher Spitz Clark
Grupo II: Nevos melanocíticos congénitos, presentes al nacimiento.	Superficial o tipo I Profundo o tipo II
Grupo III: Nevos de melanocitos fusiformes intradérmicos adquiridos o congénitos.	Nevo azul común y ‘celular’ Nevo de Ota Nevo de Ito Mancha mongólica

Ref. 18

Nevo de Clark. El emplear este epónimo en lugar de la denominación de ‘nevo displásico’ encuentra apoyo en un reciente panel de expertos de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, quienes aconsejaron se abandonara dicho término, pues de acuerdo con las definiciones de un extenso grupo de patólogos resulta ser confuso, inadecuado y difícil de definir.²¹

La primera descripción de este peculiar nevo se hizo en 1978²² con el nombre de ‘lunar B-K’, por ser las iniciales de dos de las familias en las que se iniciaron los estudios e identificación de este nevo.

El propósito del presente estudio es conocer cuál es la frecuencia y la forma de presentación del nevo de Clark en un muestra de la población mexicana y comparar estas características con lo que se informa en la literatura.

Material y métodos

Este estudio se llevó a cabo en forma prospectiva durante 37 meses a partir de enero de 1990, en dos instituciones (mues-

tras I y II) y en un laboratorio de dermatopatología privado (muestra III) de la ciudad de México.

Se separaron para este estudio todas las lesiones melanocíticas, eliminando sólo aquellas que fueran melanomas de nevo. El diagnóstico se hizo empleando los criterios de Ackerman^{15,17}

Las lesiones se cuantificaron y se clasificaron de acuerdo al método propuesto anteriormente.¹⁸ De este universo se procedió a ir cuantificando prospectivamente los nevos de Clark según las siguientes características histológicas: en su fase compuesta este nevo es levemente elevado, liso o tenuemente mamilado en el centro y plano en la periferia, en la zona central los melanocitos se disponen principalmente en nidos confinados a la unión dermo-epidérmica y a la dermis papilar, el componente de unión tiende a extenderse más allá del componente intradérmico, como regla las células no exhiben atipias ni mitosis. Esta lesión en su fase de unión tiene las mismas características epidérmicas que en el compuesto. En la fase intradérmica se observan los mismos cambios que se ven en la dermis papilar.

Se tomaron todos los casos de nevo de Clark y se revisaron sus expedientes clínicos o, en su defecto, se solicitaron del colega remitente los siguientes datos: edad, sexo, tipo de piel o raza, topografía y morfología de la lesión, número de lesiones névicas semejantes a la biopsiada (única o múltiples), antecedentes personales y familiares de melanoma y diagnóstico clínico.

Resultados

La suma de las muestras I y II resulta en 3499 especímenes de piel estudiados en el lapso de estos 37 meses, de ese número 394 corresponden a nevos melanocíticos de diversos tipos (Cuadro 2). Es posible observar que, con mucho, predomina el nevo de Miescher (176 casos) y sólo diez lesiones (provenientes de 9 pacientes) son de tipo Clark (2.5 por ciento).

CUADRO NO. 2

FRECUENCIA DE NEVOS MELANOCÍTICOS EN UNA MUESTRA DE LA POBLACIÓN MEXICANA

	MUESTRAS I y II	MUESTRAS III
Unna	30	157
Miescher	176	6
Spitz	7	6
Clark	10	90
Congénito I	69	61
Congénito II	14	-
Grupo del nevo azul	20	44
No clasificables	68	81
Total	393	544

En la muestra III encontramos que en este mismo lapso se estudiaron 2687 especímenes de piel, de los que 544 corresponden a nevos melanocíticos en general (Cuadro 2); entre los que también predomina el de Miescher (157 casos), pero el número de nevos de Clark (90 en 63 pacientes) es mucho mayor (16.6 por ciento) que lo observado en las muestras I y II (10 nevos).

La suma de los nevos de Clark de las tres muestras da 100 especímenes (pertenecientes a 72 individuos), de estos cien, cuatro (2 en la muestra III y dos en las muestras I y II) se encontraron ya con cambios de melanoma, dos de ellos *in situ* y los otros dos ya con invasión a la dermis reticular: nivel de Clark III y Breslow de 0.88 mm y 0.80 mm, uno y otro. De estos cuatro pacientes sabemos que no existían antecedentes familiares o personales de melanoma y las lesiones eran únicas, situadas en el tronco.

Las edades oscilaron de 8 a 65 años y la división por grupos etarios se ilustra en el Cuadro 3. Podemos observar que hay pocos pacientes menores de 20 años, de hecho sólo once son niños o menores de 16 años. La división por sexos muestra que un 72 por ciento son mujeres.

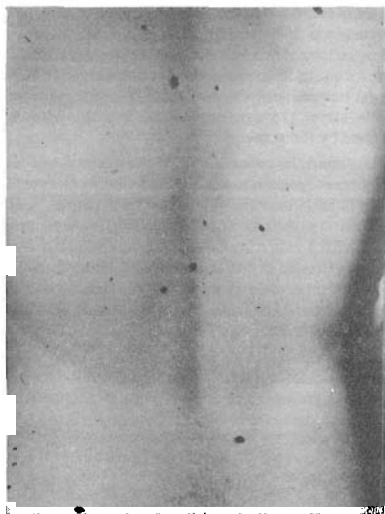
Cuadro 3

DISTRIBUCIÓN POR EDADES DE PACIENTES (72) CON NEVOS DE CLARK

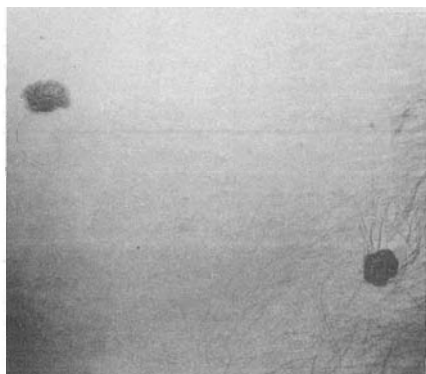
Edad en años	
0-10	6
11-20	18
21-30	18
31-40	15
41-50	6
51-60	6
61-70	3

El tipo de piel en la mayor parte de los casos es blanca; habitualmente son inmigrantes europeos o bien sus descendientes. En pocos casos los pacientes son mestizos, de piel morena o morena clara. Unos cuantos inician la aparición de sus nevos después de los treinta años de edad y éste es el motivo de consulta, pero la mayoría inicia entre los 15 y los 25 años. En ninguno de los 72 pacientes se documentó historia personal o familiar de melanoma maligno.

La topografía (Figuras 1 y 2) de las lesiones predominó en el tronco 59, cara 1, cuello 1, extremidades superiores 4, extremidades inferiores 6 nevos. Lo que no difiere de lo señalado en la literatura.¹⁷



1. Aspecto clínico característico que adopta el nevo de Clark: en el tronco, múltiples lesiones, mujer joven de piel blanca.



2. Acercamiento de la figura 1; se observan dos nevos de Clark: mayores de 6 mm, aunque la distribución del pigmento es regular, las lesiones no son simétricas.

La morfología puede ser una mácula hiperpigmentada, más o menos regular, pero habitualmente exhibe una neoformación central cuando el nevo ya está en la fase compuesta o intradérmica (Figuras 1 y 2) y es lo que se describe como los "hombros" de la lesión en la histología (Figuras 3 y 4).

El número de lesiones por paciente fue: única en 20 sujetos, múltiple en 11, y no informada en 41 casos.

Los diagnósticos clínicos que se efectuaron se observan en el Cuadro 4. Este dato se obtuvo en 52 casos y presenta una distribución muy interesante, porque en 31 pacientes fue correcto; en otros 6 casos también aunque se empleó el término ya abandonado de "nevo displásico"; en otros nueve casos el diagnóstico fue simplemente de "nevo", en 2 de nevo congénito (muy adecuado ya que es su diferencial); y en otro el diagnóstico fue de "probable melanoma" y correspondía a uno de los cuatro asociados ya a melanoma.

Discusión

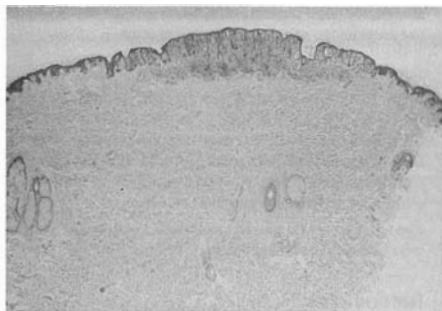
Uno de los puntos que más llama la atención tras el análisis del material presentado es la gran diferencia que existe entre la población institucional y la que acude a atenderse en forma privada. Considero que esta diferencia se explica por factores étnicos.

La población de nuestro país es en su gran mayoría mestiza, la influencia asiática sobre nuestros ancestros y aún

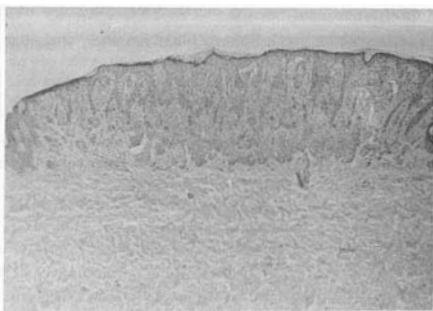
CUADRO NO. 4

DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS EN 52 NEVOS DE CLARK

Nevo "displásico":	6
Nevo de Clark:	31
Nevo:	9
Nevo congénito:	2
Nevo vs. carcinoma:	2
Lentigo:	1
Probable melanoma:	1



3. Histología del nevo de Clark; en este ejemplo el nevo es compuesto, puede observarse también en fase de unión o intradérmico. En esta vista se puede identificar también infiltrado linfocitario. Usualmente este tipo de nevo no rebasa la porción superficial de la dermis reticular.



4. Detalle histológico de un nevo de Clark compuesto, al lado derecho se observa el componente de la lesión en donde el componente de unión se extiende más allá del componente intradérmico.

sobre nosotros mismos se hace patente también en la patología; dos ejemplos muy claros: la mancha mongólica (que es un tipo de nevo melanocítico) está presente en más del 90 por ciento de los niños mexicanos y es más evidente en aquellos niños indígenas o mestizos; el melanoma maligno, su presentación en nuestra población es acrial en más del 75 por ciento de los casos, como en los asiáticos, y no surge en la espalda o en la pierna tan frecuentemente como en el caucásico.²³

Se hacen evidentes dos hechos en este trabajo: el nevo de Miescher es el tipo de nevo melanocítico adquirido más común en nuestra población y segundo: el nevo de Clark se observa principalmente en la población de piel blanca. Por razones de situación económica esta población acude más frecuentemente a la medicina privada.

El nevo de Clark (NC) es considerado por diversos autores en revisiones recientes^{24,25} como parte de dos formas clínicas de presentación: el síndrome familiar y el síndrome esporádico o no-familiar, en similitud a lo que sucede en el retinoblastoma, lo que obliga a analizar brevemente las características de cada una de estas formas.

La innegable existencia de este síndrome, descrito y difundido por Clark et al.²¹ parece encontrar apoyo mutuo con una serie de informes previos sobre la presentación familiar del melanoma maligno. En el año de 1857 Norris y cien años después Cawley llamaron la atención hacia este interesante aspecto.²⁵ Más tarde, en 1962 Miller y Pack²⁶ comunicaron nueve casos de melanoma entre los familiares de primer grado

de casi 2,000 pacientes con esta misma neoplasia que habían sido examinados por ellos mismos.

En la actualidad se acepta ampliamente la naturaleza genética de la enfermedad neoplásica, de manera que es de esperarse su presentación familiar. Síndromes genéticos ya bien conocidos se caracterizan entre otros datos por la coexistencia de múltiples neoplasias que se inician en edades tempranas, como por ejemplo el xeroderma pigmentoso, la poliposis familiar, la neurofibromatosis, etc. Así, el síndrome de los nevos de Clark, que aparentemente está determinado por un gen situado en el brazo corto del cromosoma 1, cercano al locus del Rh²⁷ se caracteriza por la aparición, alrededor de la pubertad, de múltiples nevos, que surgen en forma más o menos súbita y se sitúan preferentemente en la piel del tronco. Se reconocen clínicamente porque frecuentemente miden más de 6 mm, son de forma irregular, asimétrica, y presentan variaciones de color dentro de la misma lesión, la cual puede ser plana o exhibir una neoformación exofítica central.

Poco después de las primeras comunicaciones sobre la forma familiar de este síndrome, como era lógico suponer, se inició la descripción de numerosos casos que no tenían el antecedente familiar de la enfermedad y se acuñó el término de "esporádico" o forma no-familiar.²⁴ Es decir, que un individuo con nevos de Clark puede no tener antecedentes de nevos ni de melanoma, pero clínicamente será indistinguible del que sí tiene antecedentes e histológicamente sus lesiones serán indistinguibles también. Inicialmente en la pubertad a presentar numerosos nevos y en alguno o algunos de ellos

melanoma. Desde luego se desconoce cuál es el riesgo, pero se esperaría que fuese muy alto.

Al respecto el propio Elder en 1982²⁸ definió al "síndrome del nevo displásico" como: "cualquier persona aun con un solo nevo 'displásico' debe considerarse como portadora de la forma esporádica de este síndrome". Concepto no aceptado en forma general ya que por definición un síndrome no puede estar constituido por una sola lesión. No obstante, se ha llevado al uso en la clínica y en la literatura provocando confusión. Está claro que carecería de utilidad puesto que equivaldría a considerar a las personas con un solo nevo y sin antecedentes de melanoma como portadores del síndrome, lo que sería contradictorio y anularía el concepto de "esporádico".

La casuística aquí presentada nos permite deducir que la inmensa mayoría de estos pacientes posiblemente son casos esporádicos, que de acuerdo con la hipótesis de Kundson serían ejemplos de transmisión mendeliana en la que intervienen dos sucesos fortuitos.²⁹ No obstante sería muy aventurado clasificarlos así, pues está bien demostrado que la gran mayoría de la población caucásica de los Estados Unidos presenta estos nevos, sin antecedente personal o familiar de melanoma y sin desarrollar nunca melanoma maligno; y esta alta frecuencia del nevo de Clark diluye la significancia clínica de uno de éstos nevos como un evento aislado y por lo tanto disminuye la importancia de los hallazgos clínicos e histológicos en el diagnóstico del síndrome.³⁰ Apoya a este argumento la opinión de otros autores que aseguran que el nevo de Clark es el tipo de nevo melanocítico más comúnmente observado en la población caucásica.³⁰

Conclusiones

Tras el análisis del material aquí presentado y de la información obtenida de la literatura, surgen entonces las siguientes conclusiones:

1. Las lesiones melanocíticas son mucho menos frecuentes en el mestizo que en el caucásico.

2. En nuestro medio el nevo de Miescher es el más común y el nevo de Clark es relativamente raro, y el gen que codifica para esta lesión y para la forma familiar de la enfermedad parece estar restringido a las personas de piel blanca.

3. El nevo de Clark no puede ser considerado *per se* como un marcador clínico o histológico para detectar a personas con mayor riesgo para desarrollar melanomas.

4. Nuestros criterios clínicos e histológicos actualmente no permiten distinguir a personas normales con nevos de Clark de aquellas con la forma esporádica del síndrome.

Es importante señalar que ante un paciente con nevos de Clark nos vemos obligados a poner mucho mayor cuidado en la búsqueda de antecedentes mediante el interrogatorio; este paciente debe ser valorado por un dermatólogo competente y

deberá evitarse el mutilar porque las lesiones "son atípicas"; si se decide hacer biopsia ésta debe ser escisional y estudiada por un patólogo con experiencia en el tema.

Agradecimientos

Al Dr. Jesús Aguirre García, Jefe del Servicio de Patología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS; y al Dr. Roberto Herrera-Goepfert, Jefe del Departamento de Patología del Hospital General "Manuel Gea González", S.Sa., que gentilmente me permitieron el estudio del material en estas instituciones.

El doctor Héctor Márquez Monter gentilmente revisó el manuscrito e hizo valiosas sugerencias.

Referencias

1. Pack GT, Perzik SL, Sharnagel IM: The treatment of malignant melanoma-report of 862 cases. *Calif Med* 1947;66:283.
2. Duray PH. Dysplastic nevus. En: Demis DJ (Editor). *Clinical Dermatology*. Philadelphia: Lippincott, 1991: 11-53 A.
3. Helwig EB: Malignant melanoma of the skin in man. *NCI Monogr* 1963;10:287.
4. National Institutes of Health: Precursors to malignant melanoma. *J.A.M.A.* 1984;251: 1864.
5. Willan R: Delineations on cutaneous diseases. London: Longman Hurst Rees Horne and Brown, 1817. (sin paginación)
6. Alibert JL: Monographie des dermatoses. Paris: Germer Baillière. Libraire-Éditeur. 2nd Edn. Tome second, 1835: 729.
7. Kaposi M: Pathologie und therapie der hautkrankheiten. Wein und Leipzig: Urban & Schwarzenberg, 1887, 583.
8. Jadassohn J: Bemerkungen zur histologie der systematisierten naevi und uber "Talgdrusen-naevi". *Arch Dermatol Syph* (Berlin) 1895; 33: 355.
9. Maize JC & Ackerman AB: Pigmented lesions of the skin. Philadelphia: Lea & Febiger 1987, 13.
10. Murphy GF, Mihm M: The skin. En: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL (eds) *Robbin's pathologic basis of disease* 4th edn. Philadelphia: Saunders Co., 1989, 1272.
11. Lever WF, Schaumburg-Lever G: *Histopathology of the skin*, 7th edn. Philadelphia: Lippincott, 1989, 580.
12. Mehregan AH, Hashimoto H: *Pinkus' guide to dermatohistopathology*, 5th edn. Norwalk: Appleton & Lange, 1991, 391.
13. Unna PG: Naevi and naevocarcinoma. Berlin: Klin Wochenschr 1893; 30: 14.
14. Masson P: My concept of cellular nevi. *Cancer* 1951;4:9.
15. Maize JC & Ackerman AB: Pigmented lesions of the skin. Philadelphia: Lea & Febiger 1987, 257.
16. Magaña GM, Ackerman AB: What are nevus cells? *Amer J Dermatopathol* 1990; 12: 93.
17. Ackerman AB, Magaña GM: Naming acquired melanocytic nevi. Unna's, Miescher's, Spitz's, Clark's. *Amer J Dermatopathol* 1990; 12: 193.
18. Magaña GM: Clasificación y denominación de los nevos melanocíticos. *Dermatol Rev Mex* 1991; 35: 11.
19. Ackerman AB, Mihara I: Dysplasia, dysplastic melanocytes, dysplastic nevi, the dysplastic nevus syndrome, and the relationship between dysplastic nevi and the malignant melanomas. *Hum Pathol* 1985; 16: 87.
20. Ackerman AB: What nevus is dysplastic, a syndrome and the commonest precursor of malignant melanoma? A riddle and an answer. *Histopathology* 1988; 13: 241.

21. Jones RE: Questions to the editorial board and other authorities. *Amer J Dermatopathol* 1992; 14: 462.
22. Clark WH, Reimer RR, Greene M, et.al. Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. The B-K mole syndrome. *Arch Dermatol* 1978; 114: 732.
23. Magaña GM: Melanoma maligno. Aspectos clínicos en la población mexicana. *Dermatol Rev Mex* 1991; 35: 313.
24. Seab JA: Dysplastic nevi and dysplastic nevus syndrome. *Dermatologic Clinics* 1992; 10: 189.
25. Albert L, Sober A: Dysplastic melanocytic nevi and melanoma. En: Alper JC. *Genetic disorders of the skin*. St Louis: Mosby-Year Book, 1991, 278.
26. Miller TR, Pack GT: The familial aspect of malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1962; 86: 83.
27. Bale SJ, Dracopoli NC, Tucker MA y col: Mapping the gene for hereditary cutaneous malignant melanoma-dysplastic nevus to chromosome 1p. *N Engl J Med* 1989;320: 1367.
28. Elder DE, Kraemer KH, Greene MH: The dysplastic nevus syndrome. Our definition. *Am J Dermatopathol* 1982; 4: 455.
29. Márquez-Monter H. y Cervantes VM: Herencia y Cáncer. En: Márquez-Monter H. y Trujillo JMa.: *Principios de genética humana*, México, La Prensa Médica Mexicana, 1992,323.
30. - Piepkorn M, Meyer LJ, Goldgar D, y col: The dysplastic melanocytic nevus: a prevalent lesion that correlates poorly with clinical phenotype. *J Amer Acad Dermatol* 1989; 20: 407.