

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CHIRURGICHE: PROGETTO N°3 “SCIENZE
DERMATOLOGICHE”

Ciclo XXIV

Settore Concorsuale di afferenza: MED/35

Settore Scientifico disciplinare: 06/D4

UTILIZZO DELL'ESAME DERMOSCOPICO NELLA VALUTAZIONE
CLINICA E NEL FOLLOW UP DEI NEVI MELANOCITICI IN SEDE
ACRALE DELL'ETA' PEDIATRICA: STUDIO RETROSPETTIVO
OSSERVAZIONALE

Presentata dalla Dott.ssa Margherita Bentivogli

Coordinatore Dottorato

Chiar.mo Prof. A. Stella

Relatore

Chiar.mo Prof.ssa A. Patrizi

Esame finale anno 2012

Introduzione

La dermatoscopia (o dermoscopia o epiluminescenza) è una tecnica non invasiva che permette la visualizzazione di colori e strutture di superficie della cute correlabili a criteri istologici non apprezzabili ad occhio nudo rendendo, quindi, questa metodica adatta ad osservare alcuni cambiamenti di una lesione pigmentata riducendo il numero di procedure diagnostiche invasive non necessarie [1].

La dermoscopia si basa sull'utilizzo di un dermatoscopio che, appoggiato sulla cute, con l'interposizione di una sostanza come olio, acqua o gel da ecografia (che elimina la componente di luce riflessa dello strato corneo) permette di apprezzare la proiezione bidimensionale delle strutture pigmentate dell'epidermide, della giunzione dermo-epidermica e del derma superficiale. In tal modo vengono osservati, come se fossero disposti su un unico piano, particolari in realtà situati su piani differenti. Le diverse tonalità di colore che essi presentano ci fanno comunque risalire con buona precisione alla loro *profondità* di localizzazione ed al loro *spessore/densità* [2].

E' stato osservato che la sorveglianza di una certa lesione pigmentata con valutazioni dermoscopiche seriali, in aggiunta al monitoraggio clinico, permette di ridurre la necessità di asportazioni chirurgiche di lesioni sospette dal 15,6% al 9% quando confrontata con la sola sorveglianza clinica [3].

La non invasività, il basso costo e la praticità di utilizzo rendono l'esame dermoscopico un valido ausilio di cui i dermatologi possono usufruire nell'attività

ambulatoriale quotidiana per la diagnosi e per il follow up delle neoformazioni cutanee [4, 5]. Sebbene il principale utilizzo di della dermoscopia sia la diagnosi delle lesioni pigmentate, sono in aumento lavori in letteratura in cui vengono descritti nuovi pattern relativi a neoformazioni non pigmentate (xantogranuloma giovanile [6], granuloma piogenico [7], nevo sebaceo [8]), malattie cutanee infiammatorie (lichen ruber planus e psoriasi [9]) e parassitosi (tinea capitis [10]).

Il quadro dermoscopico delle lesioni cutanee in epoca pediatrica subisce modificazioni più rapide di quanto avviene nell'adulto in quanto il bambino si trova in una fase fisiologica di cambiamento: infatti, una caratteristica peculiare di questa fase della vita è quella di essere caratterizzata da una crescita continua e dinamica e un segno di questa dinamicità sta proprio nello sviluppo, nella crescita e, talora, nell'involutione di una o più neoformazioni cutanee [11].

Per quanto concerne le neoformazioni melanocitarie che si possono riscontrare in età pediatrica queste possono essere distinte in tre differenti categorie. I nevi melanocitici congeniti (NMC), sia quei nevi clinicamente osservabili al momento della nascita sia quelli che, presentando caratteristiche dermoscopiche ed istologiche tipiche del nevo congenito, si manifestano solo da alcuni mesi fino a 2 anni di età (congeniti tardivi) [12]. Vengono generalmente classificati in base alle dimensioni che si prevede raggiungeranno in età adulta in piccoli (diametro massimo inferiore a 1,5 cm), intermedi (diametro massimo compreso tra 1,5 e 19,9 cm) e giganti (diametro massimo superiore o uguale a 20 cm) [13].

I nevi melanocitici acquisiti (NMA) compaiono da diversi mesi ad alcuni anni dopo la nascita e ne fanno parte i nevi melanocitici giunzionali, i nevi melanocitici combinati, i nevi dermici, il nevo blu e i nevi di Spitz.

Sebbene il melanoma in età pediatrica sia di rara osservazione è stato recentemente riportato un aumento dell'incidenza di tale neoplasia maligna, quindi il dermatologo deve includere il melanoma nella diagnosi differenziale di lesioni pigmentate atipiche o amelanotiche dei bambini [14, 15]. Circa il 50% dei melanomi nei bambini esordisce *de novo*, mentre nel restante 50% insorge su una lesione melanocitaria preesistente: nel 30% dei casi su un NMC gigante e nel 20% in associazione ad un NMA [16].

La presente ricerca si è rivolta allo studio dei criteri dermoscopici dei nevi melanocitici acrali in età pediatrica. Le neoformazioni pigmentate in sede palmo-plantare assumono aspetti dermoscopici particolari. In queste regioni il pigmento degli zaffi interpapillari, per una differente conformazione degli stessi (che determina il caratteristico disegno di superficie glifico a solchi e rilievi), non dà luogo ad una rete, bensì a linee o configurazioni caratteristiche. Per spiegare questi aspetti dermoscopici peculiari, bisogna ricordare che, anatomicamente, le creste superficiali (con annesso acrosiringio) correlano sul piano sagittale alle *creste profonde intermedie* (con annessa ghiandola eccrina), mentre i solchi superficiali correlano alle *creste profonde limitanti* (fig. 1). Le proliferazioni di melanociti possono essere

localizzate su uno dei due tipi di creste interpapillari, su entrambe o negli strati più bassi: a seconda della localizzazione avremo pattern dermoscopic differenti [2].

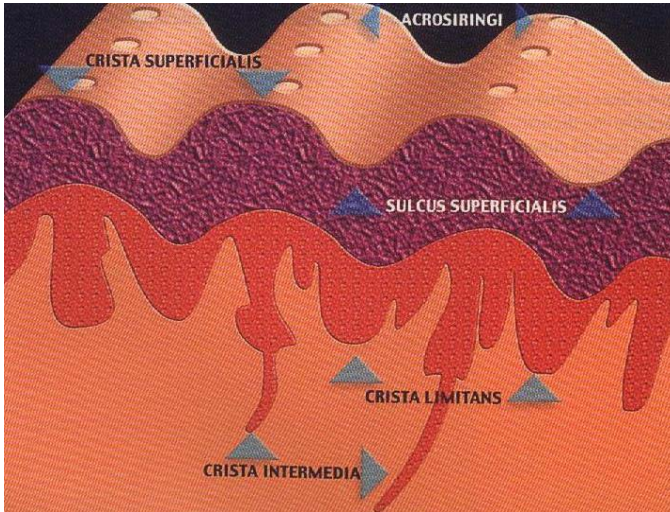


Fig 1: Rappresentazione schematica dell'anatomia della cute palmo-plantare [2]

Saida e collaboratori hanno esaminato i nevi melanocitici in sede acrale nella popolazione asiatica e hanno descritto per primi caratteristiche dermoscopiche tipiche [17, 18, 19]: il pattern a solchi paralleli e le sue varianti globulari e a doppia linea, il pattern a grata (o lattice-like pattern), il pattern fibrillare e il pattern atipico. Successivamente sono stati descritti altri 3 pattern in pazienti con la sindrome del nevo displastico (atypical mole syndrome): globulare, omogeneo e reticolare [20]. Questa classificazione dei nevi melanocitici acrali è stata riportata anche nella popolazione bianca del centro Italia [21].

Per questo studio sono state analizzate le immagini dei nevi melanocitici acrali in pazienti pediatrici per definire i principali pattern dermoscopic ed i cambiamenti

osservati durante il follow up videodermatoscopico. Sebbene i pattern dermoscopic in esame siano già stati discussi, in letteratura non vi sono *reports* di follow up riferiti alla sola popolazione pediatrica come nel presente lavoro.

Materiale e Metodi

E' stato condotto uno studio retrospettivo osservazionale nei pazienti pediatrici di età inferiore a 15 anni con diagnosi di nevo melanocitico in sede palmo-plantare giunti presso l'ambulatorio di Dermatologia Pediatrica del Policlinico Sant'Orsola tra il 2004 e il 2011. Tutti i pazienti selezionati per lo studio presentavano uno o più follow up fotografico in un range di tempo tra 3 e 52 mesi.

Le immagini sono state ottenute con un sistema dermoscopico ad immagini digitali (videodermatoscopio) utilizzando un sistema di bilanciamento standardizzato di luce e colore (Dermascope MediciMedical – Mod: Dr Camscope, Tipo Sorgente: Bluescope, Anno costruzione: 2004).

I pattern dermoscopic di tutte le immagini sono stati classificati in accordo ai criteri di classificazione standard per i nevi melanocitici acrali [15, 20, 21]. I tipici pattern dermoscopic descritti consistono in:

- Pattern parallelo: la pigmentazione segue in modo predominante i solchi dei dermatoglifi (esistono alcune varianti come ad esempio quelle in cui la

- pigmentazione appare a doppia linea detta anche ‘a scala a pioli’ o in combinazione a globuli; in altri casi la pigmentazione lungo i solchi scompare e rimangono solo globuli) oppure lungo le creste (è un pattern associato a lesioni maligne che deve essere differenziato dal pattern parallelo benigno);
- Pattern a grata (o lattice-like pattern): la pigmentazione segue i solchi e bande di pigmento collegano in modo trasversale un solco a quello successivo;
 - Pattern fibrillare: numerose linee fini o filamentose attraversano in modo obliquo o perpendicolare più solchi e creste con un effetto visivo che ricorda una fotografia ‘*mossa*’;
 - Pattern atipico: definito dalla presenza di caratteristiche dermoscopiche non classificabili negli altri pattern tipici e dall’assenza di pattern multicomponenti suggestivi per melanoma [16, 21, 22];
 - Pattern omogeneo: pigmentazione di colore marrone chiaro diffusa in modo omogeneo sulla superficie cutanea;
 - Pattern globulare: presenza di globuli singoli o aggregati indipendenti dai dermatoglifi (senza la presenza di un pattern parallelo);
 - Pattern reticolare acrale: reticolo pigmentato di colore marrone chiaro o scuro che differisce dal pattern a grata in quanto linee e distribuzione sono indipendenti dai dermatoglifi;

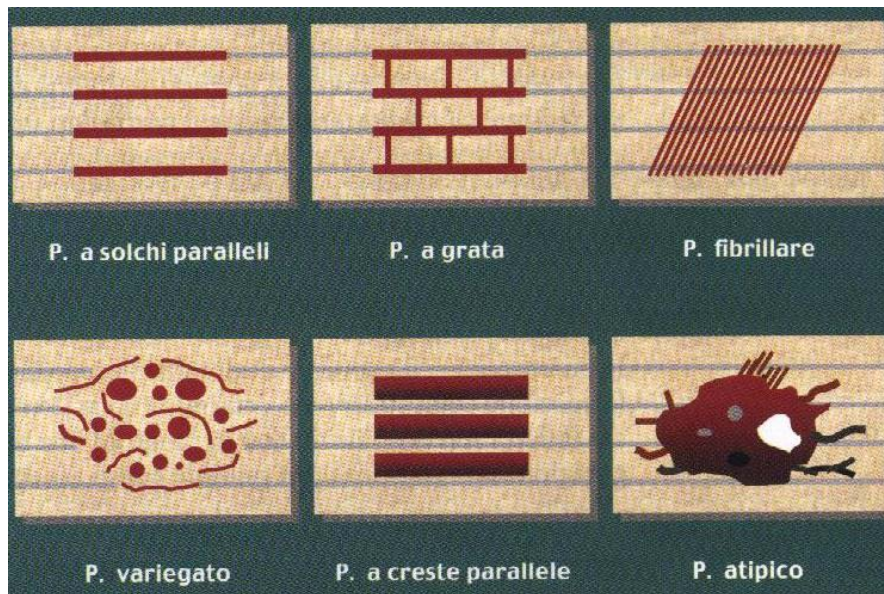


Fig. 2: Rappresentazione schematica dei differenti pattern pigmentari delle lesioni palmo-plantari [2]

Nella nostra casistica abbiamo, talvolta, riscontrato più di un pattern descritto nella stessa lesione definendo dunque il pattern globale come *combinato*, aggiungendolo alla classificazione.

Le variabili analizzate nello studio sono state: sesso, età, localizzazione e pattern dermoscopic al baseline e nei controlli di follow up.

La localizzazione dei nevi melanocitici palmo-plantari osservati è stata suddivisa in: palmo, dito (mano e piede), interdigitale (piede), tallone, pianta. Abbiamo distinto le varie sedi di presentazione in quanto anatomicamente differenti (zona di transizione a livello interdigitale [21], maggiore spessore dello strato corneo del tallone), per valutare se vi siano aspetti dermoscopic peculiari e se la sede possa influire sull'evoluzione di tali lesioni.

Sono state quindi valutate le immagini relative ad ogni paziente e, confrontando il baseline con i successivi controlli, sono stati definiti i seguenti parametri:

- *cambiamento rilevante* ogni modificazione rilevata tra il pattern dermoscopico osservato al baseline e i successivi follow up.
- *impallidimento* della lesione
- *cambiamento di pattern* della lesione

Solo una lesione è stata asportata chirurgicamente con il seguente esito istologico: “Nevo melanocitico composto di tipo superficiale congenito. Nidi di melanociti sono disposti alla giunzione dermo-epidermica, tra le fibre collagene e intorno ai vasi del derma.”

Risultati

DATI GENERALI

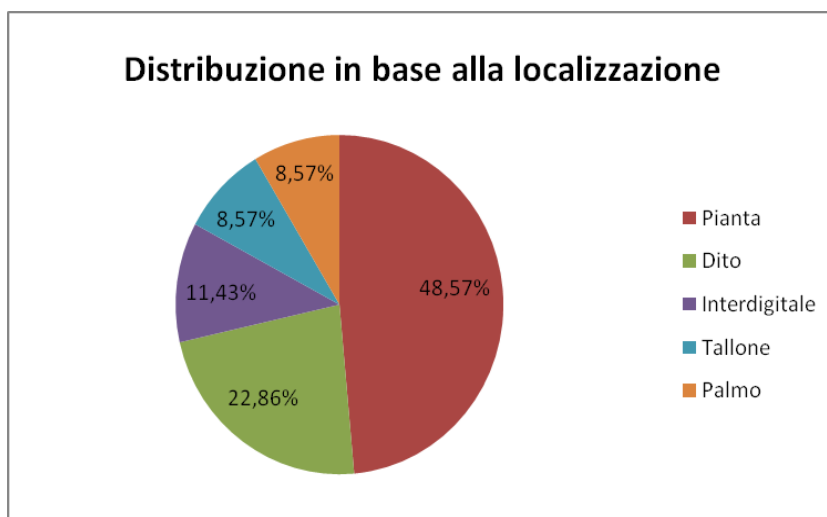
Abbiamo analizzato le immagini dermoscopiche di 35 nevi melanocitici localizzati in sede acrale di 35 pazienti (14 maschi [40%] e 21 femmine [60%]) con un'età media alla prima valutazione fotografica di 7 anni. Tutti i pazienti erano di razza caucasica e di discendenza italiana.

Al momento della prima acquisizione fotografica 12 pazienti avevano un'età inferiore a 5 anni (34,3%), 17 pazienti un'età compresa tra 5 e 10 anni (48,5%) e 6 pazienti con un'età compresa tra 10 e 15 anni (17,2%).

Anamnesi familiare positiva per melanoma è stata riscontrata in 2/35 pazienti (5,7%): in un caso sia la madre che il nonno materno avevano presentato un melanoma mentre nell'altro paziente il nonno paterno aveva avuto un melanoma.

Dalle cartelle cliniche dei pazienti in esame risulta che solo in 2/35 pazienti le lesioni melanocitarie erano acquisite, nei restanti 33 pazienti erano nevi melanocitici congeniti.

Le sedi anatomiche di localizzazione delle lesioni erano (**graf.1**): pianta (17 su 35: 48,57%), dita (8 su 35: 22,86 %), interdigitale (4 su 35: 11,43%) , tallone (3 su 35: 8,57%), palmo (3 su 35: 8,57%).



Graf. 1: Distribuzione in base alla localizzazione

Il periodo di follow up variava tra i 3 e i 38 mesi (per i pazienti con più di 2 visite di follow up è stato considerato il range temporale tra il baseline e il primo controllo) , con una media di 15 mesi. Immagini digitali di follow up multiple (>2) erano disponibili per 20 pazienti su 35 (57,14%), con un range temporale da 3 a 52 mesi, con una media di 35 mesi.

PATTERN DERMOSCOPICI AL BASELINE E IMMAGINI DI FOLLOW UP

Le immagini al Baseline delle 35 lesioni hanno mostrato le seguenti caratteristiche dermoscopiche benigne (**graf. 2**):

- 1) Pattern parallelo a solchi in 8 pazienti (22,9%), in 7/8 erano presenti alcuni globuli e in 1/8 il pattern era a doppia linea (o a 'scala a pioli') con globuli;

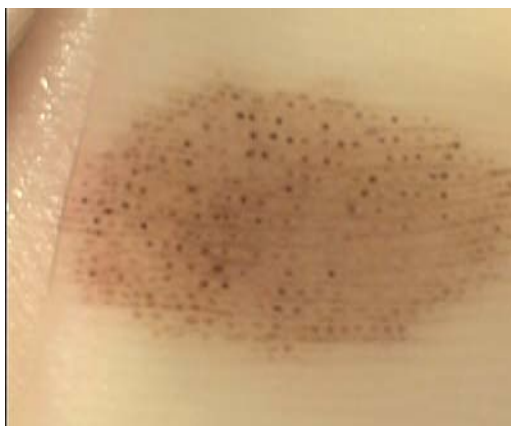


Fig. 3: Pattern solchi paralleli con globuli



Fig. 4: pigmentazione a doppia linea

2) Pattern a grata in 7 pazienti (20%);



Fig. 5: Pattern a grata

3) Pattern fibrillare in 2 pazienti (5,7%);

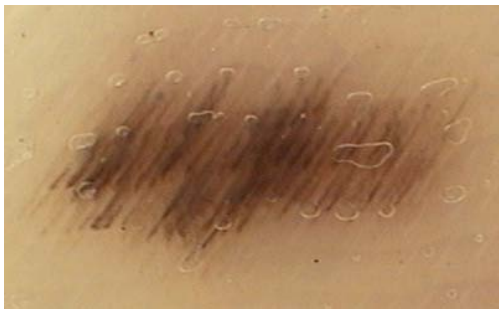


Fig. 6: Pattern fibrillare

4) Pattern omogeneo in 6 pazienti (17,1%);



Fig. 7: Pattern omogeneo

5) Pattern reticolare in 1 paziente (2,9%);



Fig. 8: Pattern reticolare

6) Pattern combinato in 11 pazienti (31,4%);

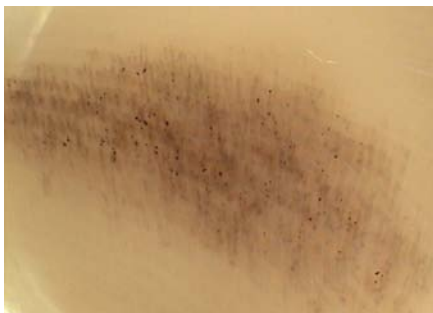
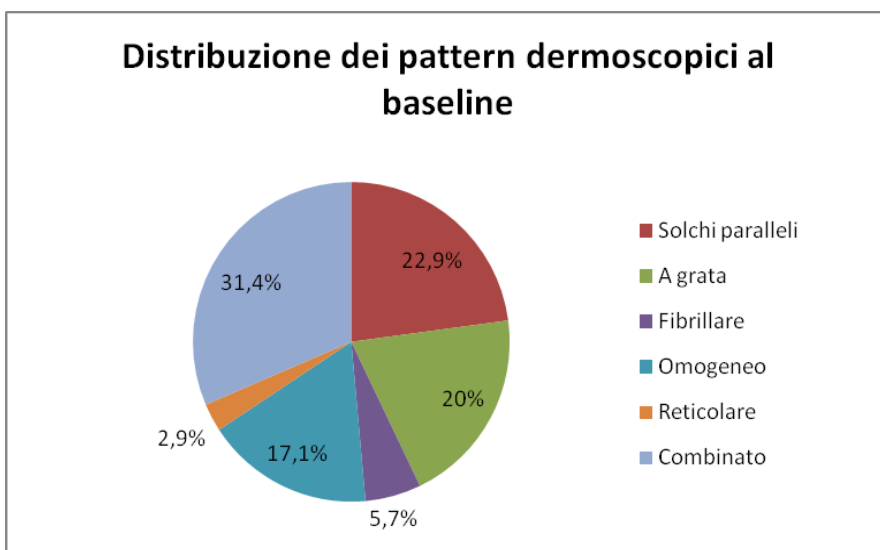


Fig. 9: Pattern combinato (Fibrillare e Globulare)



Graf. 2: Distribuzione dei pattern dermoscopic al Baseline

Non è stato evidenziato nessun pattern dermoscopico atipico.

I pattern dermoscopici osservati al baseline sono stati quindi suddivisi in base alla localizzazione della lesione per studiare se vi fosse la prevalenza di alcune caratteristiche in relazione alla sede anatomica (tabella 1). Abbiamo così notato che nei nevi melanocitici della pianta del piede i pattern dermoscopici prevalenti sono risultati l'omogeneo ed il combinato, alle dita il pattern combinato, a livello interdigitale e al palmo il pattern a solchi paralleli mentre al tallone non è risultato un pattern predominante.

Pattern Dermoscopico	Pianta	Dito	Interdigitale	Palmo	Tallone
A solchi paralleli	3	0	3	2	1
A grata	3	2	0	1	1
Fibrillare	2	0	0	0	0
Omogeneo	4	1	1	0	0
Reticolare	1	0	0	0	0
Combinato	4	5	0	0	1

Tab. 1: Pattern dermoscopici e sedi di localizzazione al baseline

Un *cambiamento rilevante* delle caratteristiche dermoscopiche è stato osservato in 31 pazienti su 35 (88,6%).



Fig. 10: Baseline



Fig. 11: dopo 16 mesi



Fig. 12: dopo 36 mesi

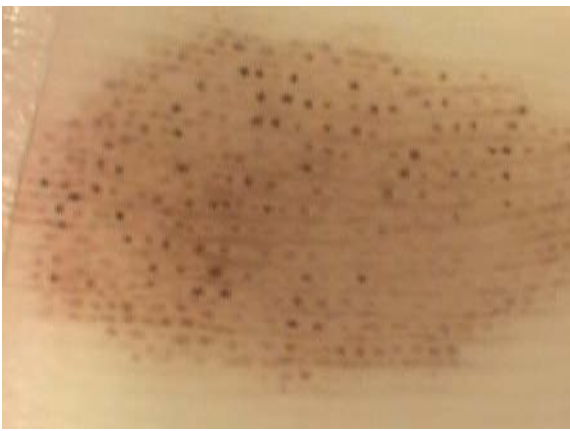


Fig. 13: Baseline



Fig. 14: dopo 4 mesi

Un *impallidimento* della lesione è stato riscontrato in 28 pazienti su 35 (80%).



Fig. 15: Baseline



Fig. 16: dopo 3 mesi



Fig.17: Baseline



Fig.18: dopo 12 mesi

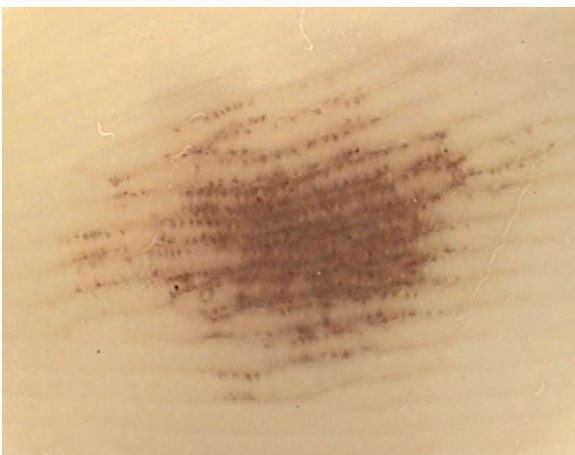


Fig.19: Baseline



Fig. 20: dopo 52 mesi



Fig. 21: Baseline



Fig. 22: dopo 36 mesi

Le lesioni di cui abbiamo notato l'impallidimento erano localizzate in prevalenza alla pianta del piede (10) e alle dita (8); in numero inferiore erano localizzate in altre sedi

(4 a livello interdigitale e 3 rispettivamente al palmo e al tallone). In unico caso di nevo melanocitico congenito localizzato alla pianta del piede abbiamo notato una completa regressione dopo un follow up di 36 mesi (figg. 19 e 20).

Un vero e proprio *cambiamento di pattern* è stato osservato in 9 pazienti su 35 (25,7%) in un periodo di follow-up medio di 43 mesi: il cambiamento di pattern si è verificato in 3 pazienti in un periodo di tempo compreso tra 14 e 37 mesi e negli altri 6 pazienti tra 43 e 60 mesi.



Fig. 23: Baseline



Fig. 24: dopo 57 mesi



Fig. 25: Baseline



Fig. 26: dopo 14 mesi

La più alta frequenza di modificazioni è stata riscontrata nei pazienti di età compresa tra gli 11 e i 15 anni (5/9), gli altri 4 pazienti avevano un'età compresa tra 5 e 10 anni. I nevi melanocitici acrali che hanno mostrato una variazione di pattern dermoscopic presentavano al baseline i seguenti pattern: 3 pattern a grata (lattice-like), 3 pattern a solchi paralleli, 2 pattern combinato, e 1 pattern omogeneo.

Baseline	Finale	Numero lesioni
Solchi paralleli	Omogeneo	1
	A grata	1
	Combinato	1
A grata	Omogeneo	1
	Reticolare	1
	Regredito	1
Combinato	Fibrillare	2
Omogeneo	Globulare	1

Tabella 2: cambiamenti nei pattern dermoscopic osservati nei nevi melanocitici acrali durante il follow-up

Discussione

Per quanto concerne i nevi melanocitici acrali sono state già descritte in letteratura le principali caratteristiche dermoscopic sia delle forme acquisite [22, 23] che delle

forme congenite [24, 25, 26]. Nelle forme congenite a localizzazione acrale il gruppo di lavoro giapponese [26] ha evidenziato la presenza di un pattern combinato nel 38% dei pazienti e nel restante 62% il pattern predominante è risultato essere quello a solchi paralleli; la nostra casistica concorda con questo lavoro in quanto il pattern composto risulta essere quello più frequentemente riscontrato (31,4%), seguito da quello a solchi paralleli (22,9%) e quello a grata (20%).

I nevi melanocitici benigni a localizzazione acrale sono lesioni “dinamiche”. Nella nostra casistica di immagini dermoscopiche pediatriche abbiamo notato un cambiamento rilevante in 31/35 pazienti (88,6%) ed un cambiamento di pattern dermoscopico in 9/35 pazienti, cioè nel 25,7% dei pazienti, in un range temporale medio di follow up di 43 mesi. Il nostro valore di modificazione del pattern dermoscopico non può essere però confrontato direttamente con i dati presenti in letteratura in quanto i criteri di inclusione nello studio sono differenti.

In particolare *Altamura et al.* in un lavoro del 2007 hanno riscontrato un tasso di modificazione demoscopica nel 18,3% dei casi, con la maggiore frequenza di modificazione nei pazienti di età inferiore ai 14 anni (28,4%), dato che viene confermato nella nostra casistica di soli pazienti pediatrici; gli autori però hanno effettuato uno studio considerando i nevi melanocitici acquisiti in una popolazione omogenea che comprendeva anche soggetti adulti, mentre nel nostro studio la casistica è riferita alla sola popolazione pediatrica con una predominanza di nevi melanocitici congeniti (33/35) [27].

In diversi altri studi sono state valutate le modificazioni dal punto di vista dermatoscopico di lesioni non localizzate in modo esclusivo in sede acrale; *Kittler et al.* hanno osservato variazioni dermoscopiche sostanziali nel tempo nel 5,9% dei nevi comuni e nel 9,1% dei nevi atipici, dopo un periodo medio di follow up di 12,6 mesi [28]; in uno studio successivo gli autori hanno riscontrato un aumento delle dimensioni della lesione in un periodo medio di follow up di 11,4 mesi in circa l'80% dei pazienti che mostrava nevi melanocitici con una rima periferica di globuli marroni alla dermoscopia [29]; al contrario, *Braun et al.* hanno riportato un tasso di variazioni dermoscopiche del 69% in un numero di 150 lesioni melanocitarie inclusi i nevi comuni e i nevi di Spitz, rivalutati dopo 2 anni [30].

Per quanto riguarda i pattern dermoscopiche che sono andati incontro a modificazione nella nostra casistica abbiamo trovato 3 nevi melanocitici con iniziale pattern a solchi paralleli che si sono modificati in 3 pattern differenti (omogeneo, a grata e combinato), 3 nevi melanocitici con pattern a grata evolutivi verso 2 differenti pattern (omogeneo e reticolare) mentre uno è totalmente regredito, 2 nevi melanocitici a pattern combinato che hanno modificato il loro pattern verso un pattern fibrillare e, infine, 1 nevo melanocitico a pattern omogeneo che è evoluto verso un pattern globulare.

Possiamo quindi concludere che, nella nostra casistica, a differenza di altri studi condotti nella popolazione adulta [27], la maggiore prevalenza di variazione del pattern dermoscopico si è verificata nei pattern a solchi paralleli e nel pattern a grata;

interessante inoltre notare che i 2 nevi a pattern combinato sono entrambi evoluti verso un pattern fibrillare.

Alcuni studi hanno riportato come il numero dei nevi melanocitici si riduce con l'avanzare dell'età, suggerendo che queste lesioni pigmentate vadano incontro a regressione [31]. Noi abbiamo riscontrato un cambiamento rilevante in 31/35 (88,6%) lesioni pigmentate ed in particolare abbiamo osservato come in un'alta percentuale di pazienti, 28/35 (80%), si è verificato un vero e proprio impallidimento del nevo melanocitico ed in un paziente in particolare è stata evidenziata totale regressione dopo un periodo di tempo di 36 mesi. E' interessante notare come lo schiarimento della lesione si è verificato per lo più in sedi sottoposte ad una sollecitazione meccanica cronica, come la pianta del piede e le dita (di mani e piedi): questo dato potrebbe farci presupporre un ruolo del 'traumatismo' ripetuto nella modificazione delle lesioni pigmentate.

A nostro parere sarà necessario ampliare la casistica dermoscopica delle lesioni pigmentate acrali dei bambini, congenite ed acquisite, e studiare se sussista un particolare pattern più suscettibile al cambiamento nei primi anni di vita e se una sede, in particolare, possa essere più predisposta al cambiamento nonché alla regressione di un nevo melanocitico.

Bibliografia

1. Argenziano G, Zalaudek I, Ferrara G et al. *Proposal of a new classification system for melanocytic naevi*. Br J Dermatol 2007; 157: 217-227
2. Gasparini S, Giovane G.L, Ferranti G. *Trattato di Dermoscopia*. Springer-Verlag Italia, Milano 2003.
3. Carli P, De Giorgi V, Chiarugi A et al. *Addition of dermoscopy to conventional naked-eye examination in melanoma screening: a randomized study*. J Am Acad Dermatol 2004; 50(5): 683-689
4. Nachbar F, Stolz W, Merkle T et al. *The ABCD rule of dermoscopy. High prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions*. J Am Acad Dermatol 1994; 30: 551-59
5. Kajpara SM, Botello AP, Townend J et al. *Systematic review of dermoscopy and digital dermoscopy /artificial intelligence for the diagnosis of melanoma*. Br J Dermatol 2009; 161: 591-604
6. Song M, Kim S-H, Jung D-S et al. *Structural correlations between dermoscopic and histopathological features of juvenile xantogranuloma*. JEADV 2011; 25: 259-263
7. Zaballos P, Carulla M, Ozdemir F et al. *Dermoscopy of pyogenic granuloma: a morphological study*. Br J Dermatol 2010, 163: 1229-1237

8. Neri I, Savoia F, Giacomini F et al. *Usefulness of dermoscopy for the early diagnosis of sebaceous nevus and differentiation from aplasia cutis congenital.* Clin Exp Dermatol 2009; 34: e50-e52
9. Vazquez-Lopez F, Manjòn-Haces JA, Maldonado-Seral C et al. *Dermoscopic features of plaque psoriasis and lichen planus: new observations.* Dermatology 2003; 207: 151-156
10. Slowinska M, Rudnicka L, Schwartz RA et al. *Comma hairs: a dermoscopic marker for tinea capitis.* J Am Acad Dermatol 2008; 59(5): S77-S79
11. Haliasos HC, Zalaudek I, Malvehjy J et al. *Dermoscopy of Benign and Malignant Neoplasm in the Pediatric Population.* Semin Cutan Med Surg 2010; 29: 218-231
12. Rhodes AR, Albert LS, Weinstock MA. *Congenital nevomelanocytic nevi: proportionate area expansion during infancy and early childhood.* J Am Acad Dermatol 1996; 34(1): 51-62
13. Zaal LH, Mooi WJ, Sillevs Smith JH et al. *Classification of congenital melanocytic naevi and malignant transformation: a review of the literature.* Br J Plas Surg 2004 Dec; 57(8): 707-719
14. 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 Oncol 2005; 23: 4735-4741

15. Karlsson P, Boeryd B, Sander B et al. *Increasing incidence of cutaneous malignant melanoma in children and adolescents 12-19 years of age in Sweden 1973-1992*. Acta Derm Venereol 1998; 78(4): 289-292
16. Huynh PM, Grant-Kels JM, Grin CM. *Childhood melanoma: update and treatment*. Int J Dermatol 2005; 44(9): 715-723
17. Saida T, Oguchi S, Ishihara Y. *In vivo observation of magnified features of pigmented lesions on volar skin using video macrocope: usefulness of epiluminescence techniques in clinical diagnosis*. Arch Dermatol 1995; 131(3): 298-304
18. Akasu R, Sugiyama H, Araki M et al. *Dermatoscopic and videomacroscopic features of melanocytic plantar nevi*. Am J Dermatopathol 1996; 18(1): 10-18
19. Miyazaki A, Saida T, Koga H et al. *Anatomical and dermoscopic patterns seen in melanocytic nevi on the soles: a retrospective study*. J Am Acad Dermatol 2005; 53(2): 230-236
20. Malvehy J, Puig S. *Dermoscopic patterns of benign volar melanocytic lesions in patients with atypical mole syndrome*. Arch Dermatol 2004; 140(5): 538-544
21. Altamura D, Altobelli E, Micantonio T et al. *Dermoscopic patterns of acral melanocytic nevi and melanomas in a white population in central Italy*. Arch Dermatol 2006; 142(9): 1123-1128

- 22.Saida T, Mijazaki A, Oguchi S et al. *Significance of dermoscopic patterns in detecting malignant melanoma on acral volar skin*. Arch Dermatol 2004; 140(10): 1233-1238
- 23.Saida T, Koga H. *Dermoscopic patterns of acral melanocytic nevi: their variations, changes, and significance*. Arch Dermatol 2007; 143(11): 1423-1426
- 24.Garrido-Rios AA, Carrera C, Puig S et al. *Homogeneous blue pattern in an acral congenital melanocytic nevus*. Dermatology 2008; 217(4): 315-317
- 25.Zalaudek I, zanchini R, Petrillo G et al. *Dermoscopy o fan acral congenital melanocytic nevus*. Pediatr Dermatol. 2005; 22(3): 188-191
- 26.Minagawa A, Koga H, Saida T. *Dermoscopic characteristics of congenital melanocytic nevi affecting acral volar skin*. Arch Dermatol 2011; 147(7): 809-813
- 27.Altamura D, Zalaudek I, Sera F et al. *Dermoscopic changes in acral melanocytic nevi during digital follow-up*. Arch Dermatol 2007; 143(11): 1372-1376
- 28.Kittler H, Pehamberger H, Wolff K et al. *Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminescence microscopy: patterns of modifications observed in early melanoma, atypical nevi and common nevi*. J Am Acad Dermatol 2000; 43(3): 467-476

29. Killter H, Seltenheim M, Dawid M et al. *Frequency and characteristic of enlarging common melanocytic nevi*. Arch Dermatol 2000; 136(3): 316-320
30. Braun RP, Lemonnier E, Guillod J et al. *Two types of pattern modifications detected on the follow-up of benign melanocytic skin lesions by digitized epiluminescence microscopi*. Melanoma Res 1998; 8(5): 431-437
31. Barnes LM, Nordlund JJ. *The natural history of dysplastic nevi: a case history illustrating their evolution*. Arch Dermatol 1987; 123(8):1059-1061