

Nevos epidérmicos: estudio retrospectivo de 133 casos

Epidermal nevi: a retrospective study of 133 cases

Gimena Castro Pérez,* Patricia Della Giovanna,** Hugo Néstor Cabrera,*** Sandra García****

RESUMEN

Los nevos epidérmicos son disembrionoplasias cutáneas de aparición congénita o durante los primeros años de vida. Clínicamente son lesiones hiperqueratósicas y verrugosas que pueden asociarse a manifestaciones esqueléticas, neurológicas y oftalmológicas, conformando el síndrome del nevo epidérmico.

Presentamos 133 casos entre los cuales la forma clínica más frecuente fue el nevo simple seguido del NEVIL; el patrón histológico predominante fue el clásico, seguido del de hiperqueratosis epidérmica, y la prevalencia del síndrome del nevo epidérmico fue del 2,21% (*Dermatol. Argent.* 2011; 17(1):40-46).

Palabras clave:

nevo epidérmico, nevo verrugoso, síndrome del nevo epidérmico.

ABSTRACT

Epidermal nevi are common skin lesions that may be present at birth or develop during early childhood. Clinically they are hyperkeratotic and verrucous lesions, and they may be associated with skeletal, neurologic and ophthalmic abnormalities.

We present 133 patients among whom the most frequent clinical presentation was nevus simplex followed by ILVEN. The predominant histological feature was the classic pattern, followed by the epidermolytic hyperkeratosis pattern. The prevalence of the epidermal nevus syndrome was 2.21% (*Dermatol. Argent.* 2011; 17(1):40-46).

Key words:

epidermal nevus, verrucose nevus, epidermal nevus syndrome.

Fecha de recepción: 2/8/2010 | Fecha de aprobación: 12/8/2010

Introducción

Los nevos epidérmicos son malformaciones circunscriptas de la piel en las que predomina el componente epidérmico. Clínicamente suelen presentarse como placas hiperqueratósicas, verrugosas, pigmentadas y ásperas al tacto; con patrones histológicos variados. Pueden presentarse en forma aislada o conformando síndromes, como el del nevo epidérmico.¹

Realizamos un estudio retrospectivo de todos los pacientes con diagnóstico clínico y/o histológico de nevo epidérmico evaluados en el Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas entre enero de 1979 y septiembre de 2009.

* Jefa de residentes

** Jefa a cargo del Servicio de Dermatología

*** Profesor Consulto

**** Jefa de Sección Dermatopatología del Servicio de Anatomía Patológica

Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas

Correspondencia: Dra. Gimena Castro Pérez, Martín Rodríguez 3789, Carapachay (1606), Vte. López, Bs. As., Argentina

Objetivos

- Recopilar todos los casos de nevos epidérmicos evaluados en nuestro Servicio durante el período mencionado.
- Definir sus principales características clínicas e histopatológicas.
- Evaluar la presencia de asociaciones con otras lesiones cutáneas y neoplasias.
- Determinar la prevalencia del síndrome del nevo epidérmico en nuestra población.

Material y métodos

Se utilizaron: el archivo fotográfico del Servicio de Dermatología, la base de datos del Servicio de Anatomía Patológica e historias clínicas de pacientes seleccionados del Archivo del Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas.

Se recopilaron en total 133 pacientes y se realizó una descripción de los siguientes ítems: edad de consulta, sexo, variedad clínica de nevo epidérmico, localización, características histopatológicas, asociaciones y posible inclusión dentro del síndrome del nevo epidérmico.

Resultados

Revisamos la edad de primera consulta de todos los pacientes: 87 (65,41%) fueron evaluados antes de los 20 años de edad (gráfico 1), fue más frecuente la consulta en el sexo femenino (55,64% de los casos) (gráfico 2).

Siguiendo la clasificación propuesta por Cabrera y García¹ tomamos siete categorías clínicas de nevos epidérmicos y observamos que más de la mitad de los casos correspondió al nevo epidérmico simple o vulgar: 70 casos (52,63%) (gráfico 3).

Respecto de la localización de los mismos, encontramos que:

- Entre los nevos epidérmicos simples (70 casos), el segmento corporal mayormente afectado fue el tórax (21 casos, el 30%) seguido de cabeza y cuello (15 casos, el 21,4%) (gráfico 4).
- De los 18 nevos epidérmicos sistematizados estudiados, 14 casos (77,8%) se localizaron a nivel torácico; los 4 casos restantes (22,2%) correspondieron a nevos unius lateris con localización hemicorporal (3 en hemicuerpo derecho y 1 en hemicuerpo izquierdo).
- De las queratosis neviforme del complejo aréola-pezones (QNP) (8 casos): 7 casos fueron de tipo I y afectaron únicamente al pezón (87,5%). De las de tipo II tuvimos 1 caso y afectó al complejo aréola-pezones (12,5%).
- Los NEVIL se distribuyeron con mayor frecuencia en miembros (19/29) (gráfico 5).

Estudio histopatológico

- Se realizó toma de biopsia en 80 casos: 29 NEVIL, 8 queratosis neviforme de pezón y 43 nevos epidérmicos de aspecto clínico clásico y/o particular
- El estudio histopatológico seriado de las 43 muestras de nevos epidérmicos (excluyendo NEVIL y QNP) arrojó que de los tres patrones característicos de nevos epidérmicos descritos en la literatura, el que se halló con más frecuencia fue el de hiperqueratosis, acantosis y papilomatosis (35 muestras, el 81,4%), seguido de la hiperqueratosis epidermolítica (6 casos, el 13,9%) y la disqueratosis acantolítica (2 casos, el 4,7%).
- No hubo hallazgos atípicos en los estudios histológicos de los NEVIL o las queratosis neviformes de pezón.

Asociaciones

- Vimos que 10 pacientes (el 7,5% del total estudiado) presentaron asociaciones no incluidas dentro del síndrome del nevo epidérmico. Las mismas fueron otros nevos y en un caso un hemangioma ulcerado. De los nevos asociados el que se repitió con mayor frecuencia fue el de Jadassohn, seguido del pigmentario y el hipoplásico piloso.
- Tuvimos un caso de nevo unius lateris asociado a macroadenoma prolactínico (no incluido en asociaciones no sindrómicas).
- No hallamos en nuestro estudio ningún paciente con neoplasia asociada al nevo epidérmico o desarrollada a partir de él.
- La revisión de nuestra casuística arroja 3 casos de síndrome del nevo epidérmico de un total de 133 casos (2,21%).

GRÁFICO 1: Distribución por edad de primera consulta

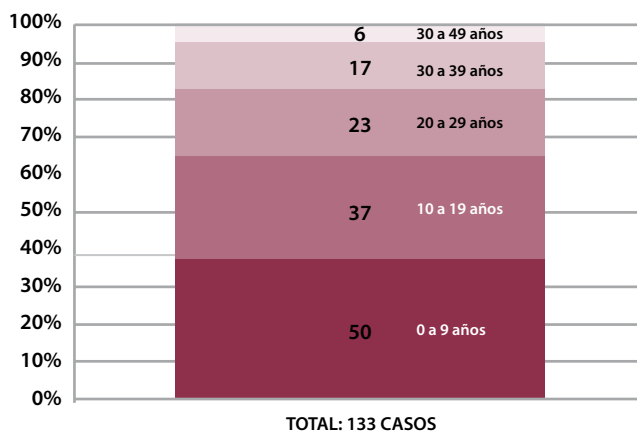


GRÁFICO 2: Distribución por sexo. 133 casos

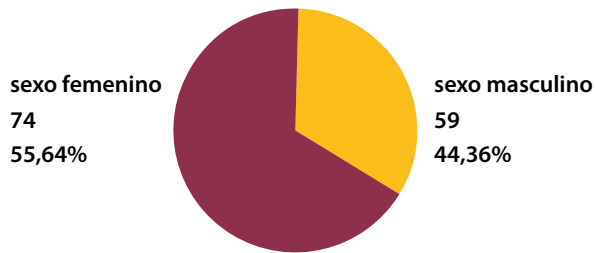


GRÁFICO 3: Distribución por categoría clínica. 133 casos

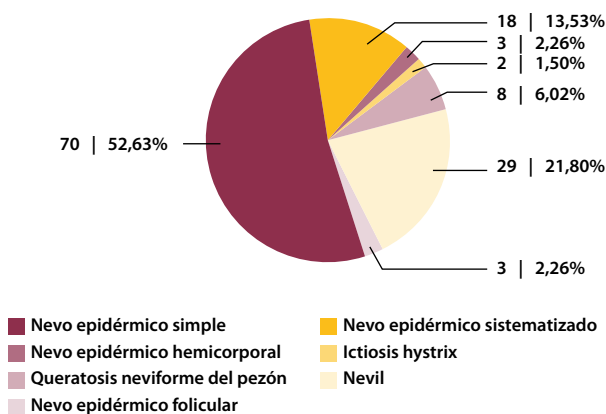


GRÁFICO 4: Localización de nevos epidérmicos simples

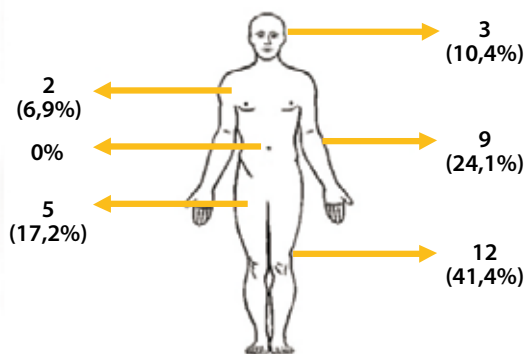
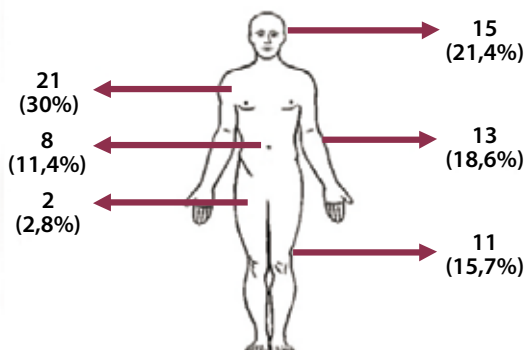


GRÁFICO 5: Localización de los NEVIL



Comentarios

Los nevos epidérmicos son lesiones de origen malformativo y aparición congénita o a edad temprana, con una prevalencia de 1 cada 1.000 nacidos vivos. Tradicionalmente se los ha clasificado según sus características clínicas, dado que a pesar de que se sospecha un origen genético, su etiopatogenia permanece desconocida. También se los ha agrupado en organoides (nevos con diferentes estructuras histogénicas) y no organoides.

Actualmente podemos hablar de una clasificación histo-genética de los nevos epidérmicos, basada en las características histopatológicas tradicionales y el resultado de estudios genéticos descriptos en la literatura mundial en la última década.^{2,3}

Los nevos epidérmicos suelen manifestarse como lesiones lineales, únicas o múltiples, circunscriptas o sistematizadas, que siguen las líneas de Baschko. Esta característica clínica sugiere que los mismos podrían deberse a un mosaicismo genético.

Desde el punto de vista histológico, los nevos epidérmicos no organoides se dividen en aquellos que exhiben hiperqueratosis epidermolítica y los no epidermolíticos.

Durante el estudio de una familia que padecía de hiperqueratosis epidermolítica, enfermedad causada por mutaciones en los genes de las citoqueratinas 1 y 10, Paller *et al.*² observaron que algunos miembros de la misma familia que no manifestaban clínicamente la enfermedad, presentaban nevos epidérmicos extensos. Estos nevos histológicamente mostraban hiperqueratosis epidermolítica y las mutaciones mencionadas a nivel de la lesión; sin embargo, dichos hallazgos no se detectaban en la piel sana perilesional. Este hecho confirmaría que los nevos epidérmicos con hiperqueratosis epidermolítica serían la expresión de un mosaicismo genético dado por mutaciones postzigóticas en los genes de las citoqueratinas 1 y 10 de células destinadas a ser queratinocitos. Por su parte, Hafner *et al.*³ estudiaron 33 pacientes con nevos epidérmicos no organoides no epidermolíticos (NENONE) que presentaban un mosaicismo genético dado por líneas celulares con mutaciones del gen del receptor del factor de crecimiento fibroblástico tipo 3 (FGFR3). Encontraron que la mutación más frecuente en estos nevos fue R248C, y describieron la existencia de decenas de mutaciones diferentes dentro del mismo gen capaces de dar iguales manifestaciones clínicas. Los cambios mencionados no se expresaban en la piel sana de los pacientes estudiados, lo cual evidencia el mosaicismo responsable de su aparición.

La familia del receptor del FGF (FGFR) se compone de cuatro receptores de transmembrana del tipo tirosin-kinasa (FGFR 1-4) relacionados con los procesos de angiogénesis, embriogénesis y homeostasis tisular. Mutaciones del gen del FGFR3 dan origen a dos isoformas del mismo. La isoforma FGFR3 IIIb que se expresa en las células epiteliales y la isoforma FGFR3 IIIc que se expresa en las células mesenquimáticas. Al interactuar con sus ligandos específicos, la fos-

forilación del FGFR3 genera diferentes vías de señalización intracelular responsables de la expresión de proteínas relacionadas con severos desórdenes esqueléticos autosómicos dominantes como la acondrodisplasia y la displasia tanatofórica, ciertas neoplasias (adenocarcinoma de vías urinarias de bajo grado) y malformaciones cutáneas como los NENONE.^{3,4,5} Podemos decir entonces que desde el punto de vista histogénético existen dos grandes grupos de nevos epidérmicos no organoides: los que muestran hiperqueratosis epidérmolítica (foto 1) y se relacionan con mutaciones en los genes de las citoqueratinas 1 y 10 (el 13,9% de los biopsiados en este estudio); y los no epidérmolíticos (NENONE) relacionados con mutaciones del gen de FGFR3 (el 86,1% de los biopsiados en este estudio) (foto 2). Este último grupo se destaca por las posibles asociaciones con patología musculoesquelética y neoplásica.⁴

Nuestro estudio incluyó a 70 pacientes con nevos epidérmicos simples que se distribuyeron con mayor frecuencia en el tórax (30%), seguido de cabeza y cuello (15 casos, el 21,4%), miembro superior (18,6%), inferior (15,7%), abdomen (11,4%) y genitales (2,8%) (foto 3). Desde el punto de vista clínico, destacamos la presencia de un nevo epidérmico simple poroqueratósico y otro hipopigmentado (foto 4). No encontramos en ninguno de los anteriores asociaciones sindrómicas, si bien en ocasiones se los ha descrito como elementos constituyentes de complejos sindrómicos, distintos del síndrome del nevo epidérmico. Tal es el caso del síndrome de CHILD, en el que se observa otra variante de nevo epidérmico causada por mutaciones en genes codificantes de la proteína NSDHL localizados en el cromosoma Xq28.³

Los nevos epidérmicos sistematizados se definen como aquellos que se localizan en un segmento corporal y habitualmente siguen un dermatoma, una metámera, las líneas de Blaschko o de segmentación.^{1,5} Dentro de este grupo son más frecuentes los casos que exhiben hiperqueratosis epidérmolítica.⁶⁻⁹

En esta categoría se incluye al nevo unius lateris, que es considerado por algunos autores como una lesión paraneoplásica debido a que existen publicaciones de casos con asociación a cáncer de mama y esófago.⁵ En nuestra experiencia, consideramos esto como un hecho fortuito y creemos más adecuado considerar al nevo unius lateris una variante de nevo epidérmico sistematizado que ocasionalmente puede comportarse como un marcador de patología interna, dado que de los cuatro casos que observamos, ninguno presentó neoplasia maligna asociada y sólo en uno vimos un tumor benigno acompañante (macroadenoma prolactínico).

La queratosis neviforme de la areola, pezón o ambos es una afección de infrecuente observación con predominio en el sexo femenino y según la clasificación de Lèvy y Franckel puede ser de 3 tipos: de tipo I por extensión de un nevo verrugoso de la proximidad (foto 5), de tipo II en el curso

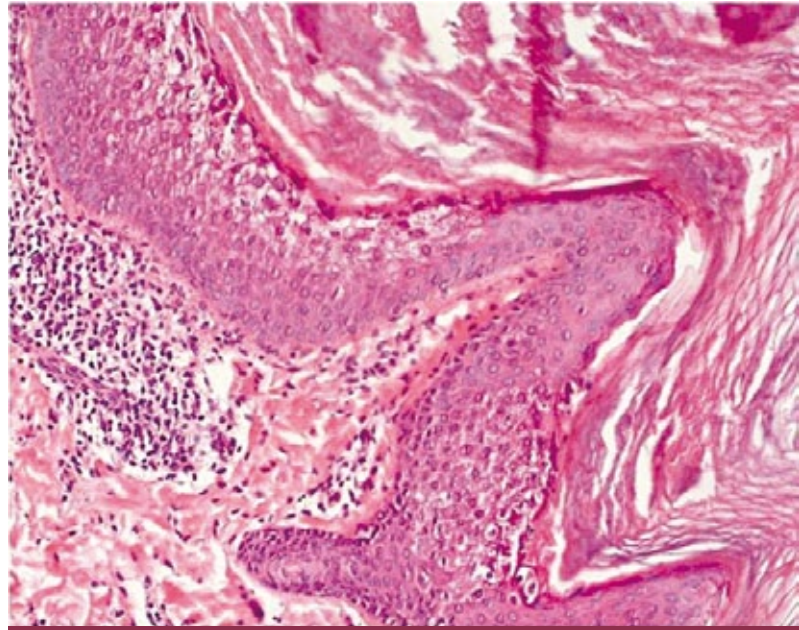


Foto 1: Nevo epidérmico con hiperqueratosis epidérmolítica (H y E).

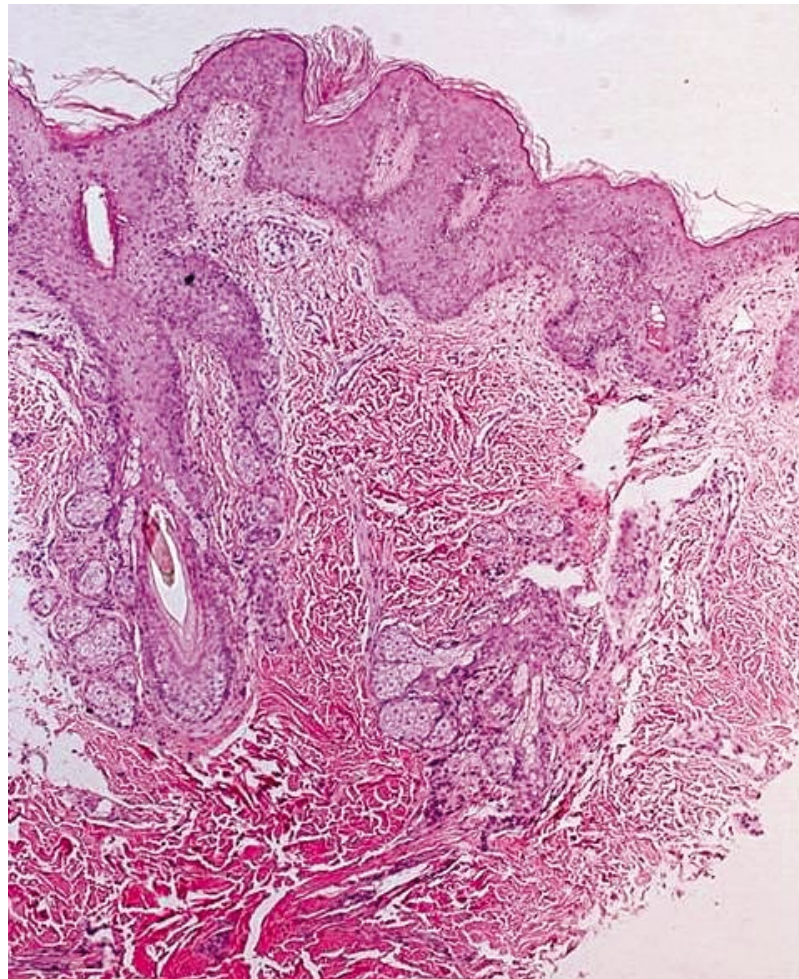


Foto 2: NENONE (H y E).



Foto 3: Nevo epidérmico simple.

Foto 4: Nevo epidérmico poroqueratósico.

de una dermatosis generalizada, y finalmente de tipo III, idiopática o nevoide.^{9,10}

A esta última categoría corresponden siete de los pacientes recopilados en nuestro estudio, y coincidentemente con la literatura, todas fueron mujeres con lesiones bilaterales, asintomáticas, crónicas y sin asociación a patología neoplásica o endocrinológica. Un solo caso correspondió a la tipo I, por extensión de un nevo verrugoso de la proximidad.^{9,10}

El NEVIL es una entidad de desarrollo durante la infancia, con preferencia por el sexo femenino, en la que excepcionalmente se registra afectación familiar y se caracteriza por la unilateralidad, la disposición lineal y el prurito como síntoma constante.^{11,12} En nuestro estudio hallamos características demográficas similares a las descriptas en la literatura: una edad de consulta temprana y una predominancia en el sexo femenino con una relación 2:1 respecto del sexo masculino. Destacamos un caso con disposición bilateral y dos de aparición tardía, hecho escasamente comunicado.^{13,14,15}

Respecto de la localización de los mismos podemos remarcar un compromiso de genitales elevado en comparación con lo publicado (5 casos, el 17,2% de los NEVIL en nuestro estudio) y la ausencia de localización abdominal (foto 6). Todos los casos de NEVIL incluidos en este trabajo fueron confirmados por estudio histopatológico, que evidenció la presencia de acantosis, hipogranulosis y la característica alternancia de paraqueratosis y ortoqueratosis. También objetivamos casos con patrón psoriasiforme y espongiótico. Lever¹⁶ definió a la ictiosis hystrix como aquel nevo epidérmico con patrón lineal que compromete con bilateralidad a más del 50% de la superficie corporal y Pérez O.G. *et ál.* sostienen que este tipo de nevo puede graduarse como leve, moderado o severo de acuerdo con la extensión y el espesor de la hiperqueratosis, no siendo necesaria para su diagnóstico la presencia de espinas o cuernos cutáneos.⁶ Tuvimos oportunidad de estudiar a tres pacientes con estas características clínicas y vimos que a nivel histopatológico no presentaban diferencias con los NENONE, es decir, que no encontramos hiperqueratosis epidermolítica o disqueratosis acantolítica en los mismos y tampoco objetivamos su asociación con otras patologías.

El síndrome del nevo epidérmico fue descrito por primera vez por Tobias en 1927; sin embargo, es Solomon¹⁵ quien acuña el término “síndrome del nevo epidérmico” para referirse al conjunto de alteraciones cutáneas y extracutáneas asociadas a estos nevos. Se trata de una entidad que responde al acrónimo CENO debido a la presencia de alteraciones Cutáneas, Esqueléticas, Neurológicas y Oftalmológicas. Nuestro trabajo evidenció una prevalencia del síndrome del 2,21% en la población estudiada (133 pacientes). En todos los casos el nevo epidérmico era lineal, no epidermolítico, al igual que lo expresado en la literatura.^{1,2,17-19} En cuanto a las manifestaciones extracutáneas, encontramos que el total de los pacientes presentó alteraciones neurológicas (convulsio-

nes y retardo mental) y esqueléticas (cifoescoliosis, sindactilia, quistes óseos); sólo uno tuvo alteraciones oftalmológicas y en ningún caso vimos patología vascular o cáncer asociados. Finalmente destacamos la presencia de otras asociaciones no sindrómicas de los nevos epidérmicos estudiados. Éstas son mayoritariamente otros nevos, entre los que se destaca el nevo de Jadasshon, por ser el de mayor frecuencia (y para algunos autores, la variante organoide del nevo epidérmico), seguido del nevo pigmentario, el hipoplásico piloso y un caso de hemangioma ulcerado¹⁹ (fotos 7 y 8).

Conclusiones

Evaluamos 133 pacientes con nevos epidérmicos en un período de 30 años, constituyendo ésta la casuística más grande de la bibliografía consultada.

Encontramos datos demográficos coincidentes con la literatura nacional e internacional, hallando que la mayoría de los pacientes consultó a edades tempranas (el 65,41% antes de los 20 años) y fue de sexo femenino (55,64%).

La forma de presentación clínica más frecuente correspondió a los NENONE (y dentro de este grupo, los nevos epidérmicos simples), seguidos por los NEVIL.

Dentro de los nevos epidérmicos sistematizados hallamos una elevada incidencia de los unius lateris, uno de estos pacientes presentó hiperqueratosis epidermolítica en el estudio histológico y asociación con macroadenoma prolactínico. No hallamos casos de nevo unius lateris asociados a cáncer.

De los 8 casos de queratosis neviforme de aréola-pezones, 7 (87,5%) correspondieron a la variante idiopática afectando únicamente al pezón, y sólo uno (12,5%) a la tipo I por extensión de un nevo verrugoso. No hallamos casos asociados a otras dermatosis, trastornos endocrinológicos o que afectaran a hombres.

Los NEVIL tuvieron mayor representación que la comunicada en la bibliografía (el 21,8% vs. el 10,1%, respectivamente), con un predominio en el sexo femenino de 2,2:1 y una mayor afectación genital.¹⁰

Tuvimos tres casos de ictiosis hystrix y no hallamos en sus biopsias hiperqueratosis epidermolítica ni tampoco otras patologías asociadas.

Realizamos biopsia cutánea en 80 casos y encontramos entre los 43 nevos epidérmicos (no NEVIL no QNP) los tres patrones histológicos descritos en la literatura con la siguiente frecuencia: patrón clásico, el 81,4%; hiperqueratosis epidermolítica, el 13,9%; y disqueratosis acantolítica, el 4,7%. Determinamos que el 86,1% de los mismos correspondió a NENONE y los restantes al grupo con hiperqueratosis epidermolítica. Esto nos permitió: determinar su posible origen, explicar sus características clínico-patológicas, comprender algunas de las asociaciones propias del síndrome del nevo epidérmico y establecer una relación con neoplasias no considerada hasta la fecha.^{3,4}



Foto 5: Queratosis neviforme de la aréola-pezones tipo 1.

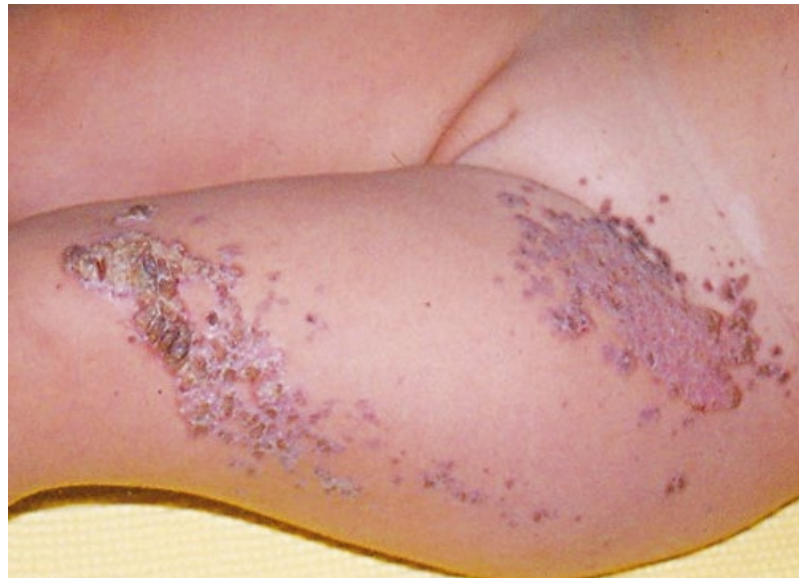


Foto 6: NEVIL (Nevo Epidérmico Verrugoso Inflamatorio Lineal).

Biopsiamos la totalidad de los NEVIL y las QNP sin obtener hallazgos atípicos en el estudio histológico de los mismos. En cuanto a las asociaciones no sindrómicas, vimos que eran predominantemente otros nevos, siendo el más frecuente el de Jadassohn.

Destacamos la ausencia de degeneración neoplásica de los nevos estudiados o su asociación con patología maligna.

El síndrome del nevo epidérmico tuvo en nuestro trabajo una prevalencia del 2,21% (3 pacientes) y en todos los casos se asoció a formas lineales extensas, por lo que enfatizamos en la importancia de descartar patología asociada en todo nevo epidérmico lineal y extenso. Las alteraciones neurológicas y musculoesqueléticas se observaron en la totalidad de los pacientes con esta entidad.

Foto 7: Nevo de Jadassohn.

Foto 8: Nevo hipoplásico piloso acompañando a nevo epidérmico.

Bibliografía

1. Cabrera H.N. y García S.M. *Nevos epidérmicos*, Editorial Actualizaciones Médicas, Buenos Aires, 1998.
2. Paller A.S., Syder B.A., Chan Y.M., Yu Q.C. et al. Genetic and clinical mosaicism in a type of epidermal nevus, *N. Engl. J. Med.*, 1994, 331:1408-415.
3. Hafner C., Van Oers J., Vogt T., Landthaler M. et al. Mosaicism of activating FGFR3 mutations in human skin causes epidermal nevi, *J. Clin. Invest.*, 2006, 116:2201-2207.
4. Hernández M., Toll A., Baselga E., Ribé A. et al. Fibroblast growth factor receptor 3 mutations in epidermal nevi and associated low grade bladder tumors. *J. Invest. Dermatol.*, 2007, 127:1664-1666.
5. Hafner C., Klein A., Landthaler M. y Vogt T. Clonality of basal cell carcinoma arising in an epidermal nevus. New insights provided by molecular analysis, *Dermatology*, 2009, 218:278-281.
6. Pérez O.G., Casas J., Grosso J.C., Lubrano C. et al. Nevo epidérmico sistematizado. *Dermatol. Argent.*, 2004, 3:194-198.
7. Boente M.C., Frontini M.V., Asial R.A. y Acosta M.I. Nevo epidérmico con hiperqueratosis epidermolítica. *Rev. Arg. Derm.*, 1994, 75:15-17.
8. Soler C.I., Cabrera H.N., Gómez M.L., Hiperqueratosis neviforme de pezón y aréola mamaria: revisión de la literatura a propósito de dos casos de queratosis neviforme de pezón, *Arch. Argent. Dermat.*, T. 1985, 35: 269-274.
9. Kaplan H., Lacentre E., Grosman M. Queratosis neviforme de pezón y aréola mamaria, *Arch. Argent. Dermat.*, 1984, 34: 223-227.
10. Gatti J.C., Cabrera H.N., Cardama J.E., Gabrieli M. et al. Nevos epidérmicos y nevos dermatíticos (NEVIL), *Rev. Argen. Dermatol.*, 1978, 59:205-208.
11. González M.E., Consigli J.E., Giovo M.E., Chiapuis J.M. et al. Nevo epidérmico verrugoso inflamatorio lineal, *Dermatol. Argent.*, 1999, 5:151-154.
12. Carbó Amoroso E., Díaz M.G., Guardati M.V., Reyes M.A. et al. Nevo epidérmico inflamatorio lineal (NEVIL): presentación en edad adulta, *Rev. Argent. Dermatol.*, 2008, 89:90-95.
13. Valdez R.P., Baliña L.M., Kien M.C. Nevo epidérmico verrugoso inflamatorio (NEVIL) de disposición bilateral, *Rev. Argent. Dermatol.*, 1983, 64:276-280.
14. Cosentino N.R., Cabrera H.N., Gómez M.L. y Boffi A. Neviles tardíos, *Rev. Argent. Dermatol.*, 1984, 65:95-100.
15. Solomon L.M., Fretzin D.F., Dewald R.L. The epidermal nevus syndrome, *Arch. Dermatol.*, 1968, Mar, 97:273-285.
16. Lever W.F. *Histopathology of the skin*, 4ª edición. Filadelfia. J.B. Lippincott; 1976, 485.
17. Pierini D.O. Nevos con manifestaciones extracutáneas, *Arch. Argent. Dermatol.*, 1975; 25:103-112.
18. Goldberg L.H., Scott A.B., Collins S.A., Siegel D.M. The epidermal nevus syndrome: case report and review, *Pediatr. Dermatol.*, 1987; 4:27-33.
19. Cabrera H.N., Pietropaolo N., y Mazzini R. Nevo epidérmico sistematizado cutáneo mucoso con nevo lanudo, nevo sebáceo y nevo pigmentario plano, *Arch. Argent. Dermat.*, 1986; 36:115-122.