



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



CARTAS CIENTÍFICO-CLÍNICAS

Facomatosis pigmentoqueratótica atípica como expresión de rasopatía en mosaicismo con mutación en gen BRAF Glu586Lys



Atypical Phacomatosis Pigmentokeratotic as the Expression of a Mosaic RASopathy With the BRAF-Glu586Lys Mutation

Sr. Director:

Los síndromes de nevus epidérmico representan la asociación de cualquier tipo de nevus epidérmico y ñas alteraciones extracutáneas. Las alteraciones asociadas más frecuentemente son esqueléticas, neurológicas y oftalmológicas¹.

Una mujer de 37 años presentaba desde el nacimiento un nevus epidérmico sistematizado, con afectación del hemicuerpo izquierdo, que estaba constituido por placas papilomatosas marrónceas con una distribución característica siguiendo las líneas de Blaschko. Asimismo, se apreciaba una placa de alopecia temporal, lesiones hiperqueratósicas en la mano izquierda y queratodermia plantar ipsilateral. Asociaba múltiples alteraciones musculo-esqueléticas como escoliosis grave, disimetría de las caderas con atrofia del miembro inferior izquierdo, artropatía dolorosa en las articulaciones interfalángicas de la mano derecha y alteraciones vasculares en forma de linfedema crónico bilateral por insuficiencia de la vena safena interna en ambas piernas (fig. 1). Como alteraciones neurológicas sufría una parálisis del tercer par craneal izquierdo, sin que se evidenciaron otras anomalías cerebrales. Además, desde hacía 7 años, presentaba brotes de lesiones inflamatorias sobre el nevus epidérmico sin causa aparente, que estaban constituidas por placas redondeadas u ovaladas de aspecto psoriasiforme, con una distribución parcheada, que mejoraban con corticoides tópicos. La biopsia de una de estas lesiones evidenció la arquitectura de nevus epidérmico verrugoso con acantosis y papilomatosis, junto con un infiltrado linfocitario en la dermis superficial, alternando áreas de paraqueratosis con discreta espongirosis y áreas de ortoqueratosis (fig. 2). Desde hacía unos años, la paciente también presentaba la aparición progresiva de máculas pigmentadas sobre el

nevus epidérmico de base, llamando la atención la distribución lineal de las mismas, tanto en el tronco como en las extremidades izquierdas. La biopsia de una de las lesiones pigmentadas mostró junto con la arquitectura del nevus epidérmico una hiperplasia de los melanocitos de la unión dermo-epidérmica, tratándose de un nevus lentiginoso de unión sin atipia citológica (fig. 3).

En 2010 Happle describió 9 síndromes de nevus epidérmico bien definidos². De todos estos síndromes nuestro caso presenta mayor similitud con la facomatosis pigmentoqueratótica. Esta entidad se entiende como la asociación de un nevus epidérmico de diferenciación sebácea con un nevus Spilus, junto con alteraciones extracutáneas². Sin embargo, se han publicado variantes atípicas de facomatosis pigmentoqueratótica en las que el nevus epidérmico es verrugoso sin diferenciación sebácea^{3,4}, como ocurre en este caso. Debemos entender que no es una clasificación cerrada, y en los próximos años se definirán nuevas entidades con base en criterios clínicos y moleculares⁵.

En cuanto a los brotes de placas inflamatorias sobre el nevus epidérmico, nos planteamos el diagnóstico diferencial con el nevus epidérmico verrugoso inflamatorio lineal (NEVIL). El NEVIL es una variante del nevus epidérmico, que suele aparecer en edades precoces de la vida⁶, presentando placas inflamatorias pruriginosas que pueden asemejarse a la psoriasis lineal⁷. En nuestro caso, a diferencia del NEVIL, llama la atención la distribución de las lesiones, pues las placas inflamatorias redondeadas u ovaladas se presentan parcheadas, dejando áreas de nevus epidérmico respetado, y los brotes siempre afectan a las mismas áreas del nevus epidérmico. Esta distribución peculiar no ha sido descrita previamente y sugiere que podría existir alguna diferencia molecular en los queratinocitos de las áreas inflamadas del nevus epidérmico que desencadenaría una respuesta inmunitaria localizada, hipótesis apoyada por el hallazgo en la anatomía patológica de un infiltrado linfocitario en dermis superficial.

En cuanto a la aparición tardía de los nevus melanocíticos sobre el nevus epidérmico, hipotetizamos que los melanocitos presentarían una mutación que habría permanecido silenciada hasta la vida adulta, y comenzaría a expresarse en forma de mosaicismo, siguiendo el trayecto del nevus epidérmico. La distribución lineal de las lesiones y la afectación extracutánea con varias líneas celulares alteradas sugieren una mutación poscigótica precoz. Recientemente se están describiendo mutaciones genéticas poscigóticas en la



Figura 1 A y B) Nevus epidérmico sistematizado, con afectación de hemitórax izquierdo, a modo de placas papilomatosas marronáceas con una distribución siguiendo las líneas de Blaschko. C) Asimetría de las caderas con atrofia del glúteo izquierdo y linfedema crónico bilateral, por insuficiencia de la vena safena interna.

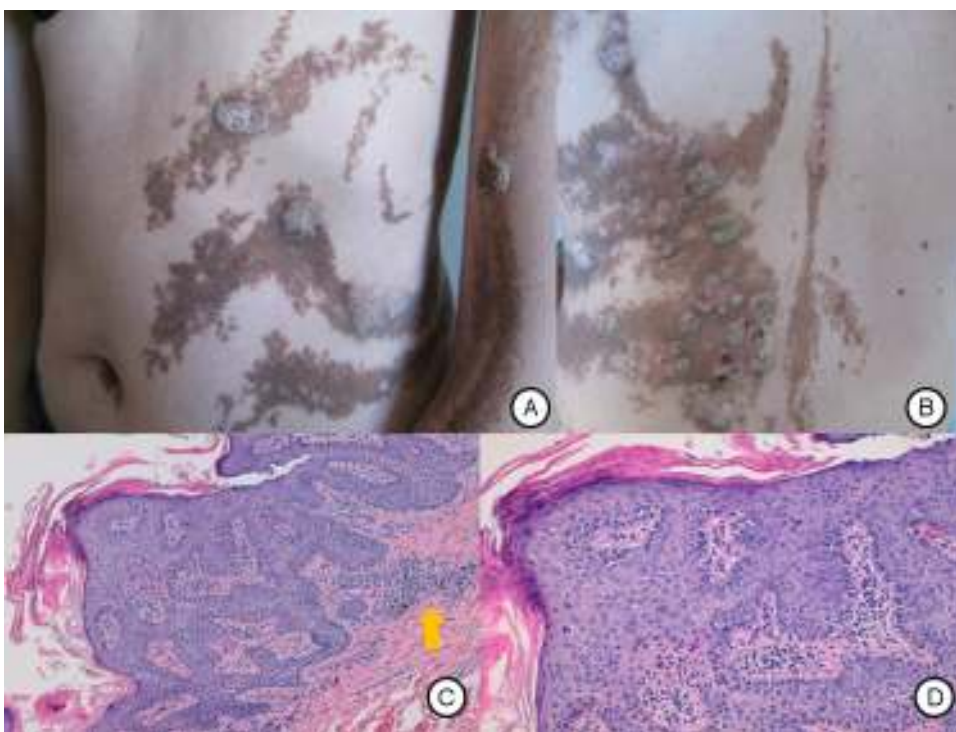


Figura 2 A) Lesiones inflamatorias sobre el nevus epidérmico en tronco y extremidad superior izquierda, a modo de placas redondeadas y ovaladas de aspecto psoriasiforme. B) Distribución parcheada de las lesiones en la espalda dejando áreas de nevus epidérmico respetado. C) La biopsia de una de las lesiones muestra la arquitectura del nevus epidérmico con acantosis y papilomatosis, junto con un infiltrado linfocitario en dermis superficial (flecha) (H&E $\times 10$). D) Área de paraqueratosis con discreta espongirosis (H&E $\times 20$).

vía RAS-MAPK (*mitogen activated protein kinase pathway*), entendiendo los síndromes de nevus epidérmico como rasopatías expresadas en forma de mosaicismo cutáneo^{8,9}.

En nuestro caso, el estudio genético a partir de una muestra de nevus epidérmico ha detectado una mutación en el gen BRAF Glu586Lys (exón 15). Ha sido completado el estudio genético a partir de una muestra de piel sana y de nevus melanocítico, sin hallar ninguna alteración; circunstancia que confiere más valor a la hipótesis de que la mutación descrita en el nevus epidérmico no representaría un hallazgo casual. A pesar de que esta alteración no ha sido descrita con relación al nevus epidérmico⁹, se ha demostrado en modelos experimentales *in vitro* la patogenicidad de la mutación

en el gen BRAF Glu586Lys¹⁰. La sustitución de glutamato por lisina en la posición 586 de la cadena de aminoácidos provocaría una alteración estructural proteica, que implicaría un aumento en la actividad de la proteína BRAF¹⁰. Recordamos que la vía RAS-MAPK participa en procesos de diferenciación, crecimiento y muerte celular. Está involucrada hasta en un 20-30% de los cánceres somáticos, y la mayoría de mutaciones provocan una hiperactividad de la vía¹¹, como en nuestro caso.

En conclusión, describimos un caso atípico de facomatosis pigmentoqueratótica que presenta sobre el nevus epidérmico brotes de lesiones inflamatorias con una distribución peculiar, y que asocia así mismo la aparición

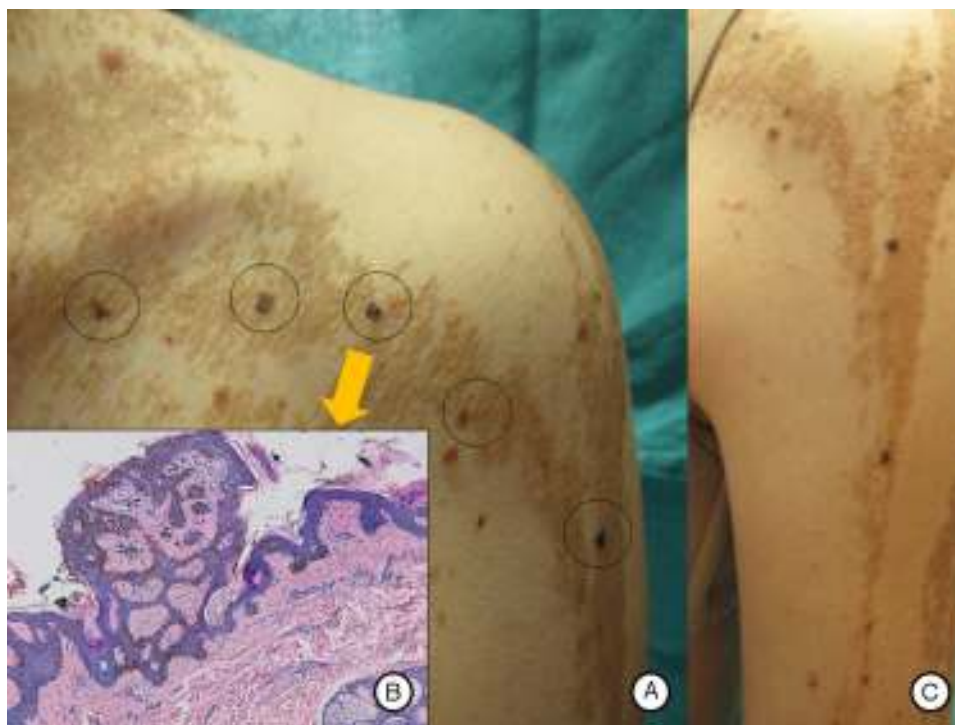


Figura 3 A y B) Lesiones maculosas pigmentadas sobre el nevus epidérmico en tronco y extremidad superior izquierda con distribución lineal. C) La biopsia de una mácula pigmentada en tronco muestra junto con la arquitectura del nevus epidérmico una hiperplasia de los melanocitos en la unión dermoepidérmica tratándose de un nevus melanocítico lentiginoso de unión sin atipia citológica (H&E $\times 10$).

progresiva de nevus melanocíticos con una distribución siguiendo las líneas de Blaschko. El estudio genético ha puesto de manifiesto una mutación en el gen BRAF no descrita previamente en la literatura con relación al nevus epidérmico, por tanto, se trataría de una rasopatía expresada en mosaicismo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Sugarman JL. Epidermal nevus syndromes. *Semin Cutan Med Surg.* 2007;26:221–30.
2. Happle R. The group of epidermal nevus syndromes Part I. Well defined phenotypes. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:1–22, quiz 23–24.
3. Fan YM, Liu Z, Zhu CY, Li W, Li SF. An atypical variant of phacomatosis pigmentokeratotic: Verrucous epidermal nevus, speckled lentiginous nevus, and Spitz nevus associated with scoliosis. *Int J Dermatol.* 2014;53:619–21.
4. Baroni A, Staibano S, Russo T, Piccolo V, Satriano RA, Voza A, et al. Verrucous epidermal naevus and naevus spilus associated with lower limb asymmetry and right bundle-branch block: A case of phacomatosis pigmentokeratotic? *Clin Exp Dermatol.* 2012;37:74–5.
5. Happle R. The group of epidermal nevus syndromes Part II. Less well defined phenotypes. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:25–30.
6. Morag C, Metzker A. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus: Report of seven new cases and review of literature. *Pediatric Dermatology.* 1985;3:15–8.
7. Agarwal US, Besarwal RK, Gupta R, Agarwal P. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus with psoriasiform histology. *Indian J Dermatol.* 2014;59:211.
8. Groesser L, Herschberger E, Sagraera A, Shwayder T, Flux K, Ehmann L, et al. Phacomatosis pigmentokeratotic is caused by a postzygotic HRAS mutation in a multipotent progenitor cell. *J Invest Dermatol.* 2013;133:1998–2003.
9. Luo S, Tsao H. Epidermal, sebaceous, and melanocytic nevoid proliferations are spectrums of mosaic RASopathies. *J Invest Dermatol.* 2014;134:2493–6.
10. Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, Lee S, Niculescu-Duvaz D, Good VM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell.* 2004;116:855–67.
11. Hernández-Martín A, Torrelo A. Rasopatías: trastornos del desarrollo con predisposición al cáncer y manifestaciones cutáneas. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:402–16.

D. Ayala*, M.D. Ramón, J.M. Martín y E. Jordá

Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dayalca83@hotmail.com (D. Ayala).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2015.07.017>