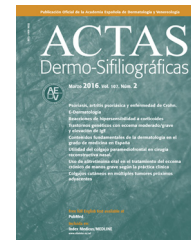




# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## REVISIÓN

# Nevus epidérmicos y síndromes relacionados. Parte 2: Nevus derivados de estructuras anexiales



J. Garcias-Ladaria<sup>a,\*</sup>, M. Cuadrado Rosón<sup>b</sup> y M. Pascual-López<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Dermatología, Hospital de Manacor, Manacor, Islas Baleares, España

<sup>b</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Manacor, Manacor, Islas Baleares, España

Recibido el 29 de enero de 2018; aceptado el 23 de mayo de 2018

Disponible en Internet el 2 de julio de 2018

### PALABRAS CLAVE

Nevus sebáceo;  
Genes RAS;  
Rasopatía;  
Síndrome de Schimmelpenning;  
Nevus foliculares;  
Siringocistoadenoma papilífero;  
Nevus ostial anexial poroqueratósico;  
Nevus de Becker

### KEYWORDS

Sebaceous nevus;  
RAS genes;  
RASopathy;  
Schimmelpenning syndrome;  
Follicular nevus;  
Syringocystadenoma papilliferum;  
Poroqueratotic adnexal ostial nevus;  
Becker nevus

**Resumen** Los nevus epidérmicos son hamartomas originados en la epidermis y/o en las estructuras anexiales de la piel que se han clasificado clásicamente partiendo de la morfología. En los últimos años se han descrito variantes nuevas y se han producido avances en el campo de la genética que han permitido caracterizar mejor estas lesiones y comprender su relación con algunas de las manifestaciones extracutáneas a las que se han asociado. En esta segunda parte revisaremos los nevus derivados de estructuras anexiales de la piel y los síndromes que se asocian.

© 2018 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Epidermal Nevi and Related Syndromes — Part 2: Nevi Derived from Adnexal Structures

**Abstract** Epidermal nevi are hamartomatous lesions derived from the epidermis and/or adnexal structures of the skin; they have traditionally been classified according to their morphology. New variants have been described in recent years and advances in genetics have contributed to better characterization of these lesions and an improved understanding of their relationship with certain extracutaneous manifestations. In the second part of this review article, we will look at nevi derived from the adnexal structures of the skin and associated syndromes.

© 2018 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jgarcila@gmail.com](mailto:jgarcila@gmail.com) (J. Garcias-Ladaria).

## Introducción

En esta segunda parte revisaremos los hamartomas derivados de las glándulas sebáceas, el folículo piloso y las glándulas sudoríparas apocrinas y ecrinas. Por último, haremos referencia al nevus de Becker. La [tabla 1](#) resume los síndromes asociados a los nevus anexiales mejor caracterizados hasta la fecha.

## Nevus sebáceos

Se trata de lesiones organoides que contienen componentes epidérmicos, foliculares, sebáceos, apocrinos y ecrinos. Tienen una prevalencia del 0,3%. Existen algunas formas familiares<sup>1,2</sup>. Se producen a consecuencia de mutaciones somáticas poszigóticas en *HRAS* (95%) y *KRAS* (5%)<sup>3,4</sup>. Mutaciones en *NRAS* se han descrito más recientemente en un caso de nevus sebáceo con manifestaciones extracutáneas<sup>5</sup>. Algunos autores se refieren al grupo de las «rasopatías en mosaico», en el que incluyen los nevus sebáceos, y también algunos nevus queratinocíticos, nevus melanocíticos y formas sindrómicas asociadas<sup>6,7</sup>.

Más de la mitad de las lesiones se encuentran en el cuero cabelludo, un tercio se desarrollan en la cara, rara vez se ven en el cuello y excepcionalmente en el tronco o en las extremidades<sup>8,9</sup>. Se trata de lesiones congénitas en la mayoría de los casos, aunque pueden aparecer en los primeros años de vida. Siguen característicamente las líneas de Blaschko, adoptando una forma ovalada o en coma. El aspecto clínico varía con la edad, probablemente por un número aumentado de receptores de andrógenos en todos sus componentes, que se ven estimulados durante la pubertad<sup>10</sup>. En niños, se manifiesta como una placa alopecica de superficie lisa, coloración amarillento-anaranjada y se puede confundir con una aplasia cutis o bien una cicatriz. A partir de la adolescencia adquiere un aspecto más verrugoso y un color más amarillento ([fig. 1](#)).

Lógicamente, los cambios histológicos también varían con la edad del paciente<sup>8,9</sup>. En la edad pediátrica se suele observar una leve acantosis epidérmica y la presencia de pequeños folículos pilosos mal formados. A partir de la pubertad, la acantosis se hace más evidente y aumentan en número y en tamaño las glándulas sebáceas, que se encuentran más arriba en la dermis reticular o incluso papilar ([fig. 2](#)). La disgenesia folicular se mantiene en la edad adulta. Generalmente, la presencia de pelos terminales bien formados marca los límites de la lesión.

Un cambio epidérmico que se observa con cierta frecuencia en las lesiones en adultos es la inducción folicular. Se trata de un fenómeno reactivo que se puede ver en múltiples procesos y que se cree que se debe a la influencia del estroma sobre el epitelio<sup>11</sup>. Los cambios van desde la proliferación de células basaloides con empalizada periférica que hay que diferenciar de un carcinoma basocelular superficial ([fig. 3](#)), hasta bulbos foliculares en fase anagen con papilas foliculares visibles en su porción inferior.

La prevalencia de tumores secundarios, la mayoría benignos, oscila entre el 2 y el 39%<sup>9</sup>. En las series más largas predominan el tricoblastoma y el siringocistoadenoma papilífero ([fig. 4](#))<sup>8,9,12-15</sup>. Otros tumores benignos que se han descrito son el tricolemoma, tumores sebáceos, apocrinos



**Figura 1** Nevus sebáceo lineal en una paciente de 20 años. Obsérvese el aspecto papilomatoso y el color amarillento.

y ecrinos. También se han asociado leiomiomas<sup>16</sup> y nevus melanocíticos<sup>17</sup>. Con frecuencia se desarrolla más de un tumor en el mismo nevus, como puede verse en la paciente de la [figura 4](#)<sup>18,19</sup>.

El carcinoma basocelular es el cáncer más frecuentemente asociado ([fig. 5](#)). Se han descrito casos aislados de carcinoma apocrino, carcinoma tricolemoma, carcinoma sebáceo, carcinoma anexial microquístico, porocarcinoma y carcinoma escamoso. También se ha descrito un caso de leiomiomasarcoma<sup>20</sup> y otro de melanoma<sup>21</sup> asociados. La frecuente confusión entre el tricoblastoma y el carcinoma basocelular ha llevado a una magnificación del potencial de desarrollo de malignidad en el nevus sebáceo en el pasado<sup>22</sup>. En las series de los últimos años la incidencia de carcinoma basocelular es menor del 1%<sup>12-15,23</sup>, de ahí que muchos autores aboguen por la vigilancia frente a la exéresis profiláctica en la mayoría de los casos<sup>23,24</sup>.

## Variantes morfológicas del nevus sebáceo

*Nevus sebáceo papilomatoso pedunculado.* Consiste en placas de aspecto tumoral, superficie papilomatosa, color eritemato-amarillento, que presentan desde el nacimiento un aspecto tumoral. En los 7 casos descritos<sup>25-27</sup>, todas las lesiones se localizaban en cabeza, cuello y tronco superior. Ningún paciente presentó manifestaciones extracutáneas. Se han descrito mutaciones en el gen *FGFR2* en dos fetos que presentaban lesiones similares al nevus sebáceo papilomatoso pedunculado, aunque se ha puesto en duda el diagnóstico clínico e histológico<sup>28,29</sup>. En el caso de que se confirmara este hallazgo, se trataría de una llamativa

**Tabla 1** Algunos de los síndromes asociados a nevus derivados de estructuras anexiales (organoides) mejor caracterizados

Síndrome	Tipo de nevus	Otras manifestaciones	Gen afecto (herencia)	Referencia
Síndrome de Schimmelpenning	Nevus sebáceo (posiblemente también queratinocítico)	Retraso mental, epilepsia, osteopenia, cifoescoliosis, talla baja, alteraciones de los dedos de los pies y/o las manos, lipodermoide del párpado, coloboma y otras alteraciones	<i>HRAS</i> , <i>KRAS</i> y <i>NRAS</i> (esporádica)	3-5, 32, 34
Facomatosis pigmentoqueratósica	Nevus sebáceo y nevus <i>spilus</i>	Retraso mental, epilepsia, hemiparesia, alteraciones locales asociadas al nevus <i>spilus</i> : hiperhidrosis, disestesia, debilidad muscular y neuropatía sensitiva o motora	<i>HRAS</i> (esporádica)	35, 36
Síndrome cutáneo-esquelético con hipofosfatemia	Nevus queratinocítico y nevus sebáceo	Hipofosfatemia, displasia ósea y osteomalacia, manifestaciones cerebrales, cardíacas y oftalmológicas del síndrome del nevus sebáceo o la facomatosis pigmentoqueratósica	<i>HRAS</i> , <i>NRAS</i> (esporádica)	37, 41, 42
Didimosis aplasticosebácea y síndrome SCALP <sup>a</sup>	Nevus sebáceo, aplasia cutis	Dermoide del limbo corneal, un nevus melanocítico congénito grande o gigante y alteraciones neurológicas similares al síndrome de Schimmelpenning	Se desconoce (esporádica)	46-48
Síndrome del nevus comedónico	Nevus comedónico	Catarata ipsilateral, microcefalia, retraso mental, epilepsia, alteraciones vertebrales, sindactilia, clinodactilia, polidactilia y oligodontia	Posiblemente <i>FGFR2</i> como formas en mosaico del síndrome de Apert en algunos casos (esporádica)	56, 61
Síndrome del nevus de Becker	Nevus de Becker	Hipoplasia mamaria ipsilateral, hipoplasia de la musculatura subyacente, lipoatrofia y alteraciones esqueléticas	<i>ACTB</i> (esporádica)	98, 99

<sup>a</sup> *Sebaceous nevus, Central nervous system malformations, Aplasia cutis congenita, Limbal dermoid y Pigmented nevus.*

excepción, puesto que todos los nevus sebáceos analizados hasta la fecha presentan mutaciones en genes RAS.

**Nevus sebáceo cerebriforme.** Se trata de una variante morfológica rara de la que existen pocos casos publicados<sup>30,31</sup>. Todos los casos descritos se encuentran en el cuero cabelludo. Las lesiones presentan un aspecto cerebriforme desde el nacimiento, lo que obliga a realizar el diagnóstico diferencial con otras lesiones, como nevus melanocíticos o colagenomas.

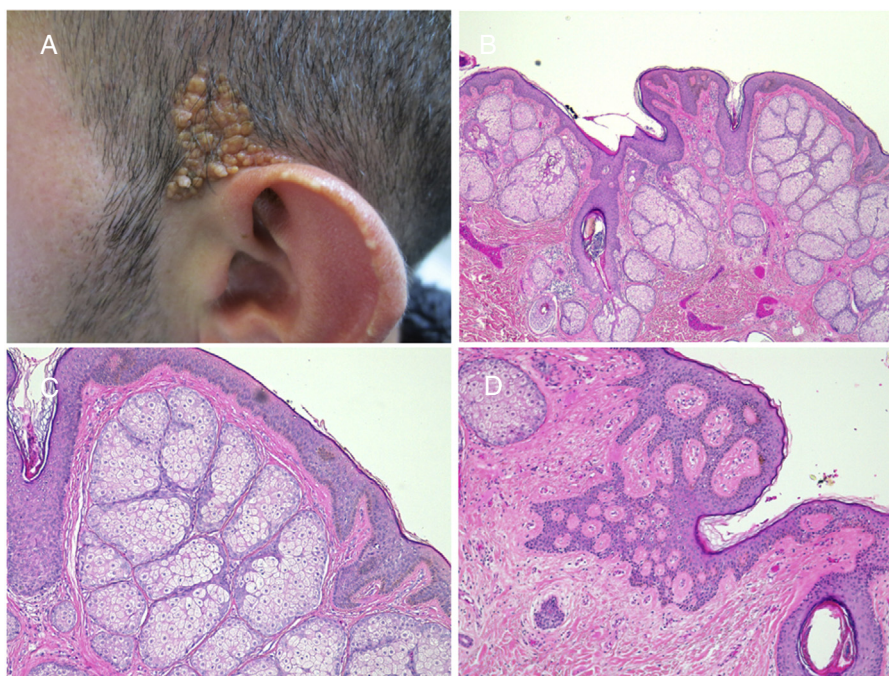
### Síndromes asociados al nevus sebáceo

El *síndrome de Schimmelpenning, síndrome de Schimmelpenning-Feuerstein-Mims o síndrome del nevus sebáceo lineal* (OMIM #163200) asocia alteraciones neurológicas, oculares y óseas (tabla 2). En una serie de 196 pacientes con nevus sebáceo, 14 asociaban manifestaciones neurológicas y 4 presentaron además coloboma o coristoma. Lesiones extensas y la localización centrorfacial se correlacionaron con la presencia de alteraciones extracutáneas.

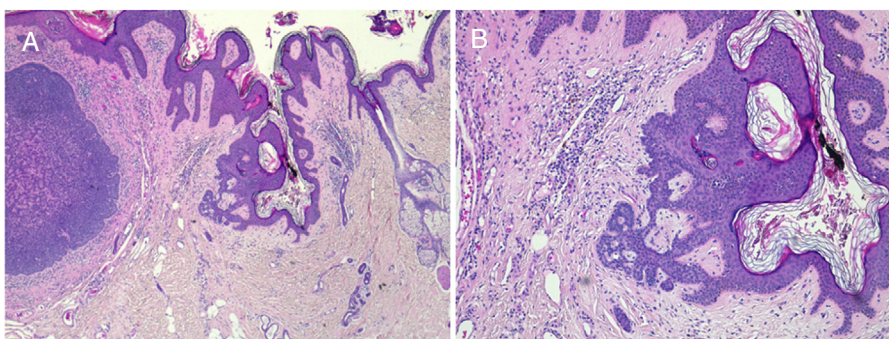
Las manifestaciones neurológicas más frecuentes fueron retraso mental (79%) y epilepsia (57%)<sup>32</sup>. Se han detectado alteraciones en *HRAS*, *KRAS* y *NRAS* en la piel afecta<sup>3-5</sup>. Recientemente se ha descrito el caso de una niña con nevus sebáceos, nevus queratinocíticos, dentición retardada, quiste aracnoideo cerebral y atrofia óptica. En ambos nevus se detectó la misma mutación en *KRAS*<sup>33</sup>. Aparece de forma esporádica y probablemente por mutaciones somáticas poszigóticas letales que sobreviven en forma de mosaico<sup>34</sup>.

La *facomatosis pigmentoqueratósica* es una didimosis, es decir, la presencia concurrente, en una misma región, de dos áreas de tejido mutante, diferentes entre sí y del tejido circundante. También llamada *didimosis spilosebácea*, se caracteriza por la aparición de un nevus sebáceo y un nevus *spilus* en el mismo paciente, asociado con frecuencia a alteraciones óseas y anomalías neurológicas como retraso mental, epilepsia o hemiparesia. Además, se pueden observar manifestaciones locales asociadas al nevus *spilus*, como hiperhidrosis, disestesia, debilidad muscular y neuropatía sensitiva o motora. Así como el nevus sebáceo sigue las líneas de Blaschko, el componente melanocítico sigue un





**Figura 2** Nevus sebáceo en región temporal izquierda de un paciente joven. A) Imagen clínica. B) (HE, 4×): imagen histológica que muestra la presencia de acantosis epidérmica y múltiples glándulas sebáceas de gran tamaño que se encuentran anormalmente altas en la dermis reticular. C) (HE, 10×): detalle de las glándulas sebáceas. D) (HE, 10×): la acantosis adquiere en algunas áreas un aspecto reticulado que recuerda a la queratosis seborreica adenoide.



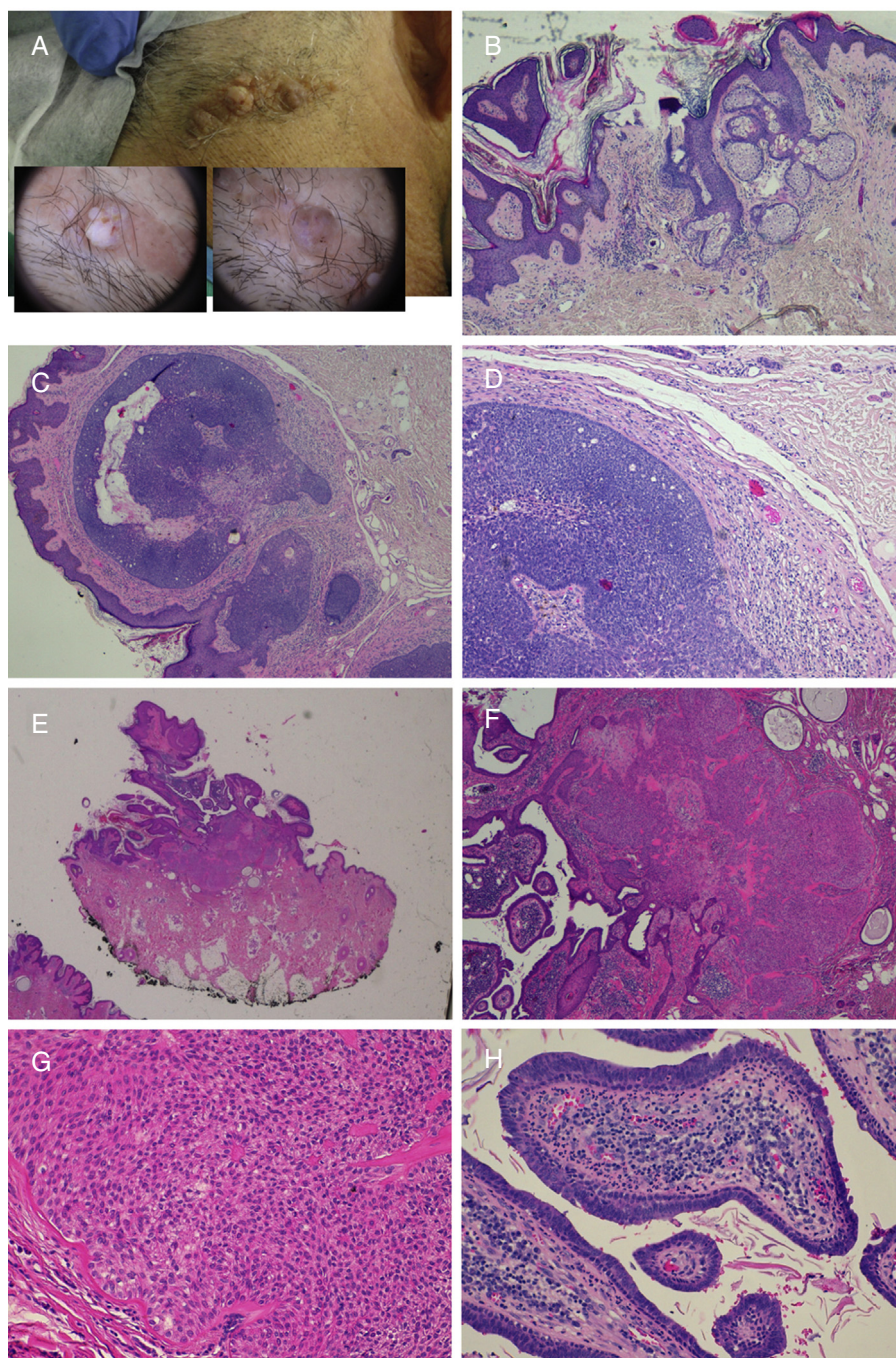
**Figura 3** Tricoblastoma sobre nevus sebáceo. A) (HE 4×): imagen panorámica. B) (HE, 10×): en la periferia de la lesión tumoral se puede observar la presencia de cordones epiteliales que parten de la epidermis, con empalizada basal, hallazgos sugestivos de inducción folicular.

**Tabla 2** Alteraciones extracutáneas descritas en el síndrome de Schimmelpenning

Alteraciones neurológicas	Alteraciones oculares	Alteraciones óseas	Otras alteraciones
Retraso mental	Coristomas	Alteraciones craneales	Talla baja
Epilepsia	Colobomas	Hipoplasia de huesos	Crecimiento asimétrico
Hemiatrofia	Lipodermoides	pélvicos y huesos largos	Malformación dental
Hemimegalencefalia	conjuntivales	Formación incompleta	Coartación de aorta
Malformación de la circunvolución	Estrabismo	de vértebras	Riñón en herradura
Alteraciones de la fosa posterior	Opacidad corneal	Cifoescoliosis	
Malformaciones vasculares	Macroftalmia	Quistes óseos	
intracraneales	Alteraciones retinianas y	Raquitismo	
	del nervio óptico	hipofosfatémico	

Fuente: Serpas de Lopez y Hernandez-Perez<sup>16</sup> y Santibanez-Gallerani et al.<sup>16,23</sup>.





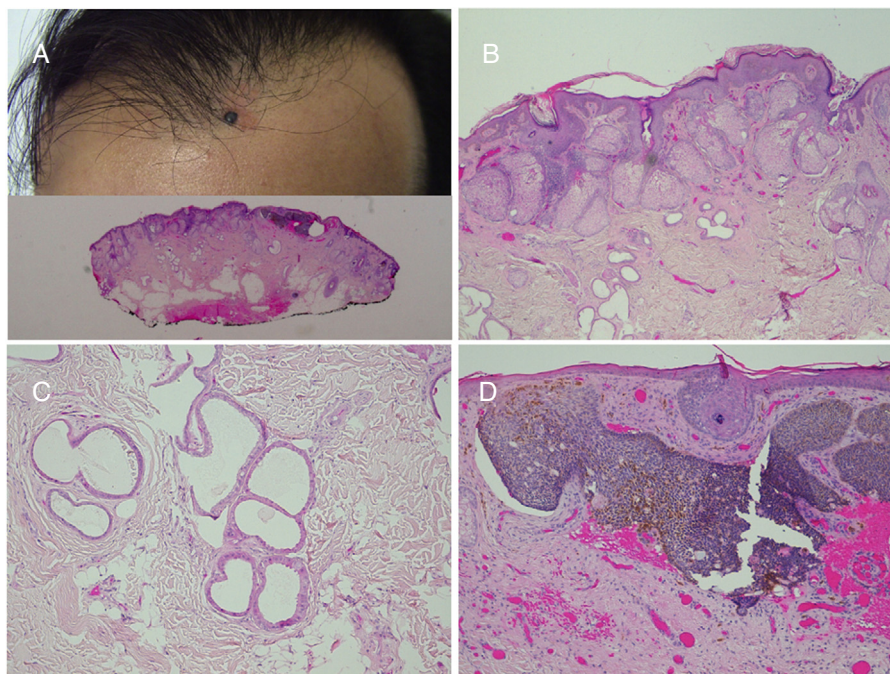
**Figura 4** Nevus sebáceo que asocia un tricoblastoma, un siringocistoadenoma papilífero y un triquilemoma. A) Imagen clínica y dermatoscópica del hamartoma y las lesiones asociadas. B (HE, 4×): imagen histológica del nevus sebáceo, correspondiente a la parte más aplanada de la lesión. C (HE, 4×): imagen histológica de un tricoblastoma, que corresponde a la zona papular más oscura. D (HE, 10×): detalle del tricoblastoma. E (HE, 2×): imagen histológica panorámica correspondiente a la pápula menos pigmentada, que fue diagnosticada de un triquilemoma bajo un siringocistoadenoma papilífero. F (HE, 4×): detalle del triquilemoma. G (HE, 10×): detalle de triquilemoma a mayor aumento. H (HE, 10×): detalle del siringocistoadenoma papilífero.

patrón en tablero de ajedrez, más típico de los hamartomas que provienen de esta línea celular<sup>35</sup>. En el año 2013, Groesser et al.<sup>36</sup> establecieron que ambos hamartomas cutáneos albergan la misma mutación en *HRAS*, por lo que no se puede decir que sean una verdadera didimosis.

En el *síndrome cutáneo-esquelético con hipofosfatemia* los pacientes presentan hipofosfatemia, displasia

óssea y osteomalacia (descrita en ocasiones como raquitismo), junto a manifestaciones cerebrales, cardíacas y oftalmológicas<sup>37-40</sup>. Recientemente se ha demostrado que las manifestaciones clínicas se deben a mutaciones en *HRAS* y *NRAS* que se encuentran tanto en el hueso como en las lesiones cutáneas (mosaico somático multilínea)<sup>37,41,42</sup>. Las manifestaciones óseas y la hipofosfatemia se atribuyen a un





**Figura 5** Carcinoma de células nasales sobre nevus sebáceo. A) Imagen clínica y visión histológica panorámica (HE, 2×). B (HE, 4×): imagen histológica que muestra la hiperplasia de las glándulas sebáceas y apocrinas. C (HE, 10×): detalle de la secreción por decapitación característica de las glándulas apocrinas. D (HE, 10×): detalle del carcinoma basocelular.

aumento de factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23), una proteína sintetizada por los osteocitos en condiciones normales, que induce la excreción renal de fosfato. Se desconoce la causa de este aumento en los niveles de FGF23. Se han publicado casos de mejoría en los niveles de fosfato en sangre tras la exéresis de los nevos<sup>40,43,44</sup>, pero estos hallazgos no son constantes y en general no se recomienda la exéresis de las lesiones cutáneas con este objetivo<sup>37</sup>.

La *didimosis aplasticosebácea* consiste en la coexistencia de aplasia cutis y un nevus sebáceo. Algunos pacientes descritos presentaban además manifestaciones oculares características del síndrome de Schimmelpenning<sup>45-47</sup>. El *síndrome SCALP* (acrónimo de *Sebaceous nevus*, *Central nervous system malformations*, *Aplasia cutis congenita*, *Limbal dermoid* y *Pigmented nevus*) fue acuñado en 2008 para describir tres pacientes con didimosis aplasticosebácea que presentaban además tumor dermoide límbico, un nevus melanocítico congénito grande o gigante y alteraciones neurológicas<sup>47</sup>. Desde entonces se ha descrito un cuarto caso adicional<sup>48</sup>.

## Nevus foliculares

### Nevus del folículo piloso (hamartoma vellosa congénito)

Se presenta al nacer o en los primeros años de vida como una pápula, placa o nódulo, del color de la piel, localizado en la cara<sup>49</sup>. Se han descrito casos con lesiones múltiples siguiendo las líneas de Blaschko<sup>50,51</sup>. Histológicamente se caracteriza por la proliferación de folículos vellosos de pequeño tamaño en la dermis alta, con engrosamiento

fibroso perifolicular, rodeados de un estroma altamente celular. En ocasiones se pueden acompañar de glándulas sebáceas, ecrinas o fibras musculares. Se han descrito de forma anecdótica asociaciones con alopecia ipsilateral, angiomas leptomenígeas y displasia frontonasal<sup>52,53</sup>.

### Nevus comedónico y nevus de Munro

Se trata de una placa lineal con múltiples orificios foliculares dilatados siguiendo las líneas de Blaschko. Tiene una prevalencia de 1/45.000 a 1/100.000<sup>54</sup>. Suele aparecer al nacimiento y localizarse, por orden de frecuencia, en la cara, el cuello, el miembro superior y el tronco, incluyendo genitales. El «nevus del poro dilatado» sería una variante<sup>55</sup>. Algunos textos distinguen una forma no piogénica y otra caracterizada por la formación de quistes, pápulas, pústulas y abscesos, que se ha llamado nevus de Munro. Algunas formas piogénicas se producen por mutaciones en mosaico en el gen *FGFR2*<sup>56,57</sup>. Este gen es el causante del síndrome de Apert (OMIM #101200), una enfermedad autosómica dominante caracterizada por craneosinostosis, sindactilia, hidrocefalia, retraso mental, hiperhidrosis y formas graves de acné en la cara y tronco. Recientemente se han descrito asimismo mutaciones en mosaico en el gen *NEK9* en el nevus comedónico<sup>58</sup>. No está claro si las mutaciones en estos dos genes producen fenotipos diferentes.

El estudio histológico de la lesión muestra una epidermis acantótica con la presencia de invaginaciones que contienen lamelas de queratina concéntrica y que se corresponden con ostia foliculares, como se demuestra por la presencia de rudimentos de folículos, así como de pequeñas glándulas sebáceas y en ocasiones músculo erector. En algunas lesiones veremos la presencia de inflamación y cambios cicatriciales.

El desarrollo de tumores como carcinoma basocelular y queratoacantoma se ha descrito en algún caso aislado<sup>59,60</sup>. El síndrome del nevus comedónico asocia catarata ipsilateral, microcefalia, retraso mental, epilepsia, disgenesia del cuerpo calloso, alteraciones vertebrales como escoliosis, vértebras fusionadas, espina bífida, sindactilia, clinodactilia, polidactilia y oligodontia<sup>61</sup>, manifestaciones que ciertamente remedan a las del síndrome de Apert.

### Hamartoma folicular basaloide

El hamartoma folicular basaloide es una lesión infrecuente. Clínicamente se manifiesta como pequeñas pápulas o placas del color de la piel. Es característica la alopecia en las zonas afectas. Se han descrito cinco variantes. En tres de ellas se producen lesiones generalizadas; una adquirida, asociada a enfermedades autoinmunes<sup>62-64</sup>, otra hereditaria asociada a otras lesiones cutáneas y manifestaciones extracutáneas<sup>65-68</sup>, y otra forma hereditaria sin ninguna asociación<sup>69</sup>. De las localizadas, existe una forma solitaria en forma de placa alopécica<sup>70</sup>, y otra forma lineal con una distribución blaschkoide. Muy recientemente se ha publicado una revisión de esta última variante<sup>71</sup>, en la que se describen tres pacientes que desarrollaron carcinoma basocelular en el hamartoma y un tricoblastoma. En relación con esta forma lineal, el síndrome de Happle-Tinschert se caracteriza por hamartomas foliculares basaloideos distribuidos de forma segmentaria, junto a alteraciones óseas, dentales y cerebrales ipsilaterales<sup>72</sup>.

Los hallazgos histopatológicos son independientes de la variante clínica. Los folículos afectados se ven reemplazados por cordones epiteliales de dos o tres hileras de espesor que emergen radicalmente del eje folicular en forma de candelabro invertido. En algunas áreas se observan pequeños quistes infundibulares. El estroma es escaso y consiste en algunas fibras de colágeno entre algunos fibrocitos rodeando los cordones de células basaloideas. Hay que hacer el diagnóstico diferencial con el tricoepitelioma y con el carcinoma basocelular infundíbulo-quístico.

Se desconoce la alteración molecular que puede provocar la aparición de estos hamartomas y las manifestaciones extracutáneas asociadas. Se ha demostrado que la expresión de *PTCH1* está aumentada en el hamartoma folicular basaloide, pero es menor que en el carcinoma basocelular<sup>73</sup>.

### Nevus de quistes tricolémicos

Los quistes tricolémicos se presentan como nódulos en el cuero cabelludo, suelen ser múltiples y asocian antecedentes familiares. Histológicamente se caracteriza por una formación quística cuya pared está compuesta por varias capas de células y carece de capa granulosa. A diferencia del quiste infundibular, no se suele observar conexión con la superficie. Las células de la hilera periférica tienen un aspecto basaloide y se recubren de células que se van queratinizando y tornando más eosinófilas hacia la luz del quiste, dando lugar a una queratina compacta, ortoqueratósica, que contiene en ocasiones áreas de calcificación y cristales de colesterol.

Se ha descrito la aparición de quistes tricolémicos con una distribución blaschkoide, lo que se ha llamado

nevus de quistes tricolémicos<sup>74</sup>, nevus comedónico con quistes tricolémicos<sup>75</sup> y nevus epidérmico con quistes tricolémicos<sup>76</sup>. También se ha descrito en asociación con un nevus sebáceo<sup>77</sup>. El síndrome tricolémocístico se ha descrito en una paciente de 31 años con placas lineales con múltiples quistes tricolémicos generalizadas, hiperqueratosis filiformes, comedones, osteomalacia grave y múltiples fracturas desde los 17 años de edad<sup>74</sup>.

### Nevus apocrinos

#### Nevus apocrino (hiperplasia glandular apocrina hamartomatosa)

Se trata de lesiones nodulares o pediculadas cuya localización más frecuente es la axila. También se han descrito en la cara, el cuero cabelludo, el tórax o la región inguinal. La mayoría de las lesiones se diagnostican en adultos. En los casos pediátricos, las lesiones aumentaron de tamaño en la pubertad<sup>78</sup>.

Histológicamente veremos glándulas apocrinas maduras y estructuras ductales imbuidas en un estroma fibroso que se extienden desde la dermis superior hasta el tejido subcutáneo. Las luces glandulares están revestidas por un epitelio de células cuboidales o columnares rodeadas de una capa de células mioepiteliales. Las células secretoras muestran la característica secreción por decapitación. Se han descrito casos de transformación maligna<sup>79,80</sup>.

### Siringocistadenoma papilífero

Se trata de una lesión nodular solitaria o bien de un grupo de pápulas o nódulos alineados siguiendo un trayecto blaschkoide. Se localiza preferentemente en la cabeza, aunque también puede encontrarse en la cara, el cuello, el tronco y las extremidades. En la mitad de los casos está presente al nacer y en un 15-30% se diagnostica antes de la adolescencia. En la pubertad o en el embarazo la lesión crece y la superficie se torna papilomatosa. El aspecto histológico es característico. A pequeño aumento se pueden ver invaginaciones con proyecciones papilares que conectan con la superficie de la epidermis mediante epitelio infundibular. La epidermis que recubre la parte más superficial puede verse acantótica, incluso con paraqueratosis. El epitelio que rodea las cavidades quísticas está formado de dos capas: células columnares que se orientan hacia la luz, en la que a veces podemos ver secreción por decapitación, y células basales cuboidales en contacto con un estroma rico en células plasmáticas.

Además del nevus sebáceo, se ha descrito en asociación con otros nevus o tumores benignos apocrinos. Respecto a su patogenia, hace unos años se encontraron delecciones del gen *PTCH* y *p16*<sup>81</sup>. Más recientemente se ha descrito la mutación V600E del gen *BRAF* en la mitad de los siringocistoadenomas papilíferos esporádicos<sup>82,83</sup>. Se ha descrito recientemente el caso de un niño con un astrocitoma anaplásico congénito, un siringocistoadenoma papilífero lineal y alteraciones oculares en el que se detectó la mutación tanto en el tumor como en la lesión cutánea, no detectándose en sangre periférica ni

en la piel no lesional. En este caso, el paciente se benefició del tratamiento con vemurafenib<sup>84</sup>.

## Nevus ecritos

### Nevus ecrico

Se han descrito como lesiones nodulares, en placa o siguiendo una distribución lineal. Es característica la hiperhidrosis. En algunos casos no se aprecia lesión en la piel y se manifiesta únicamente como una hiperhidrosis localizada<sup>85</sup>. La mitad de las lesiones descritas se localizaban en el antebrazo. Histológicamente, veremos un aumento de las glándulas ecginas en zonas anatómicas donde no deberían ser tan numerosas. Algunos casos presentan una leve acantosis e hiperqueratosis en la epidermis suprayacente<sup>86</sup>. El nevus ecrico mucinoso muestra un estroma rico en mucina como única característica diferencial. En general, el nevus ecrico no se asocia a manifestaciones sistémicas, si bien en un único caso asociaba con otras manifestaciones cutáneas y oftalmológicas<sup>87</sup>.

### Hamartoma angiomaso ecrico

Se trata de una lesión caracterizada por el crecimiento hamartomatoso de elementos ecricos y vasculares intermezclados. Se manifiesta como una lesión nodular o en placa única de coloración azulada, en ocasiones con telangiectasias<sup>88</sup>. Se han descrito casos de aspecto verrugoso, planteando el diagnóstico diferencial de un hemangioma verrugoso<sup>89</sup>. Se localiza frecuentemente en las extremidades de niños y asocia a veces dolor e hiperhidrosis. La mayoría se presentan al nacer o poco después, aunque hasta un tercio de los casos se diagnosticaron en la edad adulta en alguna serie<sup>90</sup>.

Histológicamente veremos una hiperplasia de glándulas ecginas normales o dilatadas, con la presencia de focos de angiomatosis capilar y presencia variable de estructuras foliulares, lipomatosas, mucinosas, apocrinas y/o linfáticas<sup>90</sup>. Muchos autores piensan que se trata de una malformación primariamente vascular<sup>91</sup>. A favor de esta teoría, numerosas lesiones se han descrito acompañando tumores o malformaciones vasculares<sup>89,90</sup>.

### Nevus ostial anexial poroqueratósico

El término nevus ostial anexial poroqueratósico ha sido propuesto para englobar dos entidades que se solapan clínica e histológicamente: el nevus ecrico poroqueratósico y el nevus ecrico y del folículo piloso poroqueratósico<sup>92</sup>. Se trata de pápulas queratósicas o verrucosas en las que se observan pequeñas cavidades que se rellenan con queratina, parecidas a los comedones. Se distribuyen de forma lineal siguiendo las líneas de Blaschko. Se han descrito formas bilaterales e incluso generalizadas. Tienden a la distribución acral, y se pueden afectar las uñas. Solo cuando se trata de lesiones extensas se afectan el tronco, la cabeza y el cuello. Se puede asociar a anhidrosis y alopecia. Histológicamente se observan lamelas cornoides centradas en los acrosiringios o en los infundibulos foliculares, que aparecen

dilatados y sin capa granulosa. La epidermis muestra acantosis, hiperqueratosis y papilomatosis. Se han descrito casos de carcinoma de células escamosas y enfermedad de Bowen asociados<sup>92,93</sup>.

Recientemente se han descrito mutaciones en el gen *GJB2* que codifica para la conexina26 en el nevus ecrico poroqueratósico<sup>94</sup>. Hoy en día se considera que este nevus es una forma en mosaico del síndrome KID (OMIM #148210), una enfermedad autosómica dominante caracterizada por eritroqueratodermia congénita, ictiosis lamelar, hiperqueratosis palmoplantar, hipotricosis, hipohidrosis, infecciones cutáneas de repetición, sordera y alteraciones oculares y musculoesqueléticas. Las lesiones en la piel comparten hallazgos clínicos e histopatológicos con el nevus ecrico poroqueratósico. El caso de niña con síndrome KID cuya madre presentaba nevus ecrico poroqueratósico apoya esta hipótesis<sup>95</sup>.

### Nevus de Becker

Se trata de una mancha color marrón claro, de bordes geográficos, localizada en el tronco o en el hombro, que suele manifestarse en la segunda década de la vida. En los varones, más de la mitad de las lesiones desarrollan pelo grueso y oscuro a partir de la pubertad. Tiene una prevalencia del 0,5%. Se han descrito casos familiares. La creencia de que es más frecuente en varones ha sido desmentida recientemente y se cree que es fruto de una menor visibilidad de la lesión en las mujeres por ser dependiente de andrógenos<sup>96</sup>.

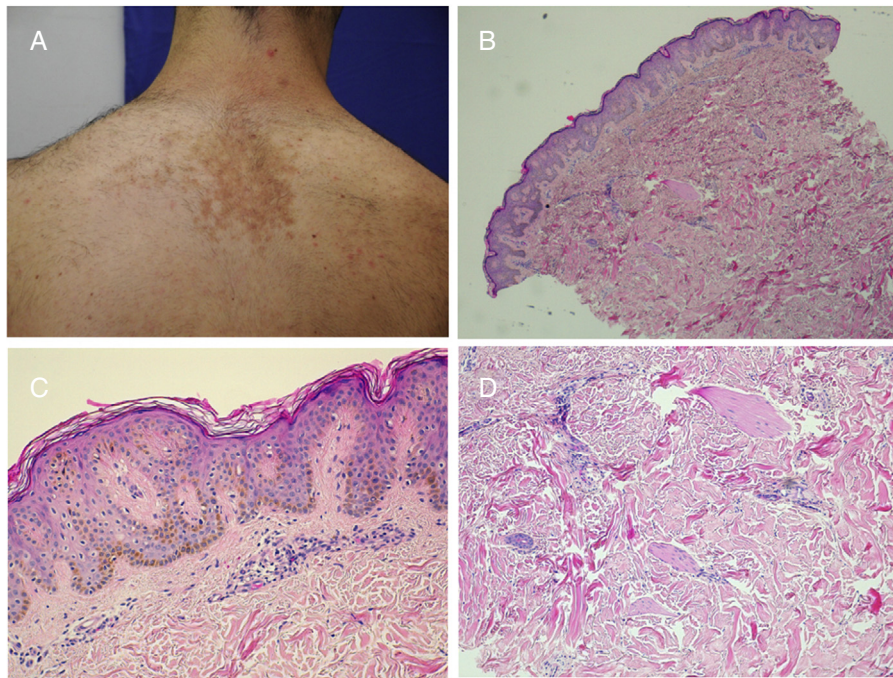
Se trata de un hamartoma organoide incluido en el grupo de los nevus epidérmicos<sup>61</sup> y que presenta muchas características singulares. Se distribuye con un patrón arquetípico en parches o en tablero de ajedrez. Histológicamente se caracteriza por una acantosis con prolongación de las crestas interpapilares, en la que se ha demostrado una hiperplasia melanocítica. En la dermis reticular, además de un incremento en el número de folículos pilosos, se observa con frecuencia un aumento de las fibras de músculo liso que recuerdan al hamartoma de músculo liso, con el que para algunos constituye un espectro de lesiones (fig. 6)<sup>97</sup>. El reciente descubrimiento de mutaciones en el gen *ACTB* —letales si se dan en el cigoto— que se encuentran exclusivamente en las fibras musculares de biopsias de nevus de Becker ha dado lugar a la teoría de que su origen está en una alteración en el linaje mesenquimal<sup>98</sup>.

En menos del 5% de los casos asocia hipoplasia mamaria ipsilateral, hipoplasia de la musculatura subyacente, lipoatrofia y alteraciones esqueléticas como escoliosis, hemivértebra, costillas fusionadas o accesorias, pectus excavatum o carinatum y torsión tibial interna (síndrome del nevus de Becker)<sup>96,99</sup>.

## Conclusión

Los últimos descubrimientos en el campo de la genética están cambiando la clásica concepción morfológica de los nevus epidérmicos. Desde esta perspectiva, puede que en un futuro próximo clasifiquemos a nuestros pacientes con nevus epidérmicos desde un punto de vista genético y podamos proporcionarles mucha más información en relación con la asociación a manifestaciones extracutáneas, desarrollo





**Figura 6** Nevus de Becker. A) Imagen clínica. B (HE, 4×): imagen panorámica que muestra la presencia de acantosis, hiperpigmentación de la basal y la presencia de fibras de músculo liso en la dermis reticular. C (HE, 10×): detalle de los cambios epidérmicos. D (HE, 10×): detalle de la presencia de fibras de músculo liso en la dermis reticular.

secundario de tumores o incluso consejo genético reproductivo.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Agradecimientos

Esta revisión se ha elaborado como trabajo final del I Master Internacional en Dermatopatología y Correlación Clínica, dirigido por los doctores Jesús Cuevas y Pedro Jaén. Agradecemos su interés docente y su ánimo para dar difusión al trabajo.

Agradecemos a la doctora Gabriela Corte, jefa de servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Manacor, por su colaboración en la recolección de casos para ilustrar este trabajo.

### Bibliografía

- Happle R, König A. Familial naevus sebaceus may be explained by paradominant transmission. *Br J Dermatol*. 1999;141:377.
- Hughes SM, Wilkerson AE, Winfield HL, Hiatt KM. Familial nevus sebaceus in dizygotic male twins. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:547-8.
- Groesser L, Herschberger E, Ruetten A, Ruivenkamp C, Lopriore E, Zutt M, et al. Postzygotic HRAS and KRAS mutations cause nevus sebaceus and Schimmelpenning syndrome. *Nat Genet*. 2012;44:783-7.
- Levinsohn JL, Tian LC, Boyden LM, McNiff JM, Narayan D, Loring ES, et al. Whole-exome sequencing reveals somatic mutations in HRAS and KRAS, which cause nevus sebaceus. *J Invest Dermatol*. 2013;133:827-30.
- Kuroda Y, Ohashi I, Enomoto Y, Naruto T, Baba N, Tanaka Y, et al. A postzygotic NRAS mutation in a patient with Schimmelpenning syndrome. *Am J Med Genet A*. 2015;167A:2223-5.
- Luo S, Tsao H. Epidermal, sebaceous, and melanocytic nevoid proliferations are spectrums of mosaic RASopathies. *J Invest Dermatol*. 2014;134:2493.
- Aslam A, Salam A, Griffiths CE, McGrath JA. Naevus sebaceus: A mosaic RASopathy. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39:1-6.
- Jaqueti G, Requena L, Sánchez Yus E. Trichoblastoma is the most common neoplasm developed in nevus sebaceus of Jadassohn: A clinicopathologic study of a series of 155 cases. *Am J Dermatopathol*. 2000;22:108-18.
- Kamyab-Hesari K, Seirafi H, Jahan S, Aghazadeh N, Hejazi P, Azizpour A, et al. Nevus sebaceus: A clinicopathological study of 168 cases and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2016;55:193-200.
- Hamilton KS, Johnson S, Smoller BR. The role of androgen receptors in the clinical course of nevus sebaceus of Jadassohn. *Mod Pathol*. 2001;14:539-42.
- Requena L, Yus ES, Simón P, del Río E. Induction of cutaneous hyperplasias by altered stroma. *Am J Dermatopathol*. 1996;18:248-68.
- Cribier B, Scrivener Y, Grosshans E. Tumors arising in nevus sebaceus: A study of 596 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:263-8.
- Muñoz-Pérez MA, García-Hernández MJ, Ríos JJ, Camacho F. Sebaceous naevi: A clinicopathologic study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16:319-24.
- Rosen H, Schmidt B, Lam HP, Meara JG, Labow BI. Management of nevus sebaceus and the risk of basal cell carcinoma: An 18-year review. *Pediatr Dermatol*. 2009;26:676-81.
- Idriss MH, Elston DM. Secondary neoplasms associated with nevus sebaceus of Jadassohn: A study of 707 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:332-7.

16. Serpas de Lopez RM, Hernandez-Perez E. Jadassohns sebaceous nevus. *J Dermatol Surg Oncol*. 1985;11:68–72.
17. Misago N, Narisawa Y, Nishi T, Kohda H. Association of nevus sebaceus with an unusual type of ‘combined nevus’. *J Cutan Pathol*. 1994;21:76–81.
18. Namiki T, Miura K, Ueno M, Arima Y, Nishizawa A, Yokozeki H. Four different tumors arising in a nevus sebaceus. *Case Rep Dermatol*. 2016;8:75.
19. Liu Y, Valdebran M, Chen J, Elbendary A, Wu F, Xu M. Nevus sebaceous of Jadassohn with eight secondary tumors of follicular, sebaceous, and sweat gland differentiation. *Am J Dermatopathol*. 2016;38:861.
20. Premalata CS, Kumar RV, Malathi M, Shenoy AM, Nanjundappa N. Cutaneous leiomyosarcoma, trichoblastoma, and syringocystadenoma papilliferum arising from nevus sebaceus. *Int J Dermatol*. 2007;46:306–8.
21. Abe S, Yamamoto Y, Uno S, Andou M, Akasaka T, Mihm MC. Malignant melanoma arising in a sebaceous nevus of the scalp. *Br J Plast Surg*. 2003;56:171–3.
22. Kaddu S, Schaeppi H, Kerl H, Soyer HP. Basaloid neoplasms in nevus sebaceus. *J Cutan Pathol*. 2000;27:327–37.
23. Santibanez-Gallerani A, Marshall D, Duarte AM, Melnick SJ, Thaller S. Should nevus sebaceus of Jadassohn in children be excised? A study of 757 cases, and literature review. *J Craniofac Surg*. 2003;14:658–60.
24. Moody MN, Landau JM, Goldberg LH. Nevus sebaceous revisited. *Pediatr Dermatol*. 2012;29:15–23.
25. Correale D, Ringpfeil F, Rogers M. Large, papillomatous, pedunculated nevus sebaceus: A new phenotype. *Pediatr Dermatol*. 2008;25:355–8.
26. Ubol T, Aunhachoke K. Large papillomatous and pedunculated nevus sebaceous. *Case Rep Dermatol*. 2015;7:298–302.
27. Lin HC, Lee JY, Shieh SJ, Hsu CK. Large, papillomatous and pedunculated nevus sebaceus. *J Dermatol*. 2011;38:200–2.
28. Kuentz P, Freitag S, Gonzales M, Dhombres F, St-Onge J, Duffourd Y, et al. Mosaic-activating FGFR2 mutation in two fetuses with papillomatous pedunculated sebaceous naevus. *Br J Dermatol*. 2017;176:204–8.
29. Asch S, Sugarman JL. Fifty-two words for snow: dermatologists naming epidermal naevi. *Br J Dermatol*. 2018;178:296.
30. Ramesh A, Murugusundaram S, Vittel K, Kumar S, Janaki VR, Boopalraj JM. Cerebriform sebaceous nevus. *Int J Dermatol*. 1998;37:220.
31. Lee JD, Kim HS. Cerebriform nevus sebaceous. *N Engl J Med*. 2015;373:262.
32. Davies D, Rogers M. Review of neurological manifestations in 196 patients with sebaceous naevi. *Australas J Dermatol*. 2002;43:20–3.
33. Igawa S, Honma M, Minami-Hori M, Tsuchida E, Iizuka H, Ishida-Yamamoto A. Novel postzygotic KRAS mutation in a Japanese case of epidermal nevus syndrome presenting with two distinct clinical features, keratinocytic epidermal nevi and sebaceous nevi. *J Dermatol*. 2016;43:103–4.
34. Rijntjes-Jacobs EG, Lopriore E, Steggerda SJ, Kant SG, Walther FJ. Discordance for Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome in monozygotic twins supports the concept of a postzygotic mutation. *Am J Med Genet A*. 2010;152A:2816–9.
35. Tadini G, Restano L, González-Pérez R, González-Enseñat A, Vicente-Villa MA, Cambiaghi S, et al. Phacomatosis pigmentokeratocytica: Report of new cases and further delineation of the syndrome. *Arch Dermatol*. 1998;134:333–7.
36. Groesser L, Herschberger E, Sagrera A, Shwayder T, Flux K, Ehmann L, et al. Phacomatosis pigmentokeratocytica is caused by a postzygotic HRAS mutation in a multipotent progenitor cell. *J Invest Dermatol*. 2013;133:1998–2003.
37. Lim YH, Ovejero D, Derrick KM, Yale Center for Mendelian Genomics, Collins MT, Choate KA. Cutaneous skeletal hypophosphatemia syndrome (CSHS) is a multilineage somatic mosaic RASopathy. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:420–7.
38. Sugarman GI, Reed WB. Two unusual neurocutaneous disorders with facial cutaneous signs. *Arch Neurol*. 1969;21:242–7.
39. Olivares JL, Ramos FJ, Carapeto FJ, Bueno M. Epidermal naevus syndrome and hypophosphataemic rickets: Description of a patient with central nervous system anomalies and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 1999;158:103–7.
40. Saraswat A, Dogra S, Bansali A, Kumar B. Phacomatosis pigmentokeratocytica associated with hypophosphataemic vitamin D-resistant rickets: Improvement in phosphate homeostasis after partial laser ablation. *Br J Dermatol*. 2003;148:1074–6.
41. Lim YH, Ovejero D, Sugarman JS, Deklotz CM, Maruri A, Eichenfield LF, et al. Multilineage somatic activating mutations in HRAS and NRAS cause mosaic cutaneous and skeletal lesions, elevated FGF23 and hypophosphatemia. *Hum Mol Genet*. 2014;23:397–407.
42. Avitan-Hersh E, Tatur S, Indelman M, Gepstein V, Shreter R, Hershkovitz D, et al. Postzygotic HRAS mutation causing both keratinocytic epidermal nevus and thymoma and associated with bone dysplasia and hypophosphatemia due to elevated FGF23. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E132–6.
43. Aschberg LC, Solomon LM, Zeis PM, Justice P, Rosenthal IM. Vitamin D-resistant rickets associated with epidermal nevus syndrome: Demonstration of a phosphaturic substance in the dermal lesions. *J Pediatr*. 1977;91:56–60.
44. Ivker R, Resnick SD, Skidmore RA. Hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets, precocious puberty, and the epidermal nevus syndrome. *Arch Dermatol*. 1997;133:1557–61.
45. Happle R, König A. Didymosis aplasticosebacea: Coexistence of aplasia cutis congenita and nevus sebaceus may be explained as a twin spot phenomenon. *Dermatology*. 2001;202:246–8.
46. Demerdjieva Z, Kavaklieva S, Tsankov N. Epidermal nevus syndrome and didymosis aplasticosebacea. *Pediatr Dermatol*. 2007;24:514–6.
47. Lam J, Dohil MA, Eichenfield LF, Cunningham BB. SCALP syndrome: Sebaceous nevus syndrome, CNS malformations, aplasia cutis congenita, limbal dermoid, and pigmented nevus (giant congenital melanocytic nevus) with neurocutaneous melanosis: A distinct syndromic entity. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:884–8.
48. Hsieh CW, Wu YH, Lin SP, Peng CC, Ho CS. Sebaceous nevus syndrome, central nervous system malformations, aplasia cutis congenita, limbal dermoid, and pigmented nevus syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2012;29:365–7.
49. Serra-Guillén C, Traves V, Echeverria B, Martorell A. Nevus del foliculo piloso: aportación de un caso y revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:822–4.
50. Ikeda S, Kawada J, Yaguchi H, Ogawa H. A case of unilateral, systematized linear hair follicle nevi associated with epidermal nevus-like lesions. *Dermatology*. 2003;206:172–4.
51. Germain M, Smith KJ. Hair follicle nevus in a distribution following Blaschko’s lines. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:125–7.
52. Kuwahara H, Lao LM, Kiyohara T, Kumakiri M, Igawa H. Hair follicle nevus occurring in frontonasal dysplasia: An electron microscopic observation. *J Dermatol*. 2001;28:324–8.
53. Okada Y, Hamano K, Iwasaki N, Iijima S, Anno I. Leptomeningeal angiomatosis accompanied by hair follicle nevus. *Childs Nerv Syst*. 1998;14:218–21.
54. Tchernev G, Ananiev J, Semkova K, Dourmishev LA, Schönlebe J, Wollina U. Nevus comedonicus: An updated review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2013;3:33–40.
55. Resnik KS, Kantor GR, Howe NR, Ditre CM. Dilated pore nevus. A histologic variant of nevus comedonicus. *Am J Dermatopathol*. 1993;15:169–71.

56. Munro CS, Wilkie AOM. Epidermal mosaicism producing localized acne: Somatic mutation in FGFR2. *Lancet*. 1998;352:704–5.
57. Kiritsi D, Lorente AI, Happle R, Bernabeu Wittel J, Has C. Blaschko line acne on pre-existent hypomelanosis reflecting a mosaic FGFR2 mutation. *Br J Dermatol*. 2015;172:1125–7.
58. Levinsohn JL, Sugarman JL, Yale Center for Mendelian Genomics, McNiff JM, Antaya R.J., Choate KA. Somatic mutations in NEK9 cause nevus comedonicus. *Am J Hum Genet*. 2016;98:1030–7.
59. Alpsoy E, Durusoy C, Ozbilim G, Karpuzoğlu G, Yilmaz E. Nevus comedonicus syndrome: A case associated with multiple basal cell carcinomas and a rudimentary toe. *Int J Dermatol*. 2005;44:499–501.
60. Zarkik S, Bouhllab J, Methqal A, Afifi Y, Senouci K, Hassam B. Keratoacanthoma arising in nevus comedonicus. *Dermatol Online J*. 2012;18:4.
61. Happle R. The group of epidermal nevus syndromes. Part I: Well defined phenotypes. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:1–22.
62. Weltfriend S, David M, Ginzburg A, Sandbank M. Generalized hair follicle hamartoma: The third case report in association with myasthenia gravis. *Am J Dermatopathol*. 1987;9:428–32.
63. Morton S, Stevens A, Powell RJ. Basaloid follicular hamartoma, total body hair loss and SLE. *Lupus*. 1998;7:207–9.
64. Akasaka T, Kon S, Mihm MC Jr. Multiple basaloid cell hamartoma with alopecia and autoimmune disease (systemic lupus erythematosus). *J Dermatol*. 1996;23:821–4.
65. Mascaró JM Jr, Ferrando J, Bombí JA, Lambruschini N, Mascaró JM. Congenital generalized follicular hamartoma associated with alopecia and cystic fibrosis in three siblings. *Arch Dermatol*. 1995;131:454–8.
66. Wheeler CE Jr, Carroll MA, Groben PA, Briggaman RA, Prose NS, Davis DA. Autosomal dominantly inherited generalized basaloid follicular hamartoma syndrome: Report of a new disease in a North Carolina family. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:189–206.
67. Ricks M, Elston DM, Sartori CR. Multiple basaloid follicular hamartomas associated with acrochordons, seborrheic keratoses and chondrosarcoma. *Br J Dermatol*. 2002;146:1068–70.
68. Gumaste P, Ortiz AE, Patel A, Baron J, Harris R, Barr R. Generalized basaloid follicular hamartoma syndrome: A case report and review of the literature. *Am J Dermatopathol*. 2015;37:e37–40.
69. Girardi M, Federman GL, McNiff JM. Familial multiple basaloid follicular hamartomas: A report of two affected sisters. *Pediatr Dermatol*. 1999;16:281–4.
70. Mauleón C, Valdivielso M, Chavarría E, Hernanz JM, Casado I. Hamartoma folicular basaloide localizado y nevus azul epitelioide de presentación simultánea en una paciente de 44 años. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102:233–5.
71. López Jiménez EC, Grau C, Islas Norris D, Montenegro Dámaso T, Azón A, Borrego Hernando L. Linear unilateral basaloid follicular hamartoma following Blaschko's lines: Two case reports and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2017;34:e196–200.
72. Happle R, Tinschert S. Segmentally arranged basaloid follicular hamartomas with osseous, dental and cerebral anomalies: A distinct syndrome. *Acta Derm Venereol*. 2008;88:382–7.
73. Grachtchouk V, Grachtchouk M, Lowe L, Johnson T, Wei L, Wang A, et al. The magnitude of hedgehog signaling activity defines skin tumor phenotype. *EMBO J*. 2003;22:2741–51.
74. Tantcheva-Poor I, Reinhold K, Krieg T, Happle R. Trichilemmal cyst nevus: A new complex organoid epidermal nevus. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:S72–7.
75. Leppard BJ. Trichilemmal cysts arising in an extensive comedo naevus. *Br J Dermatol*. 1977;96:545–8.
76. Iglesias Zamora ME, Vázquez-Doval FJ. Epidermal naevi associated with trichilemmal cysts and chromosomal mosaicism. *Br J Dermatol*. 1997;137:821–4.
77. Pelivani N, Houriet C, Haneke E. Trichilemmal cyst nevus with a sebaceous nevus component. *Dermatology*. 2010;221:289–91.
78. Cordero SC, Royer MC, Rush WL, Hallman JR, Lupton GP. Pure apocrine nevus: A report of 4 cases. *Am J Dermatopathol*. 2012;34:305–9.
79. Nishikawa Y, Tokusashi Y, Saito Y, Ogawa K, Miyokawa N, Katagiri M. A case of apocrine adenocarcinoma associated with hamartomatous apocrine gland hyperplasia of both axillae. *Am J Sure Pathol*. 1994;18:832–6.
80. Miyamoto T, Hagari Y, Inoue S, Watanabe T, Yoshino T. Axillary apocrine carcinoma with benign apocrine tumors: A case report involving a pathological and immunohistochemical study and review of the literature. *J Clin Pathol*. 2005;58:757–61.
81. Böni R, Xin H, Hohl D, Panizzon R, Burg G. Syringocystadenoma papilliferum: A study of potential tumor suppressor genes. *Am J Dermatopathol*. 2001;23:87–9.
82. Levinsohn JL, Sugarman JL, Bilguvar K, McNiff JM, Choate KA, The Yale Center for Mendelian Genomics. Somatic V600E BRAF mutation in linear and sporadic syringocystadenoma papilliferum. *J Invest Dermatol*. 2015;135:2536–8.
83. Shen AS, Peterhof E, Kind P, Rütten A, Zelger B, Landthaler M, et al. Activating mutations in the RAS/mitogen-activated protein kinase signaling pathway in sporadic trichoblastoma and syringocystadenoma papilliferum. *Hum Pathol*. 2015;46:272–6.
84. Watanabe Y, Shido K, Niihori T, Niizuma H, Katata Y, Iizuka C, et al. Somatic BRAF c.1799T>A p.V600E Mosaicism syndrome characterized by a linear syringocystadenoma papilliferum, anaplastic astrocytoma, and ocular abnormalities. *Am J Med Genet A*. 2016;170A:189–94.
85. Dua J, Grabczynska S. Eccrine nevus affecting the forearm of an 11-year-old girl successfully controlled with topical glycopyrrrolate. *Pediatr Dermatol*. 2014;31:611–2.
86. Zhang Y, Feng Y, Xiao S. Congenital eccrine nevus on the neck. *Dermatol Online J*. 2014;20, 13030/qt4t61s47c.
87. Castori M, Annessi G, Castiglia D, Buffa V, Paradisi A, Cascone P, et al. Systematized organoid epidermal nevus with eccrine differentiation, multiple facial and oral congenital scars, gingival synechiae, and blepharophimosis: A novel epidermal nevus syndrome. *Am J Med Genet A*. 2010;152A:25–31.
88. Larralde M, Bazzolo E, Boggio P, Abad ME, Santos Muñoz A. Eccrine angiomatous hamartoma: Report of five congenital cases. *Pediatr Dermatol*. 2009;26:316–9.
89. Galan A, McNiff JM. Eccrine angiomatous hamartoma with features resembling verrucous hemangioma. *J Cutan Pathol*. 2007;34:68–70.
90. Patterson AT, Kumar MG, Bayliss SJ, Witman PM, Dehner LP, Gru AA. Eccrine angiomatous hamartoma: A clinicopathologic review of 18 cases. *Am J Dermatopathol*. 2016;38:413–7.
91. Requena L. Neoplasias anexas cutáneas. *Aula Médica Ediciones*. 2004.
92. Goddard DS, Rogers M, Frieden IJ, Krol AL, White CR Jr, Jayaraman AG, et al. Widespread porokeratotic adnexal ostial nevus: Clinical features and proposal of a new name unifying porokeratotic eccrine ostial and dermal duct nevus and porokeratotic eccrine and hair follicle nevus. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61, 1060.e1-14.
93. Coras B, Vogt T, Roesch A, Landthaler M, Hohenleutner U. Bowen's disease on porokeratotic eccrine ostial and dermal duct nevus. *Dermatol Surg*. 2007;33:496–9.
94. Easton JA, Donnelly S, Kamps MA, Steijlen PM, Martin PE, Tadini G, et al. Porokeratotic eccrine nevus may be caused by somatic connexin 26 mutations. *J Invest Dermatol*. 2012;132:2184–91.
95. Titeux M, Mendonça V, Décha A, Moreira E, Magina S, Maia A, et al. Keratitis-ichthyosis-deafness syndrome caused by GJB2 maternal mosaicism. *J Invest Dermatol*. 2009;129:776–9.



96. Patrizi A, Medri M, Raone B, Bianchi F, Aprile S, Neri I. Clinical characteristics of Becker's nevus in children: Report of 118 cases from Italy. *Pediatr Dermatol.* 2012;29:571-4.
97. Guarneri C, Lentini M, Cannavò SP, Happle R. A case of hypertrichotic smooth muscle hamartoma: Is it an amelanotic Becker naevus? *Clin Exp Dermatol.* 2015;40:577-9.
98. Cai ED, Sun BK, Chiang A, Rogers A, Bernet L, Cheng B, et al. Postzygotic mutations in the actin gene ACTB causes Becker's nevus and Becker's nevus syndrome. *J Invest Dermatol.* 2016;136:S72.
99. Danarti R, König A, Salhi A, Bittar M, Happle R. Becker's nevus syndrome revisited. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:965-9.