



# ACTAS Derma-Sifiliográficas

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



## REVISIÓN

# Nevus epidérmicos y síndromes relacionados. Parte 1: nevus queratinocíticos



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, Mallorca, Islas Baleares, España

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

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

Disponible en Internet el 6 de julio de 2018

### PALABRAS CLAVE

Nevus epidérmico;  
Nevus  
queratinocítico;  
*Papular Epidermal  
Nevus with Skyline  
basal cell layer*  
(PENS)

**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 primera parte revisaremos los nevus derivados de la epidermis y los síndromes que se han descrito asociados a ellos.

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

### KEYWORDS

Epidermal nevus;  
Keratinocytic nevus;  
*Papular Epidermal  
Nevus with Skyline  
basal cell layer*  
(PENS)

### Epidermal Nevi and Related Syndromes -- Part 1: Keratinocytic Nevi

**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 first part of this review article, we will look at nevi derived specifically from the epidermis and associated syndromes.

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

## Introducción

Un *hamartoma* es una malformación generalmente congénita de aspecto tumoral debida a una mezcla anormal en la distribución o bien en la proporción de elementos tis-

\* Autor para correspondencia.

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

**Tabla 1** Nevus epidérmicos clasificados según criterios morfológicos y genes implicados en su desarrollo

		Gen afecto	Locus	
Nevos queratinocíticos	Nevus queratinocítico común	FGFR3	4p16.3	
		PIK3CA	3q26.32	
		HRAS	11p15.5	
		NRAS	1p13.2	
		KRAS	12p12.1	
		FGFR2	10q26.13	
		Desconocido	Desconocido	
		AKT1	14q32.33	
		PTEN	10q23.31	
		Nevos derivados de estructuras anexiales	Nevus PENS Nevus epidérmico en el síndrome de Proteus Enfermedad de Cowden tipo 2 semestaria (nevus PTEN) Nevus CHILD NEVIL Nevus epidérmico epidermolítico	NSDHL
Desconocido	Desconocido			
Nevos foliculares	Nevus del folículo piloso (hamartoma vellosa congénito) Nevus comedónico, Nevus de Munro Hamartoma folicular basaloide Nevus de quistes tricolémicos		KRT1	12.q13.13
			KRT10	17q21.2
			ATPA2A	12q24.11
			HRAS	11p15.5
			NRAS	1p13.2
			KRAS	12p12.1
			FGFR2*	10q26.13
			Desconocido	Desconocido
Nevos apocrinos	Nevus apocrino Siringocistoadenoma papilífero	NEK9, FGFR2	14q24.3, 10q26.13	
		Desconocido	Desconocido	
Nevos ecrinos	Nevus ecrino Hamartoma angiomatoso ecrino Nevus ostial anexial poroqueratósico	Desconocido	Desconocido	
		Desconocido	Desconocido	
Nevus de Becker		BRAF	7q34	
		Desconocido	Desconocido	
		GJB2	13q12.11	
		ACTB	7p22.1	

CHILD: Congenital Hemidysplasia, Ichthyosiform erythroderma and Limb Defects; NEVIL: nevus epidérmico verrugoso inflamatorio lineal; PENS: Papular Epidermal Nevus with Skyline basal cell layer; PTEN: en este contexto, Papillomatous, Thick, Epidermal, Non-organoid nevus.

\* La asociación de mutaciones del gen FGFR2 a nevus sebáceo ha sido causa de discusión (ver texto).

lares constitutivos maduros. No es una neoplasia porque los tejidos no tienen crecimiento autónomo. Los hamartomas en la piel se han venido llamando *nevus* o *nevos*. Existe cierta confusión respecto a la definición del término «nevus epidérmico». La mayor parte de la literatura actual se refiere al grupo de los nevus epidérmicos agrupando los que derivan de la epidermis y también los de las células epiteliales de los anejos. En cambio algunos textos de dermatopatología definen el nevus epidérmico como el nevus derivado de los queratinocitos (que aquí llamaremos nevus queratinocítico) excluyendo los nevus derivados de estructuras anexiales<sup>1,2</sup>. En este trabajo haremos referencia a los nevus derivados tanto de la epidermis como a los que derivan de las estructuras anexiales, que se revisarán en dos partes. La **tabla 1** resume y clasifica los nevus que se revisarán tanto en la parte 1 (nevus queratinocíticos) como en la parte 2 (nevus derivados de estructuras anexiales) y podrá usarse a modo de índice.

Los nevus epidérmicos muestran con frecuencia *organocidad*. Este concepto, en anatomía patológica, define el crecimiento simultáneo de varios componentes celulares en un mismo hamartoma, fenómeno que se ve con frecuencia en los hamartomas derivados de estructuras anexiales, y no debe confundirse con el concepto, más

frecuentemente usado en medicina, que define un síntoma originado por una alteración orgánica o física (en oposición a una causa psíquica). Algunos textos clasifican los nevus epidérmicos en *organoides* y *no organoides* (en la práctica, queratinocíticos). Las estructuras anexiales, por otra parte, pueden ser el origen de algunas lesiones definidas en algunos textos de dermatopatología como hamartomas<sup>3</sup>, que sin embargo no se consideran «nevus» en la mayoría de los textos de dermatología clínica (por ejemplo, el esteatocistoma, el fibrofoliculoma o el tricofoliculoma) y no las vamos a revisar.

## Bases fisiopatológicas

La aparición de estas lesiones se debe a mutaciones genéticas o bien cambios epigenéticos que cambian la expresión en un clon celular durante el desarrollo embrionario, originado un mosaico, es decir la presencia de dos o más poblaciones celulares genéticamente distintas en el mismo individuo<sup>4</sup>. Se han descrito cuatro mecanismos genéticos que explican la mayoría de los mosaicos en la piel:

1) Mutaciones somáticas en genes autosómicos (dominantes) que son letales cuando se producen en el cigoto

pero que persisten en forma de mosaico. Estas mutaciones afectan solo a un grupo de células, que sobreviven al estar cerca de células normales<sup>5</sup>. La mayoría de los nevus epidérmicos se producen por mutaciones de este tipo en dos vías de señalización implicadas en la supervivencia y la proliferación celular que se encuentran imbricadas: la vía de la fosfatidil inositol 3 kinasa (PI3K) y la vía de las Mitogen-Activated Protein Kinases o MAP-Kinasas<sup>6</sup>.

2) Mutaciones no letales en genes autosómicos que son la causa de enfermedades cutáneas extensas cuando se dan en el cigoto, pero que también se pueden manifestar en forma de mosaico si son el resultado de una mutación poszigótica. Estas pueden producirse en un individuo por lo demás sano, constituyendo una afectación en mosaico exclusiva (mosaicismo tipo 1 de Happle) o bien en un paciente que ya presenta una forma generalizada de la enfermedad, a la que se superpone un área de mayor afectación, que generalmente se debe a una mutación adicional que provoca una pérdida de heterocigosidad (mosaicismo tipo 2).

3) Mutaciones en mosaico o cambios epigenéticos en genes ligados a enfermedades inflamatorias poligénicas.

4) Mosaicismo funcional ligado a la inactivación aleatoria de uno de los cromosomas X en las mujeres o lyonización.

La **tabla 1** enumera los genes cuya mutación se ha implicado en la fisiopatogenia de los nevus epidérmicos. Como se puede ver en la tabla, los recientes descubrimientos en el campo de la genética han demostrado que, de la misma forma que existe solapamiento morfológico en el grupo de los nevus epidérmicos, relacionar el genotipo con el fenotipo resulta más complejo de lo que uno podía imaginar<sup>7</sup>. La aparición de un nevus queratinocítico puede deberse a mutaciones en hasta 6 genes distintos, sin que se haya encontrado una relación con hallazgos morfológicos específicos. Por otro lado, la misma mutación en el mismo gen puede dar lugar a lesiones morfológicamente distintas, como ocurre con las mutaciones en genes RAS, que se han descrito en la fisiopatogenia de nevus queratinocíticos y sebáceos, incluso en un mismo paciente.

Los hamartomas cutáneos siguen un patrón de distribución que depende del tipo de célula que los origina<sup>8,9</sup>. La mayoría de los nevus epidérmicos siguen las *líneas de Blaschko* (patrón arquetípico A y B de Happle), con algunas excepciones. Por otra parte, el tiempo en el que se produce la mutación y se inicia el mosaico determina la localización y el tamaño del nevus. Cuando el mosaico se inicia al final del desarrollo las lesiones son más limitadas, y adoptan lo que se ha llamado *formas*<sup>9</sup>. Una forma oval o triangular es lo más habitual en los nevus epidérmicos. Lesiones

**Tabla 2** Algunos de los síndromes asociados a nevus queratinocíticos mejor caracterizados

Síndrome	Tipo de nevus	Otras manifestaciones	Gen afecto (herencia)	Referencia
Síndrome del nevus epidérmico FGFR3 (García-Happle)	Nevus queratinocítico	Retraso mental, epilepsia	FGFR3 (esporádica)	29,30
Síndrome CLOVES	Nevus queratinocítico	Sobrecrecimiento lipomatoso, vascular, alteraciones esqueléticas	PIK3CA (esporádica)	32
Síndrome PENS	Nevus queratinocítico (nevus PENS)	Retraso mental y psicomotor leves que tienden a mejorar con la edad, acortamiento del tendón de Aquiles, hipospadias, pene curvado	Desconocida (la mayoría, esporádicos, algunos casos familiares con un patrón de herencia paradominante)	46-48
Síndrome de Proteus	Nevus queratinocítico	Hipertrofia de extremidades, macrodactilia, malformaciones vasculares, lipomas, aplasia cutis y nevus de tejido conectivo, enfermedad pulmonar, adenoma de parótida, cistadenoma ovárico y cáncer de mama, de endometrio y testicular	AKT1 (esporádica)	50,51
Enfermedad de Cowden tipo 2 segmentaria	Nevus queratinocítico (nevus PTEN)	Triquilemomas, papilomas orales, fibromas, neuromas mucocutáneos, queratosis acrales, lentiginosis genital, malformaciones y tumores vasculares y lipomas. Cáncer de mama, endometrio, tiroides y colon	PTEN (autosómica dominante)	53,55,56
Síndrome CHILD	Nevus queratinocítico (nevus CHILD)	Aplasia o hipoplasia esquelética ipsilateral, calcificaciones puntiformes en las epífisis de los huesos, defectos ipsilaterales en cerebro, pulmón, corazón o riñón	NSDHL (dominante ligada al X, aunque la mayoría de los casos son esporádicos)	58

CHILD: Congenital Hemidysplasia, Ichthyosiform erythroderma and Limb Defects; CLOVES: Congenital Lipomatous Overgrowth with Vascular, Epidermal and Skeletal anomalies; PENS: Papular Epidermal Nevus with Skyline basal cell layer; PTEN: en este contexto, Papillomatous, Thick, Epidermal, Non-organoid nevus.



**Figura 1** Nevus epidérmico lineal siguiendo las líneas de Blaschko.

más extensas resultan de mosaicos originados más precozmente y se asocian a la afectación extracutánea con mayor frecuencia. El síndrome del nevus epidérmico o síndrome de Solomon fue acuñado para algunos pacientes que asociaban a un nevus epidérmico defectos del sistema nervioso central, los ojos y/o en los huesos<sup>10</sup>. Esta denominación no se adecua a las diferentes entidades que se han ido describiendo en los últimos años, que son genética y clínicamente muy heterogéneas<sup>11-14</sup>. La *tabla 2* resume los síndromes de nevus queratinocíticos más relevantes descritos hasta la fecha.

### Nevus queratinocítico común

Se trata de placas de superficie verrucosa o aterciopelada, color marrón o gris, a menudo siguiendo las líneas de Blaschko (*fig. 1*). Tienen una prevalencia del 0,1 al 0,5%. Las lesiones localizadas en flexuras pueden macerarse y volverse malolientes, mientras que las que se localizan en superficies extensoras adquieren con frecuencia un aspecto seco y agrietado. Algunas lesiones presentan un aspecto francamente papilomatoso (*fig. 2*). Con frecuencia nos referimos a ellas como *nevus verrugoso*. El término *nevus unius lateris* se refiere a un nevus queratinocítico lineal largo, generalmente afectando una extremidad. Son raros en cuero cabelludo y en la frente, donde los nevus sebáceos son mucho más frecuentes. Algunos nevus epidérmicos asocian nevus de pelo lanoso en el cuero cabelludo<sup>15</sup>. Histológicamente el nevus queratinocítico común presenta acantosis, papilomatosis e hiperqueratosis, engrosamiento de la granulosa y aumento de la melanina en la capa basal (*fig. 3*). Se han descrito algunas variantes histopatológicas<sup>16,17</sup>.

La aparición de tumores malignos sobre los nevus queratinocíticos es rara, aunque existen casos publicados (*fig. 4*)<sup>18-24</sup>. Suele producirse en la edad adulta. Lo más frecuente es el desarrollo de un carcinoma de células



**Figura 2** Nevus verrugoso. Algunos nevus queratinocíticos adquieren una superficie francamente papilomatosa.

escamosas. Además, existen casos descritos de carcinoma basocelular y porocarcinoma.

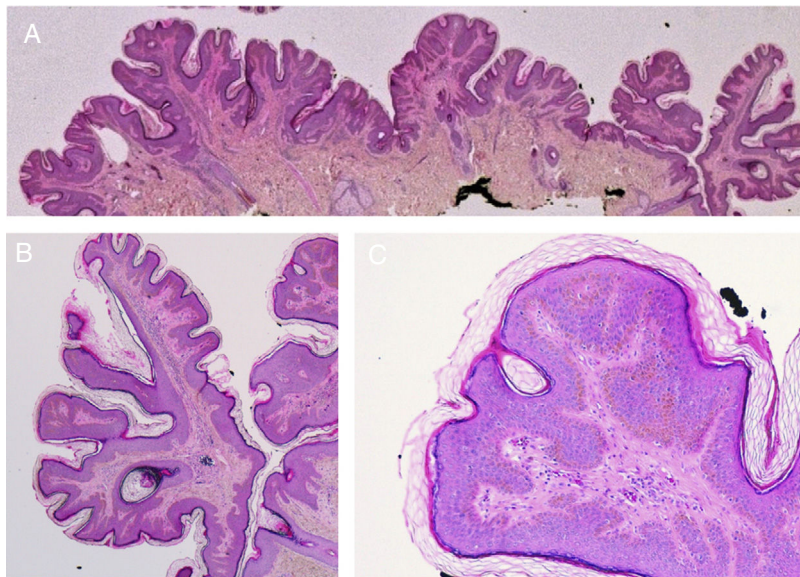
El nevus queratinocítico común es el resultado de alteraciones de hasta seis genes diferentes, lo que no se traduce necesariamente en hallazgos morfológicos específicos. Todos ellos son protooncogenes implicados asimismo en algunos tipos de cáncer, así como en otras lesiones adquiridas benignas como las queratosis seborreicas<sup>25</sup>. Revisaremos a continuación los síndromes asociados al nevus queratinocítico basándonos en su clasificación genética.

### Clasificación genética del nevus queratinocítico y síndromes asociados

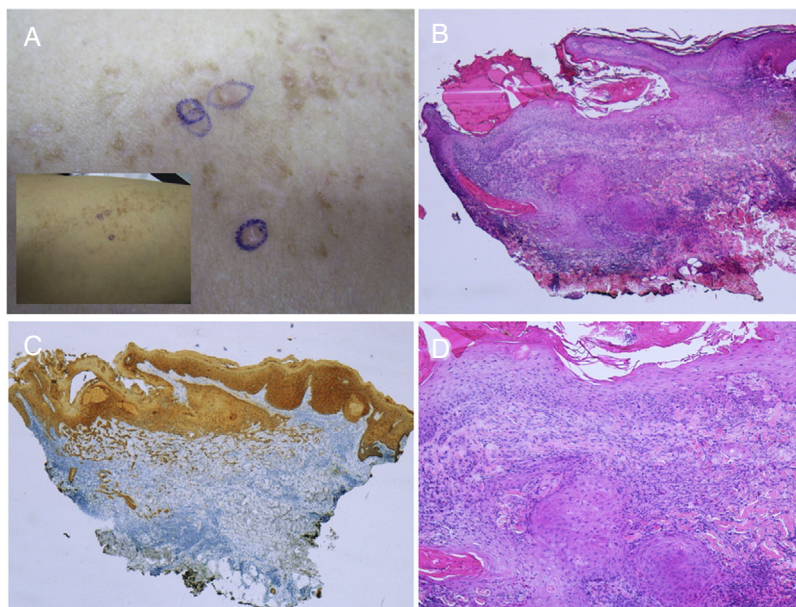
En aproximadamente un tercio de los nevus queratinocíticos «comunes» se encuentra la misma mutación R248C en heterocigosis en el oncogén *FGFR3*<sup>25,26</sup>. Las mutaciones de *FGFR3* son responsables de una lista relativamente larga de síndromes y también neoplasias, entre las que se encuentran el cáncer de vejiga urinaria, cervix uterino, colorrectal y el seminoma espermatocítico. A pesar de que existen casos descritos de cáncer del tracto urinario en pacientes con nevus queratinocíticos<sup>27,28</sup>, no existe hasta la fecha ningún paciente en el que se haya demostrado que el nevus y la neoplasia compartan la misma mutación. En dos pacientes con nevus epidérmico y cáncer urotelial en los que se estudió el gen *FGFR3*, tanto el hamartoma como la neoplasia resultaron «wild-type»<sup>29</sup>. Mutaciones en mosaico en *FGFR3* se han descrito en algunos pacientes que asociaban retraso mental y epilepsia, lo que se conoce como síndrome del nevus epidérmico *FGFR3* o síndrome de García-Hafner-Happle<sup>30,31</sup>.

Otro gen afecto con frecuencia es *PIK3CA*. La misma mutación E545G de *PIK3CA* en mosaico se ha encontrado implicada en nevus queratinocíticos, queratosis seborreicas y cáncer colorrectal<sup>32</sup>. Por otra parte, las mutaciones en *PIK3CA* se han asociado a crecimiento lipomatoso y anomalías vasculares y esqueléticas, agrupadas en el *congenital lipomatous overgrowth with vascular, epidermal and skeletal anomalies* (CLOVES) OMIM #612918<sup>33</sup>. Este síndrome fue descrito a partir de una serie de siete pacientes diagnosticados previamente de síndrome de Proteus que presentaban algunas características diferenciales: malformaciones vasculares complejas, progresivas y mixtas en tronco, alteraciones del tejido adiposo, escoliosis en grado variable, huesos alargados sin presentar sobrecre-





**Figura 3** Nevus verrugoso de la nuca. Imagen histológica. A) Hematoxilina-eosina, HE, 2x: la epidermis muestra acantosis, papilomatosis e hiperqueratosis. B) HE, 4x: detalle de la epidermis papilomatosa. C) HE, 10x: mayor detalle de la acantosis, la presencia de hiperpigmentación de la basal y la hiperqueratosis ortoqueratósica laxa, en «cesta de mimbre».



**Figura 4** Carcinoma de células escamosas desarrollado sobre nevus epidérmico, previamente tratado con electrocoagulación. A) Foto clínica panorámica y detalle. B) HE, 4x: dos de las tres lesiones que se biopsiaron mostraban una proliferación epidérmica y formación de cordones que invadían la dermis reticular. C) Inmunohistoquímica con citoqueratina AE1/AE3, 4x: estos cordones de células epiteliales invadían la dermis. D) GE, 10x detalle de la proliferación neoplásica compuesta por queratinocitos atípicos que forman queratina y perlas córneas. Imágenes clínicas cedidas por la Dra M. Concepción Sánchez Bermejo y la Dra María José González, del Hospital de Manacor.

cimiento progresivo y sin la distorsión ósea característica del síndrome de Proteus<sup>34</sup>. Posteriormente se describieron pacientes con malformaciones del sistema nervioso central y epilepsia<sup>35</sup>. Al contrario que los pacientes con síndrome de Proteus, no desarrollan nevus de tejido conectivo (elastoma, colagenoma)<sup>36</sup>. El nevus queratinocítico lineal es en cambio una lesión característica en el síndrome CLOVES. Las

lesiones tienden a crecer y volverse más verrucosas hasta la adolescencia, manteniéndose estables posteriormente.

Aproximadamente el 40% de nevus queratinocíticos son el resultado de mutaciones en genes RAS. En un estudio con 72 lesiones, el gen *HRAS* fue el más frecuentemente afecto, seguido por *NRAS* y *KRAS*<sup>37</sup>. Los genes RAS son importantes oncogenes, que se encuentran mutados hasta en el 30%

de las neoplasias en el ser humano y en múltiples síndromes (*rasopatías*). En el grupo de los nevus epidérmicos, las mutaciones en mosaico en este grupo de genes pueden dar lugar tanto a un nevus queratinocítico como a un nevus organoide y son un ejemplo de la discordancia entre genotipo y fenotipo. El nevus marginado, que presenta una zona central rica en glándulas sebáceas y una zona periférica más papular con acantosis y papilomatosis más parecida a un nevus queratinocítico, se debe a mutaciones en genes RAS que se encuentran en ambos componentes<sup>38</sup>. Recientemente se ha descrito el caso de una niña que presentaba múltiples lesiones nevoides, algunas compatibles con nevus queratinocítico en el tronco y otras con nevus sebáceo en la zona craneofacial. La paciente presentaba además dentición retardada, quiste aracnoideo cerebral y atrofia óptica. En ambos tipos de nevus se encontró la misma mutación en *KRAS*, que no estaba presente en piel sana ni tampoco en sangre periférica de sus progenitores<sup>39</sup>. Las formas sindrómicas asociadas a mutaciones en genes RAS se verán con mayor detalle al revisar los nevus sebáceos.

Algunos nevus queratinocíticos con mutaciones en RAS se han asociado al desarrollo de neoplasias malignas que albergaban la misma mutación. Es el caso de una niña que presentaba un nevus queratinocítico y desarrolló un rabdomiosarcoma útero-vaginal a la edad de 6 meses. Tanto en el hamartoma como en la neoplasia se demostró la misma mutación en *KRAS*, que no se encontraba en otros tejidos de la misma paciente<sup>40</sup>. Otro caso es el de un varón de 49 años con un nevus queratinocítico congénito extenso que desarrolló un cáncer urotelial en el que se demostró la misma mutación en *HRAS* en mosaico, en ambas lesiones<sup>41</sup>.

Muy recientemente se han descrito alteraciones en el oncogén *FGFR2*, cuya mutación explicaría el 5-10% de los nevus queratinocíticos<sup>42</sup>. La reciente descripción de dos fetos con nevus sebáceos que albergaban mutaciones en este gen ha sido causa de polémica, ya que algunos autores consideran que se trata de nevus queratinocíticos<sup>43,44</sup>.

## Otros nevus epidérmicos queratinocíticos

### *Papular Epidermal Nevus with Skyline basal cell layer* (PENS) y síndrome PENS

Antonio Torrelo et al. describieron en 2011 una nueva forma de nevus epidérmico con características clínicas e histológicas específicas<sup>45</sup>. Son lesiones congénitas o que aparecen al poco tiempo de nacer, únicas o múltiples, de aspecto papular y superficie lisa o papilomatosa, formando placas redondeadas o en coma que miden de 0,3 a 1,5 cm y siguen una distribución aleatoria. Solamente se ha descrito un caso en el que las lesiones seguían una distribución blaschoide<sup>46</sup>. Histológicamente presentan una acantosis epidérmica regular con crestas epidérmicas engrosadas y rectangulares, con hiperqueratosis ortoqueratósica. El hallazgo más característico es que en la capa basal las células se disponen en empalizada, incluso llegando a verse una zona eosinófila «vacía» entre los núcleos de la basal y los primeros queratinocitos del estrato espinoso (fig. 5).

El síndrome PENS se manifiesta en forma de retraso mental o psicomotor leve y epilepsia en el primer año de vida, que suele mejorar e incluso remitir con la edad<sup>47</sup>. Otros

hallazgos incluyen facies característica, acortamiento del tendón de Aquiles, hipospadias y pene curvado<sup>48,49</sup>.

Se desconoce la alteración genética que causa este trastorno, así como su herencia. En la descripción original se descartaron mutaciones en *FGFR3* y en *PIK3CA*<sup>45</sup>. Se trata generalmente de lesiones esporádicas, aunque se han descrito dos familias con más de un miembro afecto<sup>47,50</sup>.

## Nevus epidérmico en el síndrome de Proteus

El síndrome de Proteus (OMIM #176920) se caracteriza por el sobrecrecimiento asimétrico de los tejidos debido a mutaciones letales, no hereditarias, que sobreviven en mosaico del gen *AKT1*<sup>51</sup>. Lo más característico es la macrodactilia y la hipertrofia de extremidades. Asocia malformaciones vasculares, lipomas, aplasia cutis y nevus de tejido conectivo, enfermedad pulmonar, adenoma de parótida, cistadenoma ovárico y cáncer de mama, de endometrio y testicular. Hasta un 50% presenta nevus epidérmicos. Se trata de placas aplanadas, únicas o múltiples, de superficie aterciopelada, siguiendo las líneas de Blaschko. Histológicamente se observa acantosis e hiperqueratosis. Al contrario que otros tumores asociados al síndrome de Proteus, el nevus epidérmico no crece a lo largo del tiempo<sup>52</sup>.

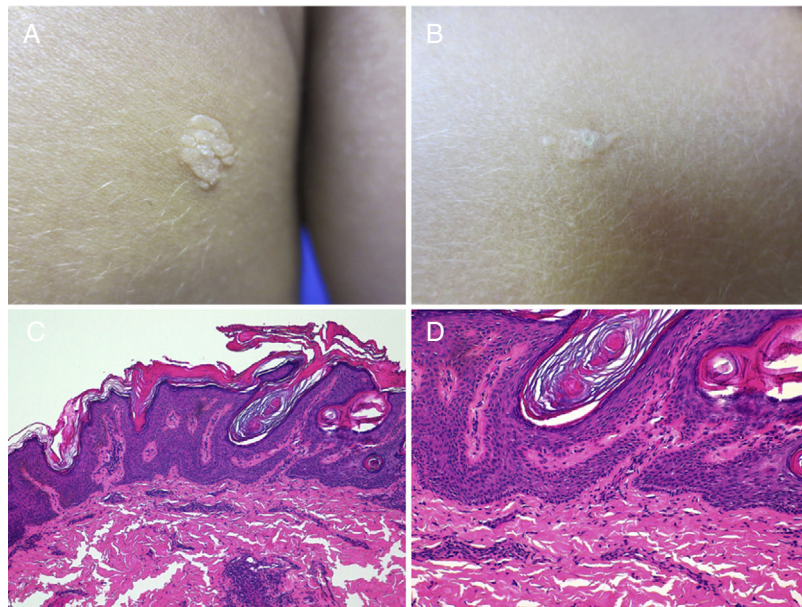
En los años previos al descubrimiento de las mutaciones en *AKT1*, el síndrome «Proteus-like», por mutaciones del gen *PTEN* de herencia autosómica dominante, ha creado cierta confusión. Hoy en día se cree que todos estos pacientes presentan una enfermedad de Cowden y un nevus epidérmico asociado (ver apartado siguiente)<sup>53,54</sup>. Todos los casos de síndrome de Proteus son esporádicos.

## Enfermedad de Cowden tipo 2 segmentaria (nevus PTEN)

El síndrome de Cowden (OMIM #158350) es un trastorno multisistémico caracterizado por la aparición de múltiples hamartomas y tumores, entre ellos cáncer de mama, endometrio, tiroides y colon. En la piel se incluyen triquilemomas, papilomas orales, fibromas (incluido el fibroma esclerótico o colagenoma estoriforme, que parece ser bastante específico), neuromas mucocutáneos, queratosis acrales, lentiginosis genital, malformaciones y tumores vasculares y lipomas. Se produce por una mutación en el gen *PTEN*, un gen supresor de tumores, que se heredan de forma autosómica dominante, aunque se han descrito mutaciones en otros genes<sup>55</sup>.

Se ha llamado nevus de Cowden o nevus PTEN (usado aquí como acrónimo de *Papillomatous, Thick, Epidermal, Non-organoid nevus*) a la aparición de pápulas eritematosas, hiperqueratósicas y papilomatosis que confluyen formando placas lineales siguiendo las líneas de Blaschko en un paciente afecto de síndrome de Cowden, que se debe a una pérdida de heterocigosidad en mosaico en el gen *PTEN* (mosaicismo tipo 2 de Happle)<sup>54,56</sup>. También se ha llamado enfermedad de Cowden segmentaria tipo 2<sup>54</sup> y síndrome *Segmental Overgrowth, Lipomatosis, Arteriovenous Malformation and Epidermal Nevus*<sup>57</sup>. La lesión se distingue del nevus epidérmico característico del síndrome de Proteus por presentar un aspecto más queratósico y papilomatoso y asociarse a otras manifestaciones del síndrome de Cowden.





**Figura 5** Dos nevus PENS en el mismo paciente. A y B) Dos placas de 8 mm y 5 mm respectivamente, de forma redondeada en el primer caso y poligonal, algo lineal en el segundo. C) HE, 4x: la biopsia mostraba una hiperplasia epidérmica con cretas engrosadas y fusionadas, con papilomatosis e hiperqueratosis compacta. D) HE, 10x: a mayor detalle se observa cómo la capa basal de células en la epidermis tiene un aspecto en empalizada.

### Nevus CHILD y síndrome CHILD

El síndrome *Congenital Hemidysplasia, Ichthyosiform erythroderma and Limb Defects* –CHILD– (OMIM #308050) se caracteriza por un nevus epidérmico que asocia aplasia o hipoplasia esquelética, ipsilateral, calcificaciones puntiformes en las epífisis de los huesos, defectos ipsilaterales en cerebro, pulmón, corazón o riñón. Se hereda con un patrón dominante ligado al X, aunque la mayoría de los casos son esporádicos. La expresividad clínica es muy variable, incluso dentro de una misma familia, en la que puede haber miembros con lesiones muy sutiles, lo que dificulta el diagnóstico<sup>58</sup>. Se produce a consecuencia de la mutación del gen *NSDHL*<sup>59</sup>, que participa en el metabolismo del colesterol. La mutación es muy frecuentemente letal en embriones masculinos, aunque existen casos descritos en varones<sup>60</sup>.

El nevus CHILD se confunde a veces con una enfermedad inflamatoria, sobre todo psoriasis, en los casos de afectación más limitada<sup>61</sup>. Se presenta como placas lineales eritematosas o amarillentas, descamativas, psoriasiformes o ictiosiformes, siguiendo un trayecto blaschkoide. Lesiones más extensas tienen un límite muy bien definido en la línea media. Curiosamente, la gran mayoría de los pacientes descritos presentan afectación del hemicuerpo derecho. Tiene especial predilección por las flexuras (pticotropismo)<sup>62</sup>. Histológicamente se caracteriza por una dermatitis psoriasiforme con exocitosis de neutrófilos. Se ha apuntado que en la paraqueratosis los núcleos que persisten son más redondeados en comparación con los que se ven en la psoriasis<sup>61</sup>. Con frecuencia veremos acúmulos de histiocitos cargados con vacuolas lipídicas que expresan CD68 y adipofilina en la dermis papilar, lo que bajo una epidermis papilomatosa puede hacer sospechar el diagnóstico de un xantoma verruciforme. Estos hallazgos, en el contexto de una lesión

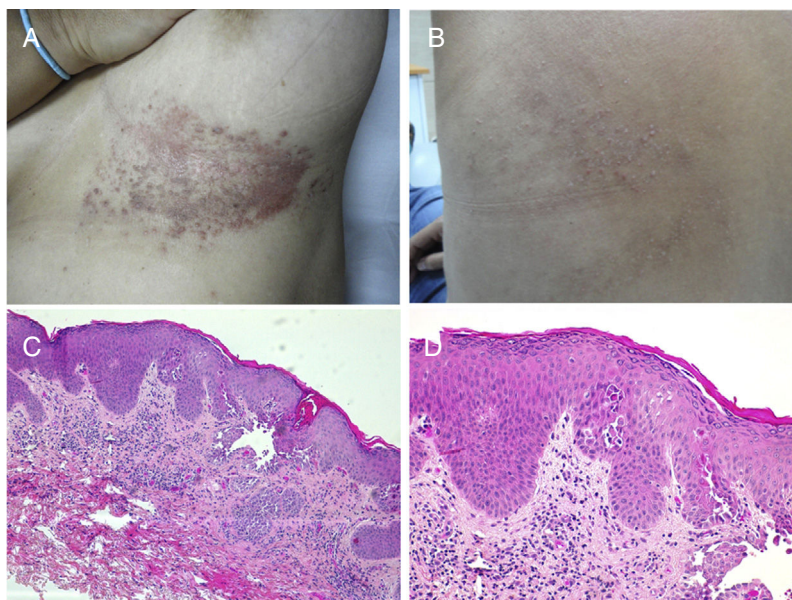
congénita blaschkoide, lateralizada, con pticotropismo, deberían hacer sospechar un síndrome CHILD.

### Nevus epidérmico verrugoso inflamatorio lineal

Se trata de una placa lineal de aspecto inflamatorio, con eritema y descamación, especialmente frecuente en las extremidades inferiores. Un 25% están presentes al nacimiento, un 50% se presentan en los 6 primeros meses de vida y el resto se pueden presentar hasta los 4 años de edad. Histológicamente veremos una dermatitis psoriasiforme, con hiperplasia epidérmica con áreas de paraqueratosis sobre una epidermis sin granulosa, alternando con ortoqueratosis sobre hipergranulosis. Se han descrito áreas de aspecto más espongiótico con exocitosis de linfocitos. Se puede presentar en forma de mosaicismo de tipo 1 o bien de tipo 2 en un paciente con psoriasis generalizada<sup>63</sup>. Se han comunicado múltiples casos con buena respuesta a los tratamientos para la psoriasis (tópicos, fototerapia, sistémicos y biológicos). A parte de una anecdótica asociación con artropatía<sup>64</sup>, no se han descrito manifestaciones extracutáneas en pacientes con nevus epidérmico verrugoso inflamatorio lineal. Se desconoce la alteración genética responsables del mosaicismo que origina este nevus, y se cree que podría ser, como la psoriasis, una enfermedad poligénica.

### Nevus queratinocítico epidermolítico

Corresponde a la forma en mosaico de la hiperqueratosis o ictiosis epidermolítica (OMIM #113800), y se debe a mutaciones dominantes en la queratina 1 o 10 (*KRT 1* o *KRT10*)<sup>65,66</sup>. Se trata de lesiones verrugosas algo pigmentadas, siguiendo un trayecto lineal blaschkoide. Se pueden presentar al nacer,



**Figura 6** Enfermedad de Darier segmentaria. A y B) Imágenes clínicas de la lesión submamaria y dorsal izquierdas en una paciente sin más lesiones cutáneas. C) HE, 4x: la biopsia mostraba una acantosis epidérmica con mínima hiperqueratosis ortoqueratósica, acantólisis suprabasal y formación de una ampolla intraepidérmica. D) HE 10x: a mayor aumento se apreciaban mejor los cambios disqueratósicos con la presencia de cuerpos redondos y granos. La paciente fue diagnosticada de enfermedad de Darier segmentaria.

como lesión única o múltiple, pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo y es frecuente que las lesiones flexurales se maceren y produzcan mal olor. Histológicamente presentan hiperqueratosis, acantosis, papilomatosis y acantólisis en la capa granulosa, hallazgos compatibles con una ictiosis epidermolítica. Existen casos en los que se muestra un mosaicismo de tipo 2, con áreas lineales de mayor afectación sobre un individuo con esta enfermedad<sup>67</sup>. Se han descrito varias familias con padres afectados de la forma nevoide e hijos que presentaban una forma completa de ictiosis epidermolítica<sup>68-70</sup>. Se sospecha que la transmisión se produce por mosaicismo gonadal. En los pacientes en los que se diagnostica este nevus se debería descartar afectación germinal y facilitar consejo genético.

### Nevus epidérmico acantolítico y disqueratósico

Como la anterior, representa para la mayoría de los autores una forma en mosaico de enfermedad monogénica, aunque existe controversia al respecto. En este caso correspondería a formas nevoides de una enfermedad de Darier (OMIM #124200) o más raramente una enfermedad de Hailey-Hailey (OMIM #169600). Existen numerosos casos descritos como enfermedad de Darier segmentaria o lineal descritos en la literatura<sup>71-75</sup>. Clínicamente se trata de lesiones lineales queratocostrosas que aparecen en la pubertad o posteriormente (fig. 6). Son características las exacerbaciones que con frecuencia se asocian a la sudoración y a la exposición solar. Las manifestaciones en mucosas y en extremidades, incluyendo palmas, plantas y uñas, características de la enfermedad de Darier, no se suelen ver en la forma nevoide. Tampoco encontraremos antecedentes familiares.

Histológicamente veremos la presencia de una epidermis hiperqueratósica y paraqueratósica en la que se

observan hendiduras intraepidérmicas que contienen queratinocitos acantolíticos y disqueratósicos, con presencia de cuerpos redondos y granos (fig. 6). En algunos casos de nevus epidérmico acantolítico y disqueratósico se ha demostrado la mutación en *ATP2A2* característica de la enfermedad<sup>76,77</sup>.

Algunos autores sostienen, no obstante, que el nevus epidérmico acantolítico y disqueratósico y la enfermedad de Darier segmentaria no son la misma enfermedad<sup>78-80</sup>. Los ejemplos que se presentan son lesiones congénitas (en vez de desarrollarse en la pubertad), en las que no se demuestra la mutación del gen *ATP2A2* o bien se puede comprobar la expresión de *SERCA2* (producto de la expresión de *ATP2A2*) por inmunohistoquímica.

Las formas nevoides de enfermedad de Hailey-Hailey son más raras. Se han publicado un caso de afectación segmentaria de tipo 1<sup>81</sup> y otro caso que debutó a los tres meses de edad con una lesión lineal recidivante que posteriormente desarrolló lesiones simétricas características de la enfermedad<sup>82</sup>. En esta paciente se demostró la pérdida de heterocigosis en la zona de afectación más precoz (mosaicismo tipo 2)<sup>83</sup>. Histológicamente se observa acantólisis suprabasal con linfocitos y eosinófilos. La disqueratosis puede verse, aunque no suele ser tan evidente como en la enfermedad de Darier y no suelen verse cuerpos redondos ni granos. Para el diagnóstico de una enfermedad de Hailey-Hailey suele requerirse la inmunofluorescencia para descartar una enfermedad ampollosa autoinmune, sobre todo un pénfigo vulgar.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.



## Bibliografía

- Patterson J. *Weedon's Skin Pathology*. 4ª edición. Edinburgh: Elsevier; 2015.
- Calonje E, Brenn T, Lazar A, McKee PH. *McKee's Pathology of the Skin*. 4ª edición. Ed Philadelphia: Editorial Saunders Elsevier; 2012.
- Requena L. *Neoplasias anexas cutáneas*. Madrid: Aula Médica Ediciones; 2004.
- Happle R. What is a nevus? A proposed definition of a common medical term. *Dermatology*. 1995;191:1-5.
- Rodríguez Bandera AI, Feito Rodríguez M, Vorlinka K, de Lucas Laguna R. Líneas de Blaschko y otros mosaicismos cutáneos. *Piel*. 2013;28:457-68.
- Asch S, Sugarman JL. Epidermal nevus syndromes: New insights into whorls and swirls. *Pediatr Dermatol*. 2018;35:21-9.
- Has C. Mosaicism in the skin: lumping or splitting? *Br J Dermatol*. 2017;176:15-6.
- Happle R. Mosaicism in human Skin: understanding the patterns and mechanisms. *Arch Dermatol*. 1993;129:1460-70.
- Torrelo A, Baselga E, Nagore E, Zambrano A, Happle R. Delineation of the various shapes and patterns of nevi. *Eur J Dermatol*. 2005;15:439-50.
- Solomon LM, Fretzin DF, Dewald RL. The epidermal nevus syndrome. *Arch Dermatol*. 1968;97:273-85.
- Happle R. How many epidermal nevus syndromes exist? A clonogenic classification. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25:550-6.
- Happle R. Epidermal nevus syndromes. *Semin Dermatol*. 1995;14:111-21.
- Happle R. The group of epidermal nevus syndromes Part I Well defined phenotypes. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:1-22.
- Happle R. The group of epidermal nevus syndromes Part II Less well defined phenotypes. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:25-30.
- Martín-González T, del Boz-González J, Vera-Casaño A. Nevus de pelo lanoso asociado a nevus epidérmico lineal ipsilateral. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98:198-201.
- Su WPD. Histopathologic varieties of epidermal nevus. A study of 160 cases. *Am J Dermatopathol*. 1982;4:161-70.
- Submoke S, Piamphongsant T. Clinico-histopathological study of epidermal naevi. *Australas J Dermatol*. 1983;24:130-6.
- Dogliotti M, Frenkel A. Malignant change in a verrucous nevus. *Int J Dermatol*. 1978;17:225-7.
- Cramer SF, Mandel MA, Hauler R, Lever WF, Jenson AB. Squamous cell carcinoma arising in a linear epidermal nevus. *Arch Dermatol*. 1981;117:222-4.
- Horn MS, Sausker WF, Pierson DL. Basal cell epithelioma arising in a linear epidermal nevus. *Arch Dermatol*. 1981;117:247.
- Levin A, Amazon K, Rywlin AM. A squamous cell carcinoma that developed in an epidermal nevus. *Am J Dermatopathol*. 1984;6:51-5.
- Ichikawa T, Saiki M, Kaneko M, Saida T. Squamous cell carcinoma arising in a verrucous epidermal nevus. *Dermatology*. 1996;193:135-8.
- Affleck AG, Leach IH, Varma S. Two squamous cell carcinomas arising in a linear epidermal naevus in a 28-year-old female. *Clin Exp Dermatol*. 2005;30:382-4.
- Masood Q, Narayan D. Squamous cell carcinoma in a linear epidermal nevus. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2009;62:693-4.
- Hafner C, Toll A, Fernández-Casado A, Earl J, Marqués M, Acquadro F, et al. Multiple oncogenic mutations and clonal relationship in spatially distinct benign human epidermal tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:20780-5.
- Hafner C, van Oers JM, Vogt T, Landthaler M, Stoehr R, Blaszyk H, et al. Mosaicism of activating FGFR3 mutations in human skin causes epidermal nevi. *J Clin Invest*. 2006;116:2201-7.
- Rongioletti F, Rebora A. Epidermal nevus with transitional cell carcinomas of the urinary tract. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25:856-8.
- Rosenthal D, Fretzin DF. Epidermal nevus syndrome: report of association with transitional cell carcinoma of the bladder. *Pediatr Dermatol*. 1986;3:455-8.
- Hernández S, Toll A, Baselga E, Ribé A, Azua-Romeo J, Pujol RM, et al. Fibroblast growth factor receptor 3 mutations in epidermal nevi and associated low grade bladder tumors. *Invest Dermatol*. 2007;127:1664-6.
- García-Vargas A, Hafner C, Pérez-Rodríguez AG, Rodríguez-Rojas LX, González-Esqueda P, Stoehr R, et al. An epidermal nevus syndrome with cerebral involvement caused by a mosaic FGFR3 mutation. *Am J Med Genet A*. 2008;146A:2275-9.
- Ousager LB, Bygum A, Hafner C. Identification of a novel S249C FGFR3 mutation in a keratinocytic epidermal nevus syndrome. *Br J Dermatol*. 2012;167:202-4.
- Hafner C, López-Knowles E, Luis NM, Toll A, Baselga E, Fernández-Casado A, et al. Oncogenic PIK3CA mutations occur in epidermal nevi seborrhoeic keratoses with a characteristic mutation pattern. *Proc Natl Acad Sci U.S.A*. 2007;104:13450-4.
- Kurek KC, Luks VL, Ayturk UM, Alomari AI, Fishman SJ, Spencer SA, et al. Somatic mosaic activating mutations in PIK3CA cause CLOVES syndrome. *Am J Hum Genet*. 2012;90:1108-15.
- Sapp JC, Turner JT, van de Kamp JM, van Dijk FS, Lowry RB, Biesecker LG. Newly delineated syndrome of congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, and epidermal nevi (CLOVE syndrome) in seven patients. *Am J Med Genet A*. 2007;143:2944-58.
- Gucev ZS, Tasic V, Jancevska A, Konstantinova MK, Pop-Jordanova N, Trajkovski Z, et al. Congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, and epidermal nevi (CLOVE) syndrome: CNS malformations and seizures may be a component of this disorder. *Am J Med Genet A*. 2008;146A:2688-90.
- Martínez-Lopez A, Blasco-Morente G, Perez-Lopez I, Herrera-García JD, Luque-Valenzuela M, Sanchez-Cano D, et al. CLOVES syndrome: review of a PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Clin Genet*. 2017;91:14-21.
- Hafner C, Toll A, Gantner S, Mauerer A, Lurkin I, Acquadro F, et al. Keratinocytic epidermal nevi are associated with mosaic RAS mutations. *J Med Genet*. 2012;49:249-53.
- Grosser L, Vogt T, Happle R, Herschberger E, Mickler M, Landthaler M, et al. Naevus marginatus revisited: a combined organoid and nonorganoid epidermal naevus caused by HRAS mutation. *Br J Dermatol*. 2013;168:892-4.
- 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.
- Bourdeaut F, Héroult A, Gentien D, Pierron G, Ballet S, Reynaud S, et al. Mosaicism for oncogenic G12D KRAS mutation associated with epidermal nevus, polycystic kidneys and rhabdomyosarcoma. *J Med Genet*. 2010;47:859-62.
- Hafner C, Toll A, Real FX. HRAS mutation mosaicism causing urothelial cancer and epidermal nevus. *N Engl J Med*. 2011;365:1940-2.
- Toll A, Fernández LC, Pons T, Grosser L, Sagrera A, Carrillo-de Santa Pau E, et al. Somatic Embryonic FGFR2 Mutations in Keratinocytic Epidermal Nevi. *J Invest Dermatol*. 2016;136:1718-21.
- Kuentz P, Fraita 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.
- Asch S, Sugarman JL. 52 words for snow: Dermatologists naming epidermal nevi. *Br J Dermatol*. 2018;178:296.

45. Torrelo A, Colmenero I, Kristal L, Navarro L, Hafner C, Hernández-Martín A, et al. Papular epidermal nevus with «skyline» basal cell layer (PENS). *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:888–92.
46. Faure E, Tadini G, Brena M, Cassulini LR. Papular epidermal nevus with «skyline» basal cell layer (PENS) following a Blaschko linear pattern. *Pediatr Dermatol*. 2013;30:e270–1.
47. Tadini G, Restano L, Happle R, Itin P. PENS syndrome: a new neurocutaneous phenotype. *Dermatology*. 2012;224:24–30.
48. Rodríguez-Díaz E, Gonzalvo P, Colmenero I, Requena L, Hernández-Martín A, Torrelo A. Papular epidermal nevus with «skyline» basal cell layer (PENS) with extracutaneous findings. *Pediatr Dermatol*. 2013;30:e54–6.
49. Luna PC, Pannizardi AA, Martin CI, Vigovich F, Casas JG, Larralde M. Papular Epidermal Nevus with Skyline Basal Cell Layer (PENS): three new cases and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2016;33:296–300.
50. Brena M, Besagni F, Boneschi V, Tadini G. Familial papular epidermal nevus with «skyline» basal cell layer. *Pediatr Dermatol*. 2014;31:e33–5.
51. Lindhurst MJ, Sapp JC, Teer JK, Johnston JJ, Finn EM, Peters K, et al. A mosaic activating mutation in AKT1 associated with the Proteus syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365:611–9.
52. Twede JV, Turner JT, Biesecker LG, Darling TN. Evolution of skin lesions in Proteus syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:834–8.
53. Cohen MM Jr, Turner JT, Biesecker LG. Proteus syndrome: misdiagnosis with PTEN mutations. *Am J Med Genet A*. 2003;122A:323–4.
54. Happle R. Type 2 segmental Cowden disease vs. Proteus syndrome. *Br J Dermatol*. 2007;156:1089–90.
55. Ni Y, Zbuk KM, Sadler T, Patocs A, Lobo G, Edelman E, et al. Germline mutations and variants in the succinate dehydrogenase genes in Cowden and Cowden-like syndromes. *Am J Hum Genet*. 2008;83:261–8.
56. Happle R. Linear Cowden nevus: a new distinct epidermal nevus. *Eur J Dermatol*. 2007;17:133–6.
57. Caux F, Plauchu H, Chibon F, Faivre L, Fain O, Vabres P, et al. Segmental overgrowth, lipomatosis, arteriovenous malformation and epidermal nevus (SOLAMEN) syndrome is related to mosaic PTEN nullizygoty. *Eur J Hum Genet*. 2007;15:767–73.
58. Bittar M, Happle R, Grzeschik KH, Leveleki L, Hertl M, Bornholdt D, et al. CHILD syndrome in 3 generations: the importance of mild or minimal skin lesions. *Arch Dermatol*. 2006;142:348–51.
59. König A, Happle R, Bornholdt D, Engel H, Grzeschik KH. Mutations in the NSDHL gene, encoding a 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase, cause CHILD syndrome. *Am J Med Genet*. 2000;90:339–46.
60. Happle R, Effendy I, Megahed M, Orlow SJ, Küster W. CHILD syndrome in a boy. *Am J Med Genet*. 1996;62:192–4.
61. Gantner S, Rütten A, Requena L, Gassenmaier G, Landthaler M, Hafner C. CHILD syndrome with mild skin lesions: histopathologic clues for the diagnosis. *J Cutan Pathol*. 2014;41:787–90.
62. Happle R. Ptychotropism as a cutaneous feature of the CHILD syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1990;23:763.
63. Hofer T. Does inflammatory linear verrucous epidermal nevus represent a segmental type 1/type 2 mosaic of psoriasis? *Dermatology*. 2006;212:103–7.
64. Al-Enezi S, Huber AM, Krafchik BR, Laxer RM. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus and arthritis: a new association. *J Pediatr*. 2001;138:602–4.
65. Tsubota A, Akiyama M, Sakai K, Goto M, Nomura Y, Ando S, et al. Keratin 1 gene mutation detected in epidermal nevus with epidermolytic hyperkeratosis. *J Invest Dermatol*. 2007;127:1371–4.
66. Samuelov L, Sarig O, Gat A, Halachmi S, Shalev S, Sprecher E. Extensive lentigo simplex, linear epidermolytic naevus and epidermolytic naevus comedonicus caused by a somatic mutation in KRT10. *Br J Dermatol*. 2015;173:293–6.
67. Eng AM, Brody P, Rhee HL, Bronson DM. Congenital ichthyosiform erythroderma and epidermal nevus. *Int J Dermatol*. 1991;30:284–7.
68. Nazzaro V, Ermacora E, Santucci B, Caputo R. Epidermolytic hyperkeratosis: generalized form in children from parents with systematized linear form. *Br J Dermatol*. 1990;122:417–22.
69. Paller AS, Syder AJ, Chan YM, Yu QC, Hutton E, Tadini G, et al. Genetic and clinical mosaicism in a type of epidermal nevus. *N Engl J Med*. 1994;331:1408–15.
70. Chassaing N, Kanitakis J, Sportich S, Cordier-Alex MP, Titeux M, Calvas P, et al. Generalized epidermolytic hyperkeratosis in two unrelated children from parents with localized linear form, and prenatal diagnosis. *J Invest Dermatol*. 2006;126:2715–7.
71. Chester BJ, Brown L. Darier's disease resembling linear verrucous epidermal nevus. *Arch Dermatol*. 1959;80:625–6.
72. Cambiaghi S, Brusasco A, Grimalt R, Caputo R. Acantholytic dyskeratotic epidermal nevus as a mosaic form of Darier's disease. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:284–6.
73. Gilaberte M, Puig L, Vidal D, Alomar A. Acantholytic dyskeratotic naevi following Blaschko's lines: a mosaic form of Darier's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17:196–9.
74. Martínez S, Vera A, Eloy-García C, Sanz A, Crespo V. Enfermedad de Darier lineal. *Actas Dermosifiliogr*. 2006;97:139–41.
75. De la Hera I, Chico R, Llamas R, Vanaclocha F. Enfermedad de Darier segmentaria. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102:299–301.
76. Sakuntabhai A, Dhitavat J, Burge S, Hovnanian A. Mosaicism for ATP2A2 mutations causes segmental Darier's disease. *J Invest Dermatol*. 2000;115:1144–7.
77. Wada T, Shirakata Y, Takahashi H, Murakami S, Iizuka H, Suzuki H, et al. A Japanese case of segmental Darier's disease caused by mosaicism for the ATP2A2 mutation. *Br J Dermatol*. 2003;149:185–8.
78. Mazereeuw-Hautier J, Thibaut I, Bonafé JL. Acantholytic dyskeratotic epidermal nevus: a rare histopathologic feature. *J Cutan Pathol*. 2002;29:52–4.
79. Huh WK, Fujiwara K, Takahashi H, Kanitakis J. Congenital acantholytic dyskeratotic epidermal naevus following Blaschko's lines versus segmental Darier's disease. *Eur J Dermatol*. 2007;17:130–2.
80. Akinshemoyin Vaughn O, Hinshaw MA, Teng JM. Acantholytic dyskeratotic epidermal nevus. *JAMA Dermatol*. 2015;151:1259–60.
81. Hwang LY, Lee JB, Richard G, Uitto JJ, Hsu S. Type 1 segmental manifestation of Hailey-Hailey disease. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:712–4.
82. Vakilzadeh F, Kolde G. Relapsing linear acantholytic dermatosis. *Br J Dermatol*. 1985;112:349–55.
83. Poblete-Gutiérrez P, Wiederholt T, König A, Jugert FK, Marquardt Y, Rübber A, et al. Allelic loss underlies type 2 segmental Hailey-Hailey disease, providing molecular confirmation of a novel genetic concept. *J Clin Invest*. 2004;114:1467–74.