

RAVEN: forma particular de nevo epidérmico. Primer caso argentino

RAVEN: particular type of epidermal nevus.
First argentinian reported case

Hugo Cabrera¹ y María Daniela Hermida²

RESUMEN

Los nevos epidérmicos (NE) son hamartomas cutáneos de baja frecuencia originados en células pluripotenciales del ectodermo embrionario. Se reconocen diferentes variantes según su morfología y topografía. En 2012 se introdujo una nueva forma clínica con características singulares: el RAVEN, acrónimo de rounded and velvety epidermal nevus. Presentamos el primer caso argentino de esta variedad de nevo epidérmico y resaltamos sus características principales (*Dermatol. Argent.*, 2014, 20 (4): 268-270).

Palabras clave:

nevo epidérmico, acantosis nigricans, FGFR3, mutaciones, RAVEN.

ABSTRACT

Epidermal nevi are rare cutaneous hamartomas originated in pluripotential ectodermic embryological cells. Distinct variants are recognized based on their morphology and topography. In 2012 a new clinical form was introduced with particular features: RAVEN, acronym for Rounded And Velvety Epidermal Nevus. We report the first argentinian case and review its clinical characteristics (*Dermatol. Argent.*, 2014, 20 (4): 268-270).

Keywords:

Epidermal nevus; acanthosis nigricans; FGFR3; mutations; RAVEN

Fecha de recepción: 08/07/2014 | Fecha de aprobación: 06/08/2014

¹ Profesor titular consulto

² Médica dermatóloga

Consultorio Prof. Dr. Hugo Cabrera.

Correspondencia: María Daniela Hermida. mdhermida@gmail.com

Caso clínico

Paciente varón de 40 años, que desde los 15 años notó la aparición de una lesión áspera, color marrón, en el hombro derecho, que creció durante 3 o 4 años y luego persistió inmodificable hasta la actualidad. Recibió diferentes terapéuticas (queratolíticos, retinoides tópicos, corticoides tópicos) sin resultados positivos.

Al examen físico presentaba en la cara anterior de axila y la zona pectoral derecha una lesión de disposición linear, vertical en axila y con disposición horizontal a nivel del pecho, constituida por lesiones circulares, de 1 a 3 cm de diámetro, confluentes, policíclicas, color marrón, de superficie rugosa y áspera (fotos 1 y 2). No hay sintomatología.

En el estudio histopatológico se observó hiperqueratosis ortoqueratósica, a predominio en ostios foliculares; acantosis irregular e hiperpigmentación de la capa basal (foto 3).

Comentario

Los nevos epidérmicos son hamartomas cutáneos constituidos por queratinocitos y su consecuencia fisiológica, las células córneas. Se incluyen dentro de los nevos epiteliales.¹

Su origen probable es a partir de células epidérmicas pluripotenciales del ectodermo embrionario, generalmente a través de mosaicismos. Se han identificado mutaciones en los genes del receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR3, el 33% de los NE tiene esta mutación) y del fosfatidilinositol 3-quinasa catalítica alfa (PIK3CA).²

Son poco frecuentes, estimándose en 1 cada 1.000 nacidos vivos. Son esporádicos, ya que las mutaciones son somáticas, o sea que se producen en células del cuerpo luego de la concepción, aunque muy raramente se describen casos familiares, debido a que la mutación ocurrió en células reproductivas (esperma o huevo). Están presentes desde el nacimiento en la mitad de los casos, y el resto aparece durante el primer año de vida, hasta los 10 años; excepcionales luego de esta edad. Son benignos, pero se malignizan en casos excepcionales. Pueden asociarse a otras malformaciones y constituir diversos síndromes.

Desde el punto de vista morfológico-topográfico se reconocen diferentes tipos: NE simple o vulgar, nevo unius lateris/NE linear, NE hemicorporal, NE folicular/peripilar, NE micropapular (PENS), queratosis neviforme de la mama, NEVIL y genodermatosis epidérmicas localizadas lineares (poroqueratosis, enfermedad de Darier tipo 1, enfermedad de Hailey-Hailey).³



FOTO 1. Lesión amarronada en cara anterior de hombro derecho.



FOTO 2. Elementos redondeados de textura áspera y disposición linear en axila.

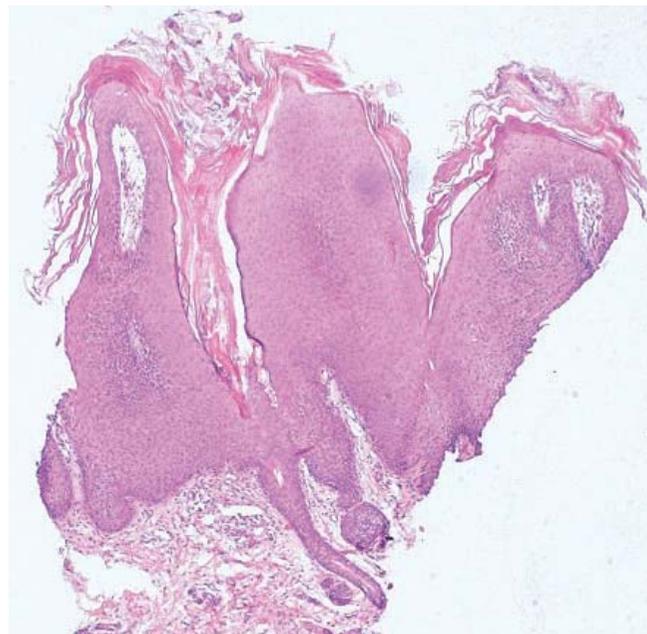


FOTO 3. Hiperqueratosis ortoqueratósica a predominio del ostium folicular. Acantosis y discreta papilomatosis (H y E, 10x).

Presentamos una nueva variedad descrita recientemente por Petit *et ál.*⁴ Los autores presentan tres casos de esta nueva forma de NE, al que denominan RAVEN (acrónimo de *rounded and velvety epidermal nevus*), y se destaca la similitud clínica e histológica con la acantosis nigricans. El caso 1 es similar al nuestro en cuanto a topografía y morfología.⁴

Hay otros casos similares publicados en la literatura con el título "Acantosis nigricans nevoide".^{5,6} No estamos de acuerdo con esta segunda denominación, ya que corresponde a otra entidad: una acantosis nigricans unilateral, habitualmente en coincidencia con un NE verrugoso vulgar en ese sitio o en proximidad.

Las características clínicas particulares de este nuevo nevo son: comienzo tardío, a diferencia de los nevos epidérmicos; forma redondeada de los elementos, color marrón y superficie rugosa.

La histopatología recuerda mucho a la acantosis nigricans, aunque clínicamente se diferencia de ésta por ser unilateral y linear, en ausencia de contexto endocrino o neoplásico.

Vabres postula que la patogenia de esta entidad se debe a una doble mutación.⁷ Hay tres entidades con características clínicas, histológicas y moleculares comunes: acantosis nigricans (AN), nevos epidérmicos (NE) y queratosis seborreicas (QS). Es muy probable que el gen FGFR3 esté implicado en su patogenia, como sucede con otros NE. Este gen codifica un receptor tirosin quinasa, cuya actividad puede estar aumentada por mutaciones activadoras, tanto germinales como somáticas. Cuanto mayor es la actividad, el fenotipo resultante es más severo.

Las mutaciones activadoras germinales dan osteodisplasias genéticas, como la acondroplasia o la displasia tanatofórica; la AN puede observarse en estas afecciones y también las QS.⁸

Las mutaciones activadoras somáticas se ven en las QS y en los NE. En el caso de los NE existe una mutación embrionaria precoz (poscigota), en la cual el clon de células mutadas precozmente adopta una disposición linear. En las QS la mutación es tardía (posembrionaria) y esta proliferación es concéntrica, lo que resulta en una forma clínica redondeada.⁷

El aspecto tan particular del RAVEN se debe a la coexistencia de elementos redondeados con disposición linear o segmentaria. Esta disposición se explica por un mosaicis-

mo en un embrión con una primera mutación heterocigota y luego una nueva mutación en el mismo locus, homocigota que produce las lesiones redondeadas. Es decir, hay una doble mutación somática en un individuo inicialmente indemne.

Esto también explica la coexistencia de AN con NE (acantosis nigricans nevoide) y QS; interpretamos a las QS como NE tardíos.

También se identificaron en los NE y las QS otros genes que participan en la señalización celular: PIK3CA, HRAS, KRAS, EGFR.⁷

Nuestro objetivo es presentar esta nueva entidad, el RAVEN, y describir el primer caso argentino. Se deben tener en cuenta en el diagnóstico diferencial otras dermatosis lineares, como el NEVIL y el liquen linear. Se comparte la postulación de la doble mutación como mecanismo patogénico.

Bibliografía

1. Cabrera H., García S. Nevos epidérmicos. Cabrera H., García S. Nevos, *Actualizaciones médicas*, Buenos Aires, 1998.
2. Hafner C., Van Oers J. M., Vogt T., Landthaler M. *et ál.* Mosaicism of activating FGFR3 mutations in human skin causes epidermal nevi, *J. Clin. Invest.*, 2006, 116: 2201-2207.
3. Castro Pérez G., Della Giovanna P., Cabrera H.N., García S. Nevos epidérmicos: estudio retrospectivo de 133 casos, *Dermatol. Argent.*, 2011, 17: 46-49.
4. Petit A., Lemarchand-Venencie F., Pinquier L., Lebbe C. *et ál.* Acanthosis nigricans nevoide ou RAVEN (rounded and velvety epidermal nevus): tríos cas, *Ann. Dermatol. Venereol.*, 2012, 139: 183-188.
5. Curth H.O. Unilateral epidermal nevus resembling acanthosis nigricans, *Br. J. Dermatol.*, 1976, 95: 433-436.
6. Sakuta R., Aikawa H., Takashima S. Yoza A. *et ál.* Epidermal nevus syndrome with hemimegalencephaly: a clinical report of a case with acanthosis nigricans-like nevi on the face and neck, hemimegalencephaly, and hemihypertrophy of the body, *Brain & Dev.*, 1989, 11: 191-194.
7. Vabres P. Naevus épidermiques linéaires et arrondis: une hypothèse pathogénique, *Ann. Dermatol. Venereol.*, 2012, 139: 177-179.
8. Hafner C., Van Oers J. M. M., Landthaler M., *et ál.* High frequency of FGFR3 mutations in adenoid seborrheic keratosis, *J. Invest. Dermatol.*, 2006, 126: 2404-2407.