

Mosaicismos cutáneos, fenotipo clínico de algunas genodermatosis y defectos congénitos cutáneos

Cutaneous mosaicisms: clinical phenotype of some genodermatoses and congenital skin defects

Yamirka Ramírez Hidalgo^{1*} <https://orcid.org/000-0002-0766-6345>

Yordania Velázquez Ávila² <https://orcid.org/0000-0002-2846-3432>

Mayra Lozano Lavernia¹ <https://orcid.org/0000-0002-3306-9181>

¹Hospital General Docente “Dr. Ernesto Guevara de la Serna”. Las Tunas, Cuba.

²Hospital Pediátrico Provincial Docente “Mártires de Las Tunas”. Las Tunas, Cuba.

*Autor para la correspondencia: yodaniava@ltu.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades genéticas y anomalías congénitas cutáneas son causa de alrededor del 25 % de los ingresos en hospitales pediátricos, de ellas alrededor del 15 al 20 % afectan la piel y sus anejos. En la provincia Las Tunas, el 22,22 % de las enfermedades genéticas presentan un patrón de mosaicismo cutáneo como fenotipo clínico que dificulta su diagnóstico.

Objetivo: Profundizar en las características clínicas de algunas genodermatosis y anomalías congénitas cutáneas que manifiestan mosaicismo cutáneo.

Método: Se realizó la revisión de la literatura disponible en SciElo, PubMed Central, Medline, Clinicalkey, Orphanet y OMIM. Los descriptores utilizados fueron: genética médica, enfermedades dermatológicas genéticas, anomalías congénitas, mosaicismo, melanosis y neurofibromatosis. Durante el proceso de revisión se citaron 4 libros y 18 artículos, con un 90,91 % de actualización en los últimos 5 años.

Análisis y síntesis de la información: Se revisaron conceptos básicos relacionados con genodermatosis, anomalías congénitas y mosaicismos cutáneos, y se profundizó en las características clínicas de algunas genodermatosis y anomalías congénitas cutáneas que pueden presentar mosaicismo cutáneo, tales como: hipermelanosis nevoide lineal arremolinada, síndrome de LEOPARD, melanosis neurocutánea y neurofibromatosis segmentaria.

Conclusiones: Los avances en el campo de la genética humana han permitido profundizar en las características clínicas de las genodermatosis y anomalías congénitas cutáneas, y dentro de ellas, las que cursan con algún patrón de

mosaicismo cutáneo, lo cual además de facilitar su diagnóstico, permite indicar la terapéutica adecuada para cada dermatosis.

Palabras clave: genodermatosis; anomalías congénitas cutáneas; mosaicismo.

ABSTRACT

Introduction: Skin genetic diseases and congenital anomalies are responsible for about 25% of the pediatric hospital admissions. Of these, 15% to 20% affect the skin and its appendages. In the province of Las Tunas, 22.22% of the genetic conditions present a cutaneous mosaicism pattern as clinical phenotype, which hampers their diagnosis.

Objective: Gain insight into the clinical characteristics of some genodermatoses and congenital skin anomalies manifesting cutaneous mosaicism.

Method: A bibliographic review was conducted in the databases SciELO, PubMed Central, MEDLINE, Clinical key, Orphanet and OMIM. The descriptors used were "medical genetics", "genetic skin conditions", "congenital anomalies", "mosaicism", "melanosis" and "neurofibromatosis". Four books and 18 articles were cited during the review, with 90.91% updating in the last five years.

Data analysis and synthesis: An analysis was done of basic concepts related to genodermatosis, congenital anomalies and cutaneous mosaicisms, broadening knowledge about the clinical characteristics of some genodermatoses and congenital skin anomalies which may present cutaneous mosaicism, such as linear and whorled nevoid hypermelanosis, LEOPARD syndrome, neurocutaneous melanosis and segmental neurofibromatosis.

Conclusions: Progress in the field of human genetics has made it possible to gain insight into the clinical characteristics of genodermatoses and congenital skin anomalies, among them those following a cutaneous mosaicism pattern. Such knowledge not only facilitates diagnosis, but also leads to the appropriate treatment for each dermatosis.

Keywords: genodermatosis; congenital skin anomalies; mosaicism.

Recibido: 12/01/2020

Aprobado: 17/02/2020

Introducción

Las enfermedades genéticas y defectos congénitos son causa de alrededor del 25 % de los ingresos en hospitales pediátricos.⁽¹⁾ Las que afectan la piel y sus anexos representan entre el 15 - 20 % de los casos, dada la frecuencia de expresión de las mismas.⁽²⁾

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce a Cuba como un país que integró los servicios de genética médica a los tres niveles de atención del sistema nacional de salud, y a partir de la década de 1980 implementó un programa nacional de diagnóstico, atención y prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos.⁽³⁾

En la provincia Las Tunas, los registros de este programa evidencian que en la población tunera 22,22 % de estas enfermedades presentan afectación cutánea, y dentro de ellas muchas presentan un fenotipo clínico que muestran mosaicismos cutáneos, tales como: hipermelanosis nevoide lineal arremolinada, síndrome de LEOPARD, melanosis neurocutánea y neurofibromatosis segmentaria.^(4,5) Los mosaicismos cutáneos representan formas clínicas atípicas y el pobre conocimiento que sobre ellas se tiene dificulta el diagnóstico.⁽⁴⁾

Se realiza esta revisión con el objetivo de profundizar en las características clínicas de algunas genodermatosis y anomalías congénitas cutáneas que manifiestan mosaicismo cutáneo.

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura disponible en Scielo, PubMed Central, Medline, Clinicalkey, Orphanet, OMIM. Los descriptores utilizados fueron: genética médica, enfermedades dermatológicas genéticas, mosaicismo, melanosis y neurofibromatosis. Durante el proceso de revisión, se consultaron 77 referencias, en las bases de datos, de las cuales fueron citados 4 libros y 18 artículos, con un 90,91 % de actualización en los últimos 5 años.

Análisis y síntesis de la información

En años recientes se han podido identificar más de 1000 genes relacionados con fenotipos cutáneos.⁽⁶⁾ En un sentido amplio, la mayor parte de las enfermedades dermatológicas tienen un origen genético, desde la psoriasis, hasta la dermatitis atópica, el melanoma o el lupus eritematoso, en estos casos mediante los fenómenos epigenéticos. Sin embargo, en sentido más estricto, cuando se habla de genodermatosis se hace referencia a procesos en los que las anomalías genéticas, tienen un papel predominante en la génesis de la enfermedad, y originan un cuadro clínico característico que a menudo sigue una herencia claramente mendeliana. En su mayoría son monogénicas, pero pueden ser poligénicas, o producidas por alteraciones cromosómicas.⁽⁷⁾

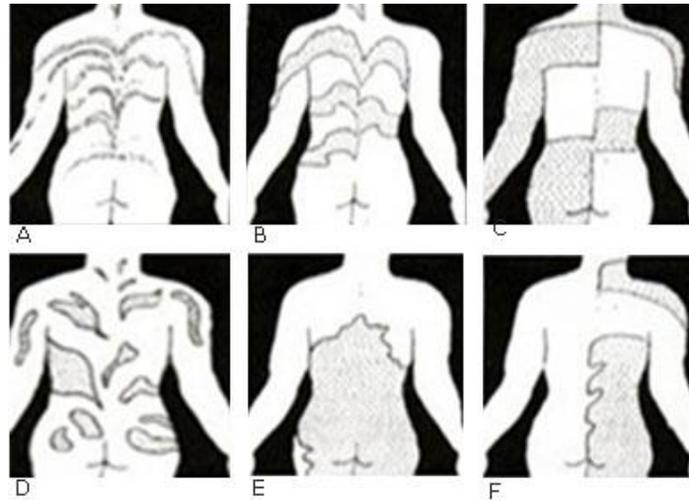
Los defectos congénitos son toda anomalía de estructura anatómica, visible al examen clínico del recién nacido, o posterior al nacimiento, cuando se hace patente el defecto funcional de un órgano interno afectado anatómicamente. En sentido general, estos ocurren durante la morfogénesis durante el período embrionario. No todos los defectos congénitos tienen una etiología genética, ni todas las enfermedades genéticas presentan defectos congénitos.⁽⁸⁾

En genética, la palabra mosaicismo hace referencia a los errores de la mitosis durante las primeras fases del desarrollo, bien durante la separación del huevo fecundado, o en las células somáticas, lo que genera alteraciones que dan lugar a la aparición de dos o más poblaciones de células en el mismo individuo.

El concepto de mosaicismo cutáneo fue reportado por primera vez en el año 1983 en un paciente con hiperpigmentación lineal, reflejada en mosaicismos de trisomía.⁽⁹⁾ Se plantean dos grupos distintivos de mosaicismo: el mosaicismo hereditario, o epigénico, que puede ser causado por mutaciones ligadas al cromosoma X y es heredable, y el mosaicismo esporádico, o genómico, que puede originarse tanto por una mutación autosómica letal, como no letal y generalmente no se hereda, con la excepción de los rasgos paradominantes.^(8,9)

El mosaicismo puede afectar cualquier zona del individuo, en dependencia del estadio del desarrollo embrionario y puede presentarse en las líneas celulares germinales, somáticas, o en ambas.

Dentro de los mosaicismos cutáneos se encuentran cinco patrones: las líneas de Blaschko, patrón en tableros de ajedrez, patrón filoides, en parches y lateralizado (Fig. 1).⁽⁹⁾



(Tomado de: <http://www.dermatologiarosario.com.ar/pps/monografias/MOSAICISMO%20CUTANEO.pdf>)

Fig. 1 - Patrones de mosaicismos cutáneos. *A: Líneas de Blaschko angostas, B: Líneas de Blaschko anchas, C: Patrón en tablero de ajedrez, D: Patrón filoide, E: Patrón en parches, F: Patrón lateralizado.

Lauzurica E, menciona en su artículo, que actualmente se sabe que las líneas de Blaschko son un patrón cutáneo lineal descrito por *Alfred Blaschko*, dermatólogo alemán, y determinados por la migración de células cutáneas durante la embriogénesis desde la cresta neural.⁽¹⁰⁾

Velázquez Ávila y otros, en su artículo “Líneas de Blaschko”, patrón expresado en algunas enfermedades dermatológicas, mencionan los patrones de las líneas de Blaschko:⁽¹¹⁾

- Forma de V en la parte alta de la espalda, con el vértice de la misma en el centro y hacia abajo.
- Forma de S itálica en el abdomen.
- Forma lineal en extremidades.
- U invertida, si se sigue su trayecto desde el tórax.
- Forma circular, confluyendo en la raíz nasal en la cara.

En este mismo artículo, los autores abordan algunas enfermedades dermatológicas en las que pudieran presentarse estos patrones. Entre las enfermedades citadas se encuentra la hipermelanosis nevoide lineal arremolinada.⁽¹¹⁾ Por tratarse de una de las genodermatosis presentes en la provincia Las Tunas, en las que se puede encontrar este patrón de mosaicismo cutáneo, y que además puede confundirse

con otros mosaicismos como son la incontinencia pigmenti y la hiperqueratosis epidermolítica, se ha considerado importante abordarla.

Hipermelanosis nevoide lineal y arremolinada

Fue descrita por Kalter en 1988, como un desorden pigmentario esporádico, que se manifiesta en las primeras semanas de vida con máculas hiperpigmentadas de configuración arremolinada, que siguen las líneas de Blaschko, respeta mucosas, palmas y plantas, y zonas en las que no existen lesiones cutáneas pustulosas o verrugosas precedentes (Fig. 2).⁽¹²⁾



Fig. 2 - Hipermelanosis nevoide lineal arremolinada en un lactante.

Se diferencia de la incontinencia pigmenti porque no presenta predilección por sexo y en ocasiones se acompaña de hallazgos extra cutáneos, que afectan predominantemente el sistema nervioso y musculoesquelético. En el estudio histológico de las áreas de piel hiperpigmentadas se evidencia la hiperpigmentación basal sin aumento del número de melanocitos en ausencia de incontinencia pigmentaria.⁽¹²⁾

El mosaicismo con patrón en tablero de ajedrez, se caracteriza por áreas cuadradas hiperpigmentadas alternantes, distribuidas uni o bilateralmente, que muestran una delimitación neta en la línea media, ejemplo claro de este patrón es el nevus spilus sistematizado.⁽⁹⁾ En Las Tunas, los autores no han registrado pacientes con este tipo de patrón cutáneo.

El de patrón filoide, semejante a hojas, se caracteriza porque las anomalías pigmentarias se distribuyen en forma de ornamentos florales, presentando múltiples parches ovals o lanceolados de hiper o hipopigmentación. Estos parches no siguen las líneas de Blaschko, pero sí presentan una separación neta en la línea

media.⁽⁹⁾ En la provincia Las Tunas los autores han observado este patrón en un paciente con síndrome de LEOPARD.

Síndrome de LEOPARD (OMIM 151100, ORPHA 500)

Es un trastorno genético, multisistémico, poco frecuente, caracterizado por lentigos, miocardiopatía hipertrófica, talla baja, malformación torácica y rasgos faciales dismórficos. Se transmite en forma autosómica dominante, con alta penetrancia y expresividad variable.⁽¹³⁾

Este síndrome fue descrito por primera vez en 1936 por *Zeisler* y *Becker* y, años más tarde en 1969, *Gorlin* y otros autores, propusieron el acrónimo formado por las iniciales en inglés de las principales manifestaciones:

- L: Lentiginosis
- E: Electrocardiograma alterado (bloqueo y hemibloqueo de rama y desviación del eje hacia la izquierda)
- O: Hipertelorismo ocular
- P: Estenosis pulmonar
- A: Anomalías genitourinarias
- R: Retraso del crecimiento
- D: Deafness (sordera neurosensorial)⁽¹⁴⁾

Las manifestaciones dermatológicas constituyen el primer signo visible de esta genodermatosis. Los lentigos son el elemento característico. Están presentes desde el nacimiento, o aparecen durante la niñez, y son muy numerosos en la etapa adulta. Se localizan en piel y mucosas y afectan áreas expuestas y no expuestas, incluidas palmas y plantas (Fig. 3).

En general respetan labios y mucosa oral. Consisten en máculas hiperpigmentadas, cuya coloración varía del pardo al pardo-negrusco, de 2 a 5 milímetros de diámetro, de contornos netos, en ocasiones irregulares por coincidir con la desembocadura de los ostium foliculares. También pueden presentarse máculas de varios centímetros de diámetro, generalmente congénitas, de coloración negruzca denominadas “manchas de café negro” ya que tienen cierta similitud con las “manchas café con leche” pero de coloración más oscura.^(13,15)



Fig. 3 - Paciente con síndrome de LEOPARD en patrón filoide.

El mosaicismo de patrón en parches se caracteriza por parches redondeados o irregulares que no muestran separación en la línea media, lo que lo distingue del resto de los patrones pigmentarios.⁽⁹⁾ El prototipo de este patrón es el nevus melanocítico gigante, que puede asociarse a una afectación melanocítica cerebral (melanosis neurocutánea).

Melanosis neurocutánea (ORPHA 2481, OMIM 249400)

La melanocitosis neurocutánea (MNC) es un trastorno neurológico congénito, poco frecuente, caracterizado por agregaciones anormales de melanocitos dentro del sistema nervioso central (melanocitosis leptomenínea), asociado con nevos melanocíticos congénitos grandes o gigantes.⁽¹⁶⁾

Es un defecto congénito descrito de manera inicial en 1861 por Criscito MC. En 1964 se establecieron los criterios diagnósticos: presencia de nevos congénitos grandes (20 cm de diámetro o más, en el adulto o su tamaño proporcional de nueve centímetros en la cabeza o seis centímetros en el resto del cuerpo del neonato y lactante); y múltiples (si existen al menos tres lesiones); asociadas a melanosis o melanomas meníneos (Fig. 4); ausencia de melanoma cutáneo, salvo si las lesiones meníneas son de aspecto microscópico y benignas; no evidencia de melanoma meníneo, excepto en los casos en que las lesiones cutáneas sean benignas.⁽¹⁷⁾



Fig. 4 - Paciente con melanosis neurocutánea gigante mostrando claramente un patrón en parche.

El patrón lateralizado involucra una mitad del cuerpo con límite estricto en la línea media. Se ha demostrado por análisis moleculares un origen mosaico.⁽⁹⁾ Un ejemplo lo constituye la neurofibromatosis segmentaria.

Neurofibromatosis segmentaria

La neurofibromatosis (**OMIM 162200**), se define como un trastorno neurocutáneo, de origen genético, caracterizado fundamentalmente por alteraciones melánicas de la piel y la presencia de tumores, como resultado de la afectación del tejido nervioso periférico. Debido a esto, muy pocas estructuras quedan exentas de manifestaciones clínicas.

La enfermedad fue descrita desde los inicios del siglo XIII. Fue Von Recklinghausen en 1882, quien introdujo el término “neurofibroma”, detalló las lesiones de piel y precisó el carácter hereditario de la enfermedad, de ahí que sea conocida como enfermedad de von Recklinghausen.

Es causada por una mutación en el gen neurofibrina en el cromosoma 17q11.⁽¹⁸⁾ A pesar de corresponder a una mutación aislada y tener una tasa de prevalencia baja en la población, se ha reportado progresión de la neurofibromatosis segmentaria a lesiones malignas, lo que hace necesario su oportuno y correcto diagnóstico.⁽¹⁹⁾

Las primeras referencias citadas acerca de la neurofibromatosis segmentaria fueron hechas por *Gammel* en 1931 y dos décadas más tarde, *Miller* y *Sparkers*

proponen el término de neurofibromatosis segmentaria. Es una forma de presentación de neurofibromatosis tipo1,^(19,20) caracterizada por manchas café con leche y/o la presencia de pecas axilares, con una disposición ipsolateral en áreas restringidas del cuerpo (Figs. 5 y 6).



Fig. 5 - Paciente con neurofibromatosis segmentaria que presenta manchas café con leche en región lateral del cuello, presentaba además nódulos de Lisch.

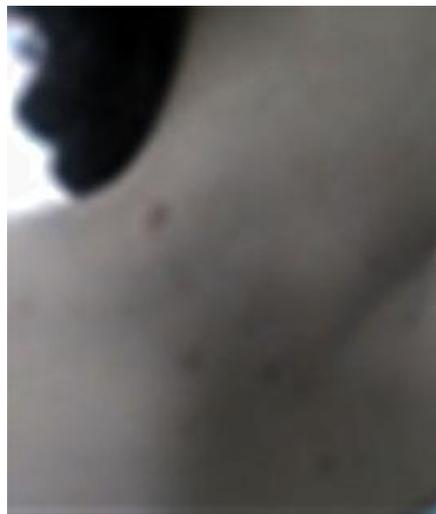


Fig. 6 - Paciente con neurofibromatosis segmentaria, presentaba además nódulos de Lisch.

Cuando se forman neurofibromas, estos no rebasan la línea media y pueden estar presentes hamartomas en el iris (nódulos de Lisch). Surgen debido a una mutación poscigótica, que puede afectar a las gónadas en algunos pacientes y generalmente

no es heredable. Se han distinguido cuatro subtipos: verdadera, localizada con afectación profunda, hereditaria y bilateral.⁽²⁰⁾

Conclusiones

Los avances en el campo de la genética humana han permitido profundizar en las características clínicas de las genodermatosis y anomalías congénitas cutáneas, y dentro de ellas, las que cursan con algún patrón de mosaicismo cutáneo, lo cual además de facilitar su diagnóstico, permite indicar la terapéutica adecuada para cada dermatosis.

Referencias bibliográficas

1. Lantigua Cruz A. Pediatría. Diagnóstico y tratamiento. La Habana: Ed Ciencias Médicas; 2016. p. 97-114.
2. Velázquez Ávila Y, Morales Solís M. Enfermedades genéticas de la piel. Revista electrónica Zoilo Marinello. 2015 [acceso 03/02/2018];40(11). Disponible en: <http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/363>
3. Roblejo Balbuena H, Marcheco Teruel B. Genetics and genomics medicine in Cuba. Molecular genetics and genomic medicine around the world. 2017 [acceso 03/02/2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28546990>
4. Carcasés Carcasés E, Orive Rodríguez NM, Romero Portelles LC, Silva González GK. Enfermedades genéticas más frecuentes en pacientes atendidos en consulta de genética clínica. Revista Zoilo Marinello. 2015 [acceso 27/11/2018];40(3). Disponible en: <http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/84>
5. Velázquez Avila Y, Morales Solís M, Torres Reyes JE. Caracterización de los pacientes con genodermatosis en Las Tunas 30 años de estudio. Ciencia e innovación tecnológica. Cuba: Ed Académica Universitaria; 2019 [acceso 15/02/2018];Vol. VII. p. 106. Disponible en: <http://edacunob.ult.edu.cu/xmlui/handle/123456789/106>
6. Julie V, Schaffer MD. Practice and educational gaps in genodermatosis. Dermatol Clin. 2016 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2016.02.007>
7. Arenas R. Atlas, diagnóstico y tratamiento. 6 ed. México: McGraw-Hill; 2017.
8. Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ. Genética médica. 4 ed. España: ELSEIVER; 2011. p. 1-24.

9. Pistelli A. Mosaicismo cutáneos [Tesis de Especialidad]. Argentina: Universidad Nacional De Rosario. Facultad de Ciencias Médicas, Carrera de Posgrado de Especialista en Dermatología; 2017. [acceso 23/11/2018]. Disponible en: <http://www.dermatologiarosario.com.ar/pps/monografias/MOSAICISMO%20CUTANEO.pdf>.
10. Lauzurica E. Liquen estriado, una dermatosis lineal [Tesis de Especialidad]. Argentina: Universidad Nacional De Rosario, Facultad de Ciencias Médicas, Carrera de Posgrado de Especialista en Dermatología; 2015. [acceso 23/11/2018]. Disponible en: <https://lauzuricaderma.com/tag/lineas-de-blaschko>
11. Velázquez Ávila Y, Morales Solís M, Torres Reyes JE. Líneas de Blaschko, patrón expresado en algunas enfermedades dermatológicas. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2018 [acceso 15/12/2018];43(2). Disponible en: <http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1237>
12. Endara Camacho A, Rosero Arcos C, Hidalgo Cárdenas K, Paredes Caceido R. Hiper melanosis nevoide lineal y espiral: comunicación de un caso en Ecuador. Dermatol pediátr latinoam. 2018 [acceso 15/12/2018];13(2):66-76. Disponible en: http://www.msldermapato.com.mx/descargables/Poster_Andrea_Endara.pdf
13. Sarkozy A, Digilio MC, Dallapiccola B. Síndrome de LEOPARD. ORPHANET. 2016 [acceso 15/12/2018];13. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=1032&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=LEOPARD
14. Rodríguez Moreno E, Rodríguez López LA, Gavilanes Hernández R, Milord Fernández Y, Ercia Arenal J, Cuéllar Gallardo A, *et al.* Muerte súbita en paciente con Síndrome LEOPARD. Rev CorSalus. 2015 [acceso 23/11/2018];7(4):314-7. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/download/79/158>
15. Hamosh A. Síndrome de LEOPARD. OMIM. 2019 [acceso 03/01/2019]. Disponible en: <https://omim.org/entry/151100?search=s%C3%ADndrome%20de%20LEOPARD>
16. Melanosis neurocutánea. Orphanet. 2018 [acceso 03/01/2018]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=2294&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Melanosis-neurocut-nea
17. Santana Hernández EE, Llauradó Robles RA. Melanosis neurocutánea: presentación de caso. Rev. Arch Med Camagüey. 2017 [acceso 03/10/2018];21(5). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v21n5/amc120517.pdf>

18. Duat Rodríguez A. Características fenotípicas y genéticas en la neurofibromatosis tipo 1 en la edad pediátrica [Tesis de Especialidad]. Madrid, España: Universidad Autónoma de Madrid; 2015. [acceso 23/11/2018]. Disponible en:
https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/667203/duat_rodriguez_anna.pdf?sequence=1
19. Campollo Rodríguez I, Rodríguez Rojas JL, Limache Yaringaño LM. Neurofibromatosis segmentaria: presentación de un caso. Rev Archivo Médico de Camagüey. 2011 [acceso 03/10/2018];15(6). Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552011000600009&lng=es&nrm=iso&tlng=es
20. Tiller G. Neurofibromatosis. OMIM. 2017 [acceso 03/10/2018]. Disponible en:
<https://omim.org/entry/162200>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de ningún tipo con la elaboración de este documento.

Contribución de los autores

Yamirka Ramírez Hidalgo: Concepción de la idea original, búsqueda bibliográfica, organización de la información y redacción del artículo.

Yordania Velázquez Ávila: Organización de la información, búsqueda bibliográfica, redacción del artículo y aprobación del informe final.

Mayra Lozano Lavernia: Búsqueda bibliográfica y redacción del artículo.