

# Hipermelanosis Nevoide Lineal y en Remolinos

GUERRERO VAZQUEZ, J.

Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital Punta de Europa. Algeciras (Cádiz).

Fecha de publicación: marzo de 2011

## INTRODUCCION

La Hipermelanosis nevoide lineal y en remolinos (HNLR) (Linear and whorled nevoide hypermelanosis) fue reconocida como entidad nosológica independiente en 1.988 por Kaltar et al. describiéndola entonces como un trastorno pigmentario reticulado de carácter esporádico probablemente debido a un mosaicismo cutáneo. La enfermedad se manifiesta pocas semanas después del nacimiento en forma de líneas o bandas hiperpigmentadas de 1 a 5 mm, ordenadas siguiendo las líneas de Blaschko, con la particularidad en su distribución de no afectar la cara, las áreas palmoplantares ni las mucosas. Lo habitual es que estas lesiones se estabilicen o incluso se atenúen después de 1 a 2 años de evolución, siendo destacable que, a diferencia de la Incontinencia pigmenti, su aparición no se precede de fenómenos inflamatorios, así como que, histológicamente, no se asocian fenómenos de incontinencia pigmentaria.

Los criterios establecidos por estos autores para asumir el diagnóstico de HMLR se resumen en la tabla 1.

**Tabla 1. Criterios diagnósticos de la Hipermelanosis nevoide lineal y en remolinos.**

- Debut en las primeras semanas de vida.
- Afectación esporádica.
- Ausencia de estado inflamatorio, vesiculoso o verrugoso, precediendo a la erupción.
- Progresión de la misma durante los dos primeros años con estabilización posterior.
- Hiperpigmentación macular en elementos de 1 a 5 mm de diámetro, más o menos confluyente, siguiendo las líneas de Blaschko, respetando las regiones palmoplantares y las mucosas.
- Histológicamente, hiperpigmentación de la capa basal, sin incontinencia pigmentaria, y con o sin hiperplasia melanocitaria.
- Posible asociación a otras anomalías congénitas

El caso que presentamos nos da la oportunidad de revisar una serie de cuadros caracterizados fundamentalmente por manifestarse por

lesiones discrómicas de la piel que, lejos de estar bien definidos nosológicamente, parecen desdibujarse o incluso imbricarse entre sí a la luz de las más recientes investigaciones.

A la hora de revisar el tema deben tenerse inicialmente en cuenta dos aspectos: Primero, que en la literatura a la HNLR podemos encontrarla descrita con otras denominaciones tales como Hiperpigmentación reticulada zoniforme, Nevus lentiginoso zoniforme, Hiperpigmentación zoniforme (Claude 1998), Hiperpigmentación en piel de cebrá (Alimurung et al 1979); y, segundo, que, como más adelante comentaremos, no es fácil, ni probablemente correcto, diferenciarlo de otras discromías cutáneas que se manifiestan siguiendo patrones espirales.



Matizando la descripción inicial, según la cual la HNLR es un trastorno esporádico con lesiones distribuidas bilateralmente y con tendencia a la estabilización e incluso atenuación a partir de los dos años de edad, debe conocerse que, rompiendo este esquema general, se han descrito casos familiares, formas hemicorporales (Claude 1988) y pacientes en los que el proceso de hiperpigmentación lejos de estabilizarse en la infancia progresa a lo largo de los años (Mendiratta 2001). En lo referente al género, ambos sexos se afectan por igual, al contrario de lo que sucede en dos cuadros con los que siempre es necesario establecer el diagnóstico diferencial, la Incontinencia pigmenti tipo Bloch-Sulzberger (IP) y la Hipomelanosis de Ito (HI), enfermedades éstas en las que se encuentra una

clara predominancia del femenino (Claude 1998).



Otro aspecto de gran interés y trascendencia nosológica es su asociación o no a manifestaciones malformativas y neurológicas porque, aunque la opinión más extendida haya sido que la HNLR no se asocia típicamente a anomalías extracutáneas, se han comunicado muchos casos en los que indudablemente existe esta asociación. Tal dilema lo resuelven algunos autores proponiendo que ambos grupos se consideren entidades distintas reservando el diagnóstico de HNLR para los pacientes que muestran patología cutánea en ausencia de hallazgos sistémicos y calificando de HI a aquellos en que éstos estén presentes (Nehal 1996, Loomis 1997, Lombillo y Sybert 2005). Un dato clínico que contribuye a la confusión nosológica es que se han descrito pacientes en los que coexisten bandas hipo e hiperpigmentadas, e incluso cutis tricolor (Happle et al, 1997, Ruggieri 2000) y otros en los que cuesta precisar que tipo de células son las normales, si las que parecen corresponderse con el tono de la piel “de fondo” o, por el contrario, las que constituyen las bandas más llamativas a la simple inspección. A efectos prácticos debe subrayarse que, sea cual sea el diagnóstico provisional (forma clásica de HI o de HNLR), el hallazgo de bandas espiraladas hipo o hiperpigmentadas, suele corresponderse con la existencia de un mosaicismo cutáneo y esto obliga a investigar sistemáticamente la posibilidad de que a la discromía se asocien anomalías extracutáneas. (Loomis 1997).



Como se anticipaba líneas atrás, no todos los autores aceptan una clara diferencia nosológica entre las discromías espiraladas y especial pero no exclusivamente, entre HI y HNLR (Lombillo y Sybert 2005). Estos autores entienden que más que entidades “simples” se trata de dos grupos de trastornos heterogéneos probablemente imbricados entre sí. Un hecho que ha contribuido y sigue contribuyendo a la confusión cuando se revisa en tema, es que los términos HI y HNLR son definidos de forma distinta por diversos autores y, como consecuencia de ello, incluyen en sus series distintos subgrupos de pacientes con discrasias pigmentarias de distribución lineal. Partiendo de esta evidencia y con el propósito de mejorar su adscripción nosológica se ha propuesto que tales denominaciones sean sustituidas por términos más descriptivos tales como **Hipopigmentación nevoide** e **Hiperpigmentación nevoide** que, al fin y al cabo, se limitan a describir hallazgos cutáneos sin implicar diagnósticos definitivos. Una precisión diagnóstica posterior podría hacerse atendiendo a la existencia o no de alteraciones acompañantes. Con ello a la calificación inicial de la discromía se debería añadir la consideración de si el trastorno cursa “**con anomalías extracutáneas**” o “**sin anomalías extracutáneas**”. Entendemos que esto, que se ha propuesto para las patologías que cursan con HIOPigmentación (cita 73 de Loomis 1997), podría extenderse a los que, por el contrario, se manifiestan con HIPERpigmentación.

Volviendo por un momento al paciente que hemos presentado podríamos admitir que se trata de una **Hipermelanosis nevoide espiralada asociada a manifestaciones sistémicas** dado que, aunque no cumple algunos de los criterios diagnósticos establecidos –lo que atribuimos a lo incompleto de la investigación–, la clínica es sumamente sugerente. De hecho, este fue nuestro diagnóstico inicial. Las dudas surgieron al profundizar en la revisión del tema.

Actualmente entendemos que tan razonable como aceptar el diagnóstico anterior sería considerar la posibilidad de que, de acuerdo con el punto de vista de Lombillo y Sybert (2005) estemos ante una forma dermatológicamente inhabitual de **Hipomelanosis de Ito**, tan inhabitual que las bandas espiriladas lejos de mostrar la clásica Hipopigmentación, exhiben una clara **hiperpigmentación**. En la excelente revisión que estas autoras hacen sobre los "Mosaicismos en los trastornos de la pigmentación cutánea", se afirma que en los casos de auténtica HNLR las manifestaciones patológicas se limitan a la piel considerando que en aquellos en los que a las alteraciones cutáneas se asocian alteraciones sistémicas, debe establecerse el diagnóstico de HI (luego se discutirá acerca de la validez de la denominación Hipomelanosis de Ito).

Por su parte Taibjee et al (2004) consideran que existe una evidencia cada vez mayor de que, tanto la HI como los trastornos relacionados con ella (HNLR, Nevus depigmentosus), son el resultado de un mosaicismo, deduciendo de ello que este grupo de trastornos debería denominarse genéricamente "**mosaicismo pigmentario**".

El término mosaicismo expresa que en un mismo individuo coexisten dos o más líneas celulares genéticamente diferentes. En estos individuos, las líneas celulares genéticamente distintas pueden producir diferentes cantidades de melanina ocasionando con ello discromías, es decir, áreas circunscritas de desigual grado de pigmentación (Niessen 2005). Varios pueden ser los mecanismos involucrados en el mosaicismo: lionización, quimerismo, mosaicismo cromosómico, mutaciones somáticas y half-chromatides mutaciones.

Lombillo y Sybert abundan en esta idea e incluso extreman la discusión al opinar que ha llegado la hora de abandonar la terminología clásica (Hipomelanosis de Ito, Hipermelanosis nevoide espiriliada, Nevus depigmentosus) a favor de los términos Discromía y Mosaicismo cutáneo distinguiendo dos situaciones: la **DISpigmentación en patrón** y el **Mosaicismo**. La primera denominación se utilizaría para describir los trastornos discrómicos que reproducen un determinado modelo morfológico (líneas clásicas de Blaschko o cualquiera de sus variantes, v. gr. filoide, "en tablero de damas") pero en los que no se ha demostrado la existencia en la piel de diferentes

líneas celulares (es decir de mosaicismo) sea porque no se ha investigado o porque dicha investigación no ha sido capaz de demostrar su existencia. La segunda, es decir, el Mosaicismo propiamente dicho, se correspondería con los casos de discromía en los que mediante las investigaciones pertinentes se ha podido demostrar un mosaicismo cromosómico o genético.

#### DIAGNÓSTICO CITOGÉNÉTICO

Se admite que los individuos que presentan bandas discrómicas de hipo o hiperpigmentación siguiendo los distintos patrones de Blaschko, son portadores de alguna forma de mosaicismo por lo que, ante tal situación, procede investigar esta posibilidad mediante los adecuados tests citogenéticos (Niessen 2005).

A título de información elemental conviene precisar que una correcta investigación citogenética debe incluir, al menos, 100 linfocitos y 100 fibroblastos cutáneos y que debe completarse con la realización de una biopsia en ambos tipos de piel. Este tipo de investigación "ampliada" se justifica porque aun existiendo, el estado de mosaicismo puede no detectarse mediante las investigaciones convencionales sobre linfocitos de sangre periférica y sí al realizarlo sobre cultivo de fibroblastos dada su mayor sensibilidad. En los casos en los que la sospecha clínica sea muy elevada, la persistente normalidad de estos estudios citogenéticos probablemente dependa de que el mosaicismo genético solo esté presente en un nivel molecular o bien en que no se ha reparado en la existencia de anomalías citogenéticas menores (Küster 1999). En tales casos, si fuera posible, debería procederse a realizar los estudios sobre queratinocitos. Es obvio que la más concluyente de las investigaciones citogenéticas en los casos sospechosos de mosaicismo cutáneo sería que se realizara sobre los melanocitos ya que ellos son, en definitiva, las células responsables de la pigmentación la piel. Esta posibilidad diagnóstica tropieza con la dificultad para conseguir cultivos de melanocitos (Küster 1999, Niessen 2005).

Se ha comunicado un amplísimo abanico de anomalías citogenéticas incluyendo poliploidia, aneuploidia, deleciones cromosómicas, inserciones y translocaciones. El hecho de que cualquier cromosoma puede verse afectado explica la amplia heterogeneidad de las características sistémicas en la anteriormente conocida como HI por lo cual es razonable pensar que la entidad así denominada no es una

única enfermedad. Una excelente revisión sobre la Hipomelanosis de Ito clásica podéis encontrarla en la amplia serie publicada en 1988 por el equipo del Dr. I. Pascual-Castroviejo de la clínica Infantil La Paz (Madrid)

Por otra parte se conoce que diversas anomalías cromosómicas pueden manifestarse como un fenotipo pigmentario común y es interesante subrayar que es probable que sean precisamente tales anomalías en los cromosomas las que determinen las manifestaciones discrómicas en “patrón” propias de las enfermedades citadas, a través de una alteración específica de la expresión o función de los genes (Loomis 1993, Taibjee et al 2004).

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las diferencias y semejanzas entre la HI y la HNLR ya se han expuesto antes.

Respecto a la **Incontinentia pigmenti (IP) tipo Bloch-Sulzberger**, diagnóstico planteado repetidamente en vuestras intervenciones, consideramos que es, desde luego, una sospecha pertinente dado que este trastorno comparte tanto la HNLR, como la HI, la existencia de cambios pigmentarios de morfología similar y, con frecuencia, también manifestaciones extracutáneas. La IP se caracteriza, sin embargo, por un curso dinámico de lesiones cutáneas cambiantes que aparecen secuencialmente. 1. Dermatitis lineal con vesículas y eritema, 2. Anomalías verrugosas lineales, 3. Bandas hiperpigmentadas. No obstante ya se ha indicado de IP en los que las bandas hiperpigmentadas pueden estar presentar al nacimiento (¿desarrollo intraútero de las fases 1 y 2 de la enfermedad?) y que hasta un 14% de los casos pueden no haberse precedido de fase inflamatoria (o ésta no se ha reconocido) (Carney 1976). En líneas generales debe admitirse, sin embargo, que tanto en la HNLR como en la HI no existen cambios inflamatorios ni verrugosos y que los cambios histológicos también son distintos (Küster 1999).

Taibjee et al 2004, insisten en esta opinión y añaden que las manifestaciones extracutáneas son mucho más frecuentes en la HI y que mientras éste es un trastorno de presentación esporádica, la IP está ligada al cromosoma X y es debida a mutaciones del gen *IKBKG* (NEMO).

Otros autores (Loomis 1997, Claudel 1998) incluyen al **Síndrome de McCune-Albright** en el diagnóstico diferencial y en la Tabla II hacen un interesante resumen de los aspectos

diferenciales de esta entidad con la HNLR, HI e IP.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Alimurung FM, Lapenas D, Willis I, Lang P. Zebra-like hyperpigmentation in an infant with multiple congenital defects. *Arch Dermatol* 1979;115:878-81.
2. Alvarez J, Peteiro C, Toribio J. Linear and whorled Nevoid hypermelanosis. *Pediatr Dermatol* 1993;10:156-8.
3. Carney RG. Incontinentia pigmenti. A world statistical analysis. *Arc Dermatol* 1976;112:535-42.
4. Claudel P, Labbé L, Pedespan JM, Labrèze C, Taïeb A. Hypermélanose naevoïde linéaire et en volutes: deux observations. *Arch Pédiatr* 1998;5:1098-102.
5. Happel R, Barbi G, Eckert D, Kennerknecht I. "Cutis tricolor": congenital hyper- and hypopigmented macules associated with a sporadic multusystem birth defect: an unusual exemple of twin spotting?. *J Med Genet* 1997;34:676-8.
6. Kaltar DC, Friffths WA, Atherton DJ. Linear and whorled nevoid hypermelanosis. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:1037-44.
7. Küster W, König A. Hypomelanosis of Ito: No entity, but a cutaneous sign of mosaicism. *Am J Med Genet* 1999;85:346-50.
8. Lombillo VA, Sybert VP. Mosaicism in cutaneous pigmentation. *Curr Opin Pediatr* 2005;17:494-500.
9. Loomis CA. Linear hipopigmentation and hyperpigmentation, including mosaicism. *Sem Cutan Med Surg* 1997;16:44-53.
10. Mendiratta V, Sharma RC, Arya L, Sardana K. Linear and whorled Nevoid hypermelanosis. *J Dermatol* 2001;28:59-9.
11. Nehal KS, Pe Benito R, Orlow SJ. Analysis of 54 cases of hypopigmentation and hyperpigmentation along the lines of Blaschko. *Arch Dermatol* 1996;132:1167-70.
12. Nissen RC, Jonkman MC, Muis R, van Essen AJ. Pigmentary mosaicism following the lines of Blaschko in a girl with double aneuploidy mosaicism: (47,XX,+7/45,X). *Am J Med Genet* 2005;137: 313-22.
13. Pascual-Castroviejo I, Roche C, Martínez-Bermejo A, Arcas J, López-Martin V, Tendero A, Esquiroz JLH, Pascual-Pascual SI. Hypomelanosis of Ito. A study of 76 infantile cases. *Brain & Development* 1998;20:36-43.
14. Ruggieri M. Cutis tricolor: congenital hyper- and hypopigmented lesions in a background of normal skin with and without associated systemic features: further expansion of the phenotype. *Eur J Pediatr* 2000;159:745-9.
15. Ruggieri M, Pavone L. Hypomelanosis of Ito: Clinical syndrome or just phenotype?. *J Child Neurol* 2000;15:635-44.
16. Sybert VP, Pagon RA, Donlan M, Bradley CM. Pigmentary abnormalities and mosaicism for chromosomal aberration: Association with clinical features similar to hypomelanosis of Ito. *J Pediatr* 1990;116:581-6.
17. Taibjee SM, Bennett DC, Moss C. Abnormal pigmentation in hypomelanosis of Ito and pigmentary mosaicism: the role of pigmentary genes. *Br J Dermatol* 2004;151:269-82.
18. Yim SY, Lee IY, Rah UW, Moon HW, Hahn SH, Lee ES, Yim HL. Linear and whorled nevoid hypermelanosis with delayed psychomotor development. *Yonsei Med J* 1996;37:290-4.