

# RAVEN: caso excepcional de nevo epidérmico con características de acantosis nigricans

## RAVEN: Exceptional Case of Epidermal Nevus with Characteristics of Acanthosis Nigricans

Juan Carlos Diez de Medina,<sup>1</sup> Hugo Cabrera,<sup>2</sup> Carolina Antezana<sup>3</sup> y Martín Sanguenza<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Jefe de enseñanza e investigación, Fundación Piel Bolivia.

<sup>2</sup> Profesor Emérito, UBA.

<sup>3</sup> Médica dermatóloga, Fundación Piel Bolivia.

<sup>4</sup> Profesor de posgrado de dermatología y patología, Universidad Mayor de San Andrés, Bolivia.

### RESUMEN

Los nevos epidérmicos (NE) son hamartomas cutáneos de baja frecuencia originados en células pluripotenciales del ectodermo embrionario. Consideradas disembrioplasias cutáneas, pueden ser congénitas o aparecer durante los primeros años de vida. Se reconocen diferentes variantes según su morfología, histopatología y topografía. Las siglas RAVEN (*rounded and velvety epidermal nevus*) se refieren a un hamartoma epidérmico redondeado y aterciopelado cuya histopatología es similar a la acantosis nigricans. Presentamos el primer caso en un paciente masculino de 14 años de edad en Bolivia, y resaltamos sus características principales.

**PALABRAS CLAVE:** RAVEN, acantosis nigricans, hamartoma.

### ABSTRACT

Epidermal nevi (NE) are low frequency cutaneous hamartomas originated in pluripotential cells from embryonic ectoderm. This cutaneous disembryoplasias can be congenital or appear during the first years of life. Different variants are recognized according to their morphology, histopathology and topography. The acronym RAVEN (*rounded and velvety epidermal nevus*) refers to an epidermal hamartoma whose histopathology is similar to acanthosis nigricans. We present the first case in a 14-year-old male from Bolivia and we highlight its main characteristics.

**KEYWORDS:** RAVEN, acanthosis nigricans, hamartoma.

### Caso clínico

Exponemos el caso de un paciente varón de 14 años de edad, quien desde el primer año de vida presentó en el dorso del cuello y en la región lateral izquierda tres placas amarronadas redondeadas, policíclicas de bordes bien delimitados de superficie rugosa, ásperas al tacto, confluentes y asintomáticas que en los últimos años fueron aumentando de tamaño (figuras 1-3).

La histopatología mostró hiperqueratosis, papilomatosis y una leve acantosis, similar a los hallazgos de una acantosis nigricans (figuras 4-6).

### Comentario

Los nevos epidérmicos son malformaciones circunscritas de la piel constituídas por queratinocitos; con frecuencia se acompañan por un desarrollo excesivo de dermis



Figura 1. Varón de 14 años con lesiones en el cuello.

### CORRESPONDENCIA

Juan Carlos Diez de Medina ■ juancarlos.diezdemedina@gmail.com  
Bolivia



Figura 2. Nevo epidérmico.



Figura 3. Acercamiento al nevo epidérmico.

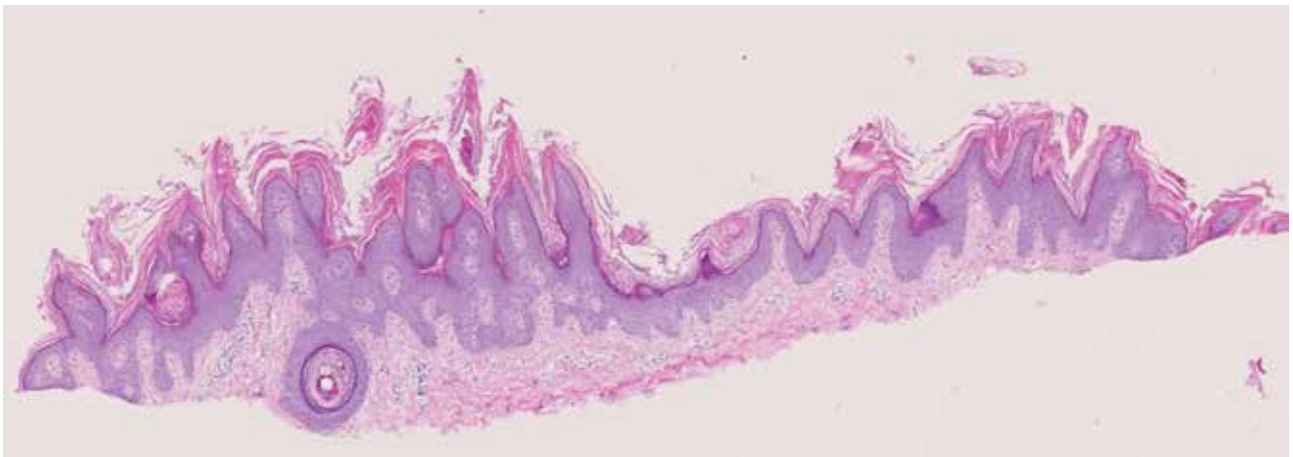


Figura 4. Hiperqueratosis y papilomatosis (He 10x).

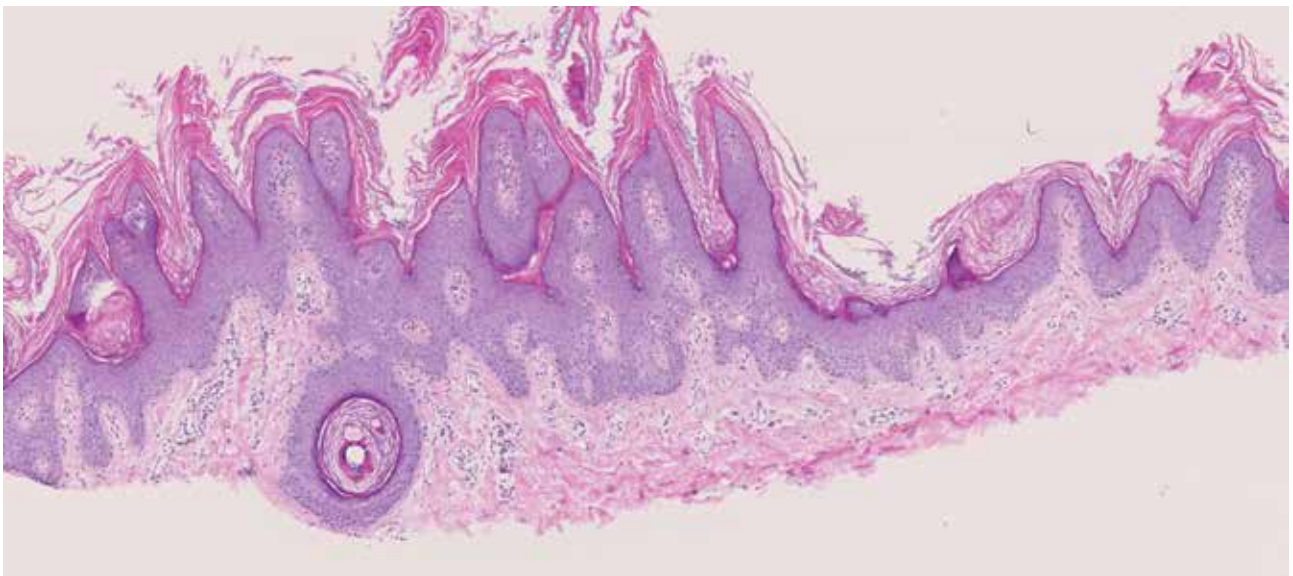


Figura 5. Hiperqueratosis y papilomatosis (He 20x).



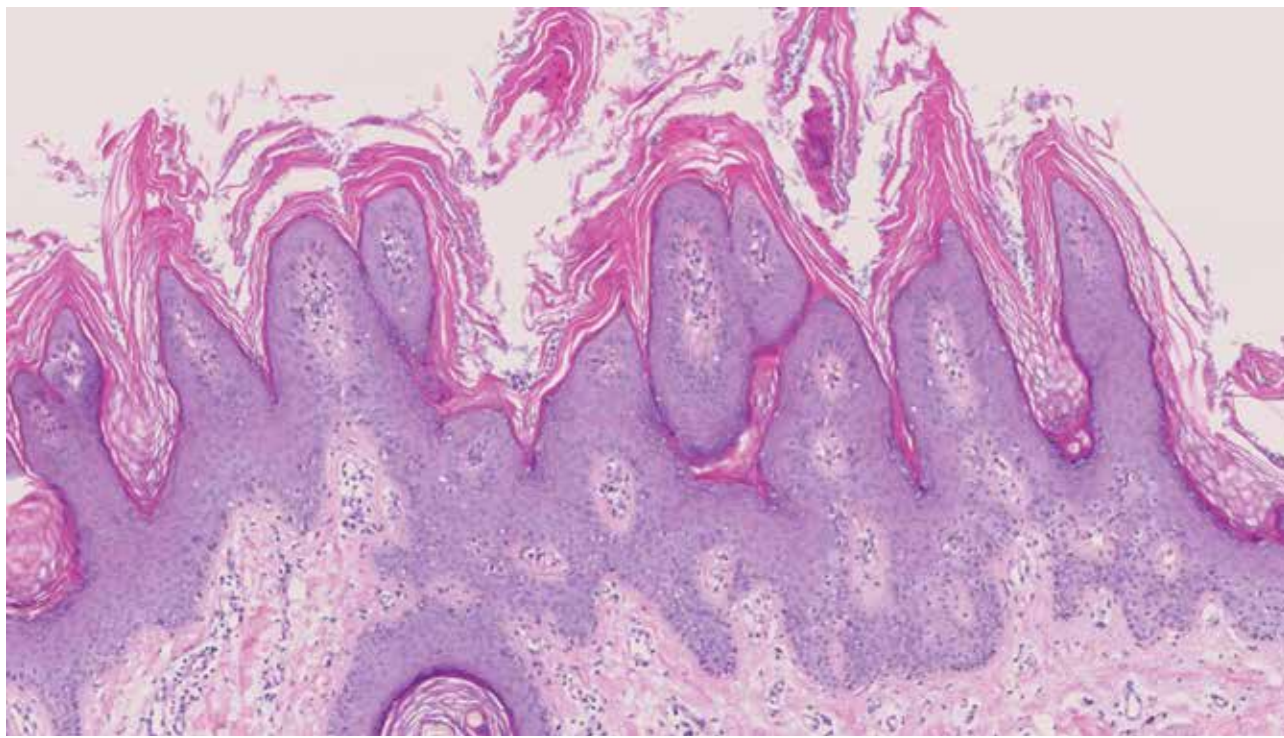


Figura 6. Acercamiento, hiperqueratosis y papilomatosis (He 30x).

subyacente (papilomatosis), vasos y/o anexos. Clínicamente suelen presentarse como placas hiperqueratósicas, verrugosas, pigmentadas y ásperas al tacto; con patrones histológicos variados. Pueden aparecer de forma aislada o conformando síndromes, como el del nevo epidérmico.<sup>1</sup>

Son poco frecuentes, con una incidencia de 1 en 1 000 nacidos vivos; sin embargo, su base genética sigue siendo difícil de elucidar.<sup>2</sup>

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, 33% de los NE tiene esta mutación) y del fosfatidilinositol 3-quinasa catalítica alfa (PIK3CA).<sup>2</sup>

Raramente hay mutación del FGFR2, y también se encontraron mosaicismos somáticos en la vía RAS/MAPK, por lo que algunos autores sugieren incluir los nevos epidérmicos como una “rasopatía mosaico”.<sup>3</sup>

Son esporádicos ya que las mutaciones son somáticas, es decir, 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; son casi inexistentes luego de esta edad. Son benignos pero se ma-

lignizan en casos excepcionales. Pueden asociarse a otras malformaciones y constituir diversos síndromes.

La activación de las mutaciones en la línea germinal del gen FGFR3 resulta en enanismo, displasia esquelética severa y en síndromes de craneosinostosis, como acondroplasia, hipocondroplasia, displasia tanatofórica, síndrome de Crouzon, síndrome de Muenke y el síndrome de SADAM (acondroplasia severa con desarrollo de retraso y acantosis nigricans).<sup>4-8</sup>

También se ha indentificado en 40% de queratosis seborreica, mieloma múltiple, carcinoma urotelial, carcinoma de cérvix y carcinoma colorrectal.<sup>2</sup>

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).<sup>9</sup>

En su estudio, Petit y colaboradores<sup>10</sup> describen tres casos de esta nueva forma clínica de NE, al que denomina RAVEN (*rounded and velvety epidermal nevus*), y se destaca la similitud clínica e histológica con la acantosis nigricans; el primero con aparición de las lesiones a los cuatro años y los otros casos en la adolescencia, lo cual es algo tardío para un hamartoma epidérmico, ya que a menudo se de-

tecta en el nacimiento o en los primeros meses de vida, aunque también se ha señalado su aparición en edad más tardía: en la segunda década e incluso más tarde.<sup>11</sup>

El tercer caso presenta características morfológicas pero no topográficas, con respecto de nuestro paciente.<sup>10</sup>

Cabrera y Hermida publicaron un cuarto caso en Argentina, similar al caso 2 del trabajo de Petit.<sup>12</sup>

En cuanto a su relación con los nevos epidérmicos sin drómicos, las lesiones cutáneas son nevo sebáceo lineal o nevo unius lateris, pero no se ha informado ninguna lesión cutánea similar a la acantosis nigricans, excepto por el caso reportado por Choi y Kudo.<sup>13</sup>

Es posible que el grado de hiperpigmentación dependa del fototipo de piel del paciente, pues al parecer ciertas lesiones muy oscuras aparecen sobre fototipo 6.

El RAVEN puede ser responsable de una molestia estética más o menos considerable según su extensión, su topografía, la intensidad de su pigmentación y de su relieve, así como de la percepción subjetiva del paciente. No notamos prurito o molestia funcional particular ni en nuestra observación ni en los casos descritos en la literatura.

Se han probado diferentes tratamientos tópicos, pero sin resultados convincentes en ciertos casos publicados (emolientes, queratolíticos, tretinoína, corticoides, agentes despigmentantes).

El tratamiento del RAVEN con láser CO<sub>2</sub> o la cirugía podrían ser más eficaces,<sup>14</sup> pero todavía hay poca experiencia al respecto. Varios agentes terapéuticos dirigidos anti-FGFR3 aún están en desarrollo para indicaciones hematólogicas; posiblemente algunas de estas moléculas se encontrarán de ahora en adelante como indicaciones tanto en el RAVEN como en la acantosis nigricans o en las queratosis seborreicas.<sup>2</sup>

En conclusión, presentamos el caso de una entidad aparentemente excepcional que por ahora se distingue por sus particularidades clínicas y no por su mecanismo celular o molecular. Esto, añadido al hecho de que la mayoría de la acantosis nigricans parece reposar en causas metabólicas o neoplasias extracutáneas (más que en una anomalía genética exprimida en la piel), confiere un carácter prematuro o audaz sobre el concepto de “acantosis

nigricans nevoide”. Por esta razón consideramos preferible designar esta lesión como RAVEN o hamartoma epidérmico aterciopelado y redondeado, porque es un término que queda puramente descriptivo, y nada más.

Esta afección provoca interesantes hipótesis fisiopatológicas. Merece ser mejor conocida y caracterizada hasta que su mecanismo sea completamente elucidado.

## REFERENCIAS

1. Cabrera HN y García SM, *Nevos epidérmicos*, Buenos Aires, Actualizaciones Médicas, 1998.
2. Hafner C, Van Oers JM, Vogt T, Landthaler M *et al*, Mosaicism of activating FGFR3 mutations in human skin causes epidermal nevi, *J Clin Invest* 2006; 116:2201-7.
3. Hafner C, Toll A, Gantner S, Mauerer A *et al*, Keratinocytic epidermal nevi are associated with mosaic RAS mutations, *J Med Genet* 2012; 49:249-53.
4. Meyers GA, Orlow SJ, Munro IR, Przylepa KA y Jabs EW, Fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) transmembrane mutation in Crouzon syndrome with acanthosis nigricans, *Nat Genet* 1995; 11:462-4.
5. Muenke M *et al*, A unique point mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 gene (FGFR3) defines a new craniosynostosis syndrome, *Am J Hum Genet* 1997; 60:555-64.
6. Vajo Z, Francomano CA y Wilkin DJ, The molecular and genetic basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders: the achondroplasia family of skeletal dysplasias, Muenke craniosynostosis, and Crouzon syndrome with acanthosis nigricans, *Endocr Rev* 2000; 21:23-39.
7. Baker KM, Olson DS, Harding CO y Pauli RM, Long-term survival in typical thanatophoric dysplasia type 1, *Am J Med Genet* 1997; 70: 427-36.
8. Webster MK y Donoghue DJ, FGFR activation in skeletal disorders: too much of a good thing, *Trends Genet* 1997; 13:178-82.
9. Castro Pérez G, Della Giovanna P, Cabrera HN y García S, Nevos epidérmicos: estudio retrospectivo de 133 casos, *Dermatol Argent* 2011; 17:46-9.
10. Petit A, Lemarchand-Venencie F, Pinquier L, Lebbe C *et al*, Acanthosis nigricans nevoide ou RAVEN (rounded and velvety epidermal nevus): three cases, *Ann Dermatol Venereol* 2012; 139:183-8.
11. Altman J y Mehregan AH, Inflammatory linear verrucose epidermal nevus, *Arch Dermatol* 1971; 104:385-9.
12. Cabrera H y Hermida MD, RAVEN, forma particular de nevo epidérmico, *Dermatol Argent* 2014; 20(4):268-70.
13. Choi BH y Kudo M, Abnormal neuronal migration and gliomatosis cerebri in epidermal nevus syndrome, *Acta Neuropathol* 1981; 53:319-25.
14. De Waal AC, Van Rossum MM y Bovenschen HJ, Extensive segmental acanthosis nigricans form of epidermal nevus, *Dermatol Online J* 2010; 16:7.