

REVISIÓN

Facomatosis pigmentoqueratósica

Teresa Martínez-Menchón, Laura Mahiques Santos
e Isabel Febrer Bosch

Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario. Valencia. España.

HISTORIA

Del síndrome del nevus epidérmico a la facomatosis pigmentoqueratósica

Salomon et al¹ en 1968 acuñaron el término *síndrome del nevus epidérmico* para describir asociaciones entre lesiones návicas junto a anomalías extracutáneas de tipo neurológicas (retraso mental, hidrocefalia, hemiparesia, etc.), esqueléticas, vasculares, oftalmológicas y urogenitales ya descritas durante todo el siglo XIX.

Happle, en 1991², afirmó que el término «síndrome del nevus epidérmico» es erróneo e induce a confusión, ya que parece recoger una única entidad cuando realmente indica la asociación existente entre un nevus epidérmico y diferentes defectos congénitos, tratándose realmente de un conjunto de síndromes y no de un único síndrome aislado. Además, este autor realiza una primera caracterización de alguna de estas entidades bien definidas, resaltando el hecho de que se trata de una clasificación inicial que sería modificada en el futuro con la aparición de nuevas entidades clínicas. Cuatro años después³ el autor vuelve a repasar el tema, e indica la existencia de 5 síndromes bien definidos: el síndrome de Schimmelpennin, el síndrome del nevus comedón, el síndrome del nevus epidérmico piloso pigmentado, el síndrome Proteus y el síndrome CHILD (tabla I). El actualmente denominado grupo de los síndromes del nevus epidérmico es un tema en continua revisión, controvertido, que incluye un grupo de síndromes perfectamente definidos (los descritos anteriormente y la facomatosis pigmentoqueratósica) y otros que están en espera de estar totalmente caracterizados con la aparición de nuevos casos clínicos: síndrome de Globillo, síndrome HYPHEN (hipofosfataemia y nevus epidérmico) y síndrome NEVADA (nevus epidérmico verrucoso con angiodisplasia y aneurismas)⁴.

DESCRIPCIÓN INICIAL

Happle, en 1996⁵, utilizó el término *facomatosis pigmentoqueratósica* para designar la asociación de un nevus epidérmico en ocasiones con diferenciación sebácea (figs. 1 y 2) asociado a un nevus lentiginoso moteado

Correspondencia: Dra. T. Martínez Menchón.
Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario.
Avda. Tres Cruces, s/n. 46014 Valencia. España.
Correo electrónico: teresammenchon@aedv.es



Figura 1. Nevus epidérmico sistematizado.



Figura 2. Nevus sebáceo de cuero cabelludo.

PUNTOS CLAVE

- La facomatosis pigmentoqueratósica es una entidad que asocia un nevus epidérmico, generalmente con diferenciación sebácea, a un nevus lentiginoso moteado de tipo papular junto con otras alteraciones extracutáneas, fundamentalmente desviación de la postura, hiperhidrosis y asimetría esquelética.
- Se explica por el modelo genético de las manchas gemelas.
- Se ha descrito malignización de ambos componentes návicos, por lo que requiere un seguimiento evolutivo adecuado para un diagnóstico precoz.

TABLA I. Modificada de Happle et al⁵

	SCHIMMELPENNING	NEVUS COMEDÓN	NEVUS EPIDÉRMICO PILOSO PIGMENTARIO	PROTEUS	CHILD
Tipo de Nevus	Nevus sebáceo	Nevus comedón	Nevus epidérmico piloso pigmentario	Nevus epidérmico	CHILD nevus
Distribución del nevus	Líneas de Blaschko	Líneas de Blaschko	Líneas de Blaschko	Líneas de Blaschko	Lateralización y siguiendo las líneas de Blaschko
Hallazgos mayores asociados	Retraso mental, coloboma, lipodermoide de la conjuntiva	Quistes sebáceos, cataratas, defectos esqueléticos, anormalidades EEG	Hipoplasia ipsilateral de la mama, hipoplasia de la grasa subcutánea, defectos esqueléticos	Gigantismo de miembros, hiperplasia esquelética focal, hamartomas subcutáneos	Hipoplasia o aplasia de miembros, anomalías cerebrales, renales o cardíacas
Modo de transmisión	No heredable	No heredable	Herencia paradominante	Herencia paradominante	Herencia dominante ligada a X
Tipo de mosaicismo	Lesiones heterocigotas para una mutación letal autosómica	Lesiones heterocigotas para una mutación letal autosómica	Las lesiones pueden haber perdido la heterocigosidad para una mutación autosómica, recesiva letal	Las lesiones pueden haber perdido la heterocigosidad para una mutación autosómica, recesiva letal	Las lesiones reflejan un mosaicismo funcional (lyonización)

TABLA II. Casos recogidos por Happle en la descripción inicial de la facomatosis pigmentoqueratótica⁴

REFERENCIA	SEXO	EDAD	LOCALIZACIÓN DEL NEVUS LENTIGINOSO MOTEADO	LOCALIZACIÓN DEL NEVUS EPIDÉRMICO	ANOMALÍAS ASOCIADAS
Wauschkuhn and Rohde, 1971	M	5	Brazo (lado izquierdo)	Cabeza y cuello (ambos lados, pierna (derecha)	Epilepsia, paresia de mano y pierna derecha, hemihipoplasia de pelvis (izquierda)
Stein et al, 1972	M	13	Tronco y brazo (ambos lados)	Scalp, oreja y región preauricular	Asimetría ósea, ptosis del párpado izquierdo, alteraciones del movimiento ocular, estrabismo...
Kopf and Bart, 1980	F	18	Región temporocigomática	Scalp y región preauricular	
Brufau et al, 1986	F	45	Tronco y brazo (derecho)	Tronco y pierna (lado izquierdo)	Cifoscoliosis, mancha pigmentada en la esclera izquierda
Brufau et al, 1986	M	6	Cara y cuello	Cuello (lado derecho)	Desviación postural
Goldberg et al, 1987	F	33	Cabeza, cuello, tronco y brazo	Cabeza, cuello y tronco (lado izquierdo)	Laxitud de las manos, debilidad muscular, estrabismo, múltiples basocelulares sobre el nevus sebáceo...
Misago et al, 1994	M	26	Región malar y preauricular (derecha)	Región malar y preauricular	Basocelular sobre el nevus sebáceo
Tadini et al, 1995	F	9	Cuello, tronco y brazo (izquierdo)	Tronco y brazo (derecho)	EEG anormal, hiperqueratosis difusa similar a ictiosis

32
de tipo papular (fig. 3) junto con otras alteraciones extracutáneas. Comparte con el síndrome de Schimmelpenning el componente epidérmico, pero se diferencia en las anormalidades sistémicas, sobre todo las oculares, puesto que no incluye coloboma ni lipodermoide de la conjuntiva. Fue elegido dicho término de forma análoga a la facomatosis pigmentovascular con la que compartía el mismo modelo genético (manchas gemelas)^{6,7}. Happle partió de una serie inicial de 8 casos recogidos en la bibliografía (tabla II) que estudió de forma exhaustiva recogiendo las localizaciones de ambos nevus (epidérmico y lentiginoso moteado), así como las anomalías asociadas⁸⁻¹⁴. De su observación se extrae que principalmente se asocia a desviación de la postura u otras alte-

raciones neurológicas o signos de asimetría esquelética. En tres casos aparece una asociación con raquitismo resistente a la vitamina D, lo cual ya había sido descrito previamente de forma asociada a otros nevus melanocíticos de distintas formas y categorías. Tal y como suele ocurrir en la evolución natural de los nevus sebáceos, en dos de estos casos se asoció a una malignización del nevus sebáceo a carcinoma basocelular^{9,10}.

GENÉTICA

El modelo genético que explica la aparición de la facomatosis pigmentoqueratótica es el de las manchas gemelas, que aunque se había descrito en humanos era bastante más conocido en plantas y animales^{5,6,15}.



Figura 3. Nevus lentiginoso moteado que afecta al hemitronco izquierdo.

Se denominan manchas gemelas a 2 áreas cutáneas de tejido mutante que difieren entre sí y del tejido normal subyacente. Se postula que las manchas gemelas se originan por una pérdida de heterocigosidad genética de las células¹⁶. Este modelo sugiere que un organismo en desarrollo heterocigoto para dos mutaciones recesivas localizadas en un mismo cromosoma puede dar lugar, al sufrir el mecanismo genético del entrecruzamiento o *crossing-over*, a dos células hijas homocigotas que representan, a su vez, las células madres de dos diferentes clones mutantes^{7,17,18} (fig. 4). Habitualmente, aunque no siempre, las manchas gemelas mantienen un patrón de desarrollo embrionario, y siguen las líneas de desarrollo (líneas de Blaschko), o bien las áreas cuadrangulares que se detienen en la línea media. Pueden localizarse en el mismo o en distinto lado del cuerpo. Se distinguen 2 tipos diferentes de manchas gemelas:

– *Alélicas*. Se trata de 2 manchas del mismo tipo, pero una presenta una característica clínica por exceso y la otra por defecto. Dentro de este tipo, se pueden incluir: nevos vasculares gemelos, cutis tricolor y atrofia e hipertrrofia en el síndrome Proteus.

– *No alélicas*. En este caso, las áreas de tejido mutante son claramente diferentes entre sí. Es aquí donde queda encuadrada tanto la facomatosis pigmentoqueratósica como la pigmentovascular.

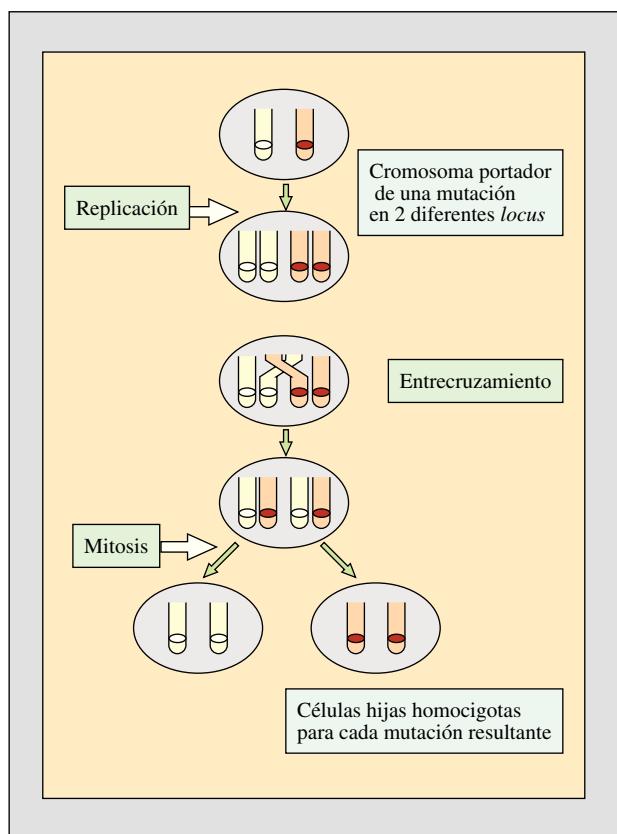


Figura 4. Modelo genético de las manchas gemelas (explicación en el texto).

33

NUEVOS CASOS

Desde la descripción inicial de Happle encontramos en la bibliografía 11 casos (uno de ellos en espera de publicación). Aunque son todavía escasos, han permitido delimitar con mayor precisión las alteraciones extracutáneas asociadas (tabla III)¹⁹⁻²⁴. De nuevo las alteraciones posturales son uno de los hallazgos más frecuentes junto a hemiatrofias e hiperhidrosis localizada en la zona del nevus lentiginoso moteado, aunque también se asocia a disestesia segmentaria, retraso mental leve, ptosis y estrabismo.

HALLAZGOS CUTÁNEOS

Nevus epidérmico

En la dermatología moderna la palabra *nevus* designa un exceso de tejido circunscrito y bien diferenciado (vascular, colágeno o piloso) que representa una anomalía congénita del desarrollo o un tumor benigno de células inmaduras, originadas en la cresta neural, que aparece al nacimiento o se desarrolla en la infancia. Se excluyen los adenomas y otros tumores menos maduros. Un nevus epidérmico es, por tanto, un exceso de tejido anexial. Se subclasifican tanto desde el punto de vista clínico (nevus verrucoso, *nevus unius lateris*) como desde el histológico (sebáceo, verrucoso, folicular, etc.)^{1,2}. El componente normalmente asociado a la facomatosis pigmentoqueratósica es un nevus epidérmico con diferenciación sebácea (nevus sebáceo o nevus

TABLA III. Nuevos casos en la bibliografía tras la descripción del síndrome⁴

REFERENCIA	SEXO	EDAD	NEVUS LENTIGINOSO MOTEADO	NEVUS EPIDÉRMICO	ANOMALÍAS ASOCIADAS
Tadini et al, 1998	F	32	Lado izquierdo del cuerpo	Cuello y parte superior de la espalda	Escoliosis, hemiatrofia de brazo y pierna izquierda Hiperplasia de hombros y rodillas Hiperpatía, hiperhidrosis Melanoma maligno nivel II zona lumbar
Tadini et al, 1998	F	16	Zona lumbar	Hemicuerpo izquierdo	Glaucoma del ojo derecho, hemiatrofia facial izquierda, escoliosis, retraso mental
Tadini et al, 1998	M	5	Lado izquierdo del cuerpo	Ídem	Retraso psicomotor, anomalías oculares, dismorfia facial, raquitismo hipofosfatémico
Wollenberg, Butnaw and Oppel, 2002	M	23	Hemitronco derecho	Mejillas, tronco, región parietooccipital	Escoliosis, hiperhidrosis
Boente et al, 2000	M	9	Lado izquierdo del cuerpo	Dorsal, abdomen, brazo izquierdo	Nevi colágenos, nevi telangiectásicos, hiperhidrosis, erupción ictiosiforme, hemiatrofia izquierda
Boente et al, 2002	M	9	Tronco	Cara	Amaurosis monocular, dentición anormal
Boente et al, 2002	M	4	Ambos lados del tronco	Scalp, cuello, miembro superior derecho y tronco	Síndrome del X frágil
Langenbach, Hohenleutner, Landthaler, 1998	M	53	Ambos hombros y cuello	Hemicara izquierda y cuero cabelludo	Carcinomas basocelulares
Hermes, Cremer, Happle y Henz, 1997	F	10	—	—	Desviación postural
Martínez-Menchón et al*	M	24	Hemicuerpo izquierdo	Hemicara izquierda y cuero cabelludo	Bifidez L4, diámetro diafisario del quinto metacarpiano aumentado, tumoración límbica ocular, alteraciones EEG, diseminación leptomenígea del nevus, hiperhidrosis, carcinomas basocelulares, melanoma maligno
Torrelo y Zambrano, 1998	M	5	Hemicuerpo derecho	Cuero cabelludo y espalda	Ptosis palpebral, estrabismo interno, escoliosis lumbar, hipertrofia del paladar izquierdo

*En espera de publicación.

organoide). Robinson, en 1932, fue quien utilizó el término *nevus sebáceo* de Jadassohn para describir una lesión localizada en la cara y el cuero cabelludo, caracterizada por una hiperplasia papilomatosa epidérmica y un número excesivo de glándulas sebáceas elongadas²⁵.

Se trata de un hamartoma complejo que afecta no sólo al folículo pilosebáceo, sino también a la epidermis y a otras estructuras anexiales. Evoluciona en 3 estadios. Generalmente, la lesión está presente al nacimiento y consiste en una placa amarillenta alopécea bien circunscrita de superficie lisa. Durante la etapa juvenil adquiere su típico aspecto verrucoso. Finalmente, aparece la etapa tumoral en la que se desarrollan tumores benignos (siringoma, cistoadenoma apocrino, infundibuloma, epiteloma sebáceo, tricoblastoma, hidradenoma y siringocistoadenoma papilífero) y/o malignos (carcinoma epidermoide, porocarcinoma, carcinoma apocrino, carcinoma anexial y carcinoma basocelular)²⁶. Aunque esta idea ha sido lo que tradicionalmente se describe en los libros de dermatología, actualmente se cree que el porcentaje de tumores aparecidos sobre nevus sebáceo puede ser inferior al 10%, de los que sólo una minoría es de tipo maligno²⁷. Los más frecuentes son el

tricoblastoma y el siringocistoadenoma papilífero²⁸. Aunque durante mucho tiempo se pensó que el carcinoma basocelular era muy frecuente^{29,30}, casi todos los casos corresponden en realidad a tricoblastomas²⁷. Dado que la mayoría de tumores desarrollados sobre nevus sebáceos lo hacen en realidad en la edad adulta y con un porcentaje de tumores malignos muy bajo, actualmente se considera que es inadecuada la exéresis precoz de los nevus sebáceos y sólo se recomienda un seguimiento para tratar los casos que desarrollen lesiones asociadas.

El nevus sebáceo puede, además, ser un indicador de enfermedades neurológicas y otros defectos ectodérmicos. El síndrome de Schimmelpenning comparte con la facomatosis pigmentoqueratósica el nevus sebáceo, que generalmente es lineal y sistematizado; sin embargo, no presenta el nevus lentiginoso moteado y difiere en la sintomatología extracutánea, fundamentalmente ocular⁴.

Nevus lentiginoso moteado

El *nevus lentiginoso moteado* es el término preferido para describir una lesión compuesta por pequeñas motas hiperpigmentadas oscuras que representan lesiones melanocíticas sobre un trasfondo macular de color

marrón bronceado^{31,32}. Algunos autores han utilizado el término *nevus spilus* como sinónimo³³, mientras que la escuela francesa lo designa como «nevus sobre nevus»³⁴. Además, otros autores han utilizado como sinónimos, creando cierta confusión, los siguientes términos: *nevus lentiginoso moteado*, *nevus lentiginoso zosteriforme* y *lentiginosis parcial unilateral*^{8,31,34}.

La prevalencia descrita en la bibliografía es del 2,3%³⁵. Histológicamente, el trasfondo macular del *nevus spilus* corresponde a un léntigo simple, una proliferación de melanocitos no agrupados en tecas predominantemente dispuestos en la red epidérmica elongada (patrón lentiginoso epidérmico)^{8,31}, mientras que las maculopápulas más oscuras representan variedades de nevus melanocítico en sus variantes juntural, intradérmica o compuesta. En ocasiones, puede ser necesaria la visualización con luz de Wood para observar la mancha subyacente del *nevus spilus* y poder diferenciarlo así de la lentiginosis agminada donde este hallazgo no está presente⁸.

El potencial maligno³⁶ de este nevus lo describió por primera vez Perkins, en 1957³⁷, aunque hasta 1985 no se describió ningún nuevo caso. Desde entonces, y hasta el año 1998, 13 nuevos casos han aparecido en la bibliografía^{8,36-48}. Fundamentalmente, se trata de melanomas de extensión superficial, aunque 3 de ellos fueron melanomas metastásicos^{36,40,42} con un desenlace fatal.

El manejo de esta lesión debe ser individualizado, y basado en la clínica (características de simetría, coloración, bordes y diámetro de la lesión). Las lesiones atípicas clínicamente tienen un mayor riesgo de atipia, por lo que se deberá realizar un control estrecho del paciente junto con un seguimiento fotográfico. En el momento actual, la escisión profiláctica de todos los casos de *nevus lentiginoso moteado* no está fundamentada, ya que el riesgo de malignización es muy bajo⁴⁹.

FACOMATOSIS PIGMENTOQUERATÓSICA Y MALIGNIZACIÓN

La malignización de los componentes névicos es un hecho reseñable en la facomatosis pigmentoqueratósica, que justifica un seguimiento periódico de los pacientes afectados. De hecho, se han documentado 4 casos de malignización del *nevus sebáceo* a carcinoma basocelular^{9,10,22} (un caso en espera de publicación). Asimismo, dos de los *nevus lentiginosos moteados* han malignizado a melanoma²¹ (uno de ellos corresponde a un caso no publicado) (fig. 5).

De los todavía escasos casos publicados del síndrome, con muy poco tiempo de seguimiento evolutivo, se extrae como conclusión que no es necesaria una escisión profiláctica, que en la mayoría de los casos es imposible debido a la extensión névica, sino un control adecuado con objeto de detectar precozmente algún signo de malignización.

NUEVAS APORTACIONES: SÍNDROME DEL NEVUS LENTIGINOSO MOTEADO

El síndrome del *nevus lentiginoso moteado* es la última aportación de Happle en el año 2002. Happle afirma



Figura 5. Aspecto abigarrado de las lesiones de la línea media del *nevus lentiginoso moteado*, que corresponden a un melanoma de extensión superficial (cicatrices de biopsias diagnósticas).

que la facomatosis pigmentoqueratósica es el vértice que recoge dos entidades distintas (fig. 6). Por un lado, el síndrome de Schimmelpenning con un *nevus sebáceo* y alteraciones extracutáneas del tipo retraso mental, coloboma y lipodermoide de la conjuntiva; por otro lado, lo que denomina síndrome del *nevus lentiginoso moteado*. Esta entidad consiste en un *nevus lentiginoso moteado* asociado a alteraciones del tipo hiperhidrosis, debilidad muscular y disestesia ipsilateral al *nevus lentiginoso*. El autor fundamenta este síndrome con 4 casos recogidos en la bibliografía.

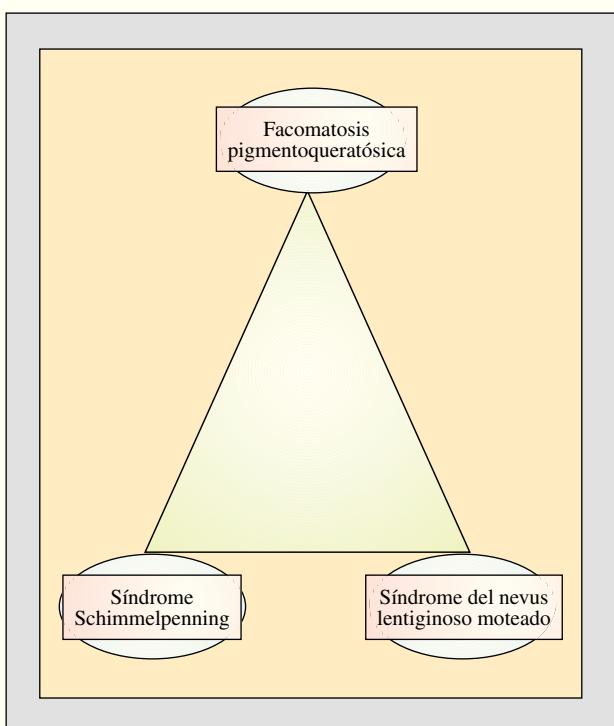


Figura 6. Diagrama explicativo de la relación entre las 3 enfermedades.

En este caso, el mecanismo genético que lo explica consiste en la pérdida de heterocigosidad en un estadio temprano de la embriogénesis, lo que daría lugar a un solo parche mutante en lugar de dos, como ocurre en la facomatosis pigmentoqueratósica⁵⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Solomon LM, Fretzin DF, Dewald RL. The epidermal nevus syndrome. *Arch Dermatol* 1968;97:273-85.
2. Happle R. How many epidermal nevus syndromes exist? *J Am Acad Dermatol* 1991;25:550-6.
3. Happle R. Epidermal nevus syndrome. *Seminars in Dermatology* 1995;14:111-21.
4. Itin Peter H, Burgdorf WHC, Happle R, Paller A, Konig A, Pierini A, et al. Genodermatoses. En: Schachner LA, Hansen RC, editores. *Pediatric dermatology*. Madrid: Mosby, 2003; p. 374-6.
5. Happle R, Hoffmann R, Restano L, Caputo R, Tadini G. Phacomatoses pigmentokeratóticas: a melanocytic epidermal twin nevus syndrome. *Am J Med Genet* 1996;65:363-5.
6. Happle R. Mosaicism in human skin, Understanding the patterns and mechanisms. *Arch Dermatol* 1993;129:1460-70.
7. Happle R, Stijlen PM. Phacomatoses pigmentovascularis gedeutet als ein Phänomen der Zwillingsslecken. *Hautzart* 1989;40:721-4.
8. Brufau C, Morán M, Armijo M. Naevus sur naevus: a propos de 7 observations, trois associées à d'autres dysplasies, et une à un mélanome malin invasif. *Ann Dermatol Venereol* 1986;113:409-18.
9. Golderberg LH, Collins SAP, Siegel DM. The epidermal nevus syndrome: case report and review. *Pediatr Dermatol* 1987;4:27-33.
10. Misago N, Narisawa Y, Nishi T, Kohda H. Association of nevus sebaceous with an unusual type of «combined nevus». *J Cutan Pathol* 1994;21:76-81.
11. Tadini G, Ermacora E, Carminati G, Gelmetti C, Cambiaghi S, Brusaseo A, et al. Unilateral speckled lentiginous naevus, contralateral verrucous epidermal naevus, and diffuse ichthyosis-like hyperkeratosis: an unusual example of twin spotting? *Eur J Dermatol* 1995;5:659-63.
12. Kopf AW, Bart RS. Tumor conference 27: combined organoid and melanocytic nevus. *J Dermatol Surg Oncol* 1980;6:28-30.
13. Stein KM, Shmunes E, Thew M. Neurofibromatosis presenting as the epidermal nevus syndrome. *Arch Dermatol* 1972;105:229-32.
14. Wauschkuhn J, Rohde B. Systematisierte Talgdrüsen, Pigment und epitheliale Naevi mit neurologischer Symptomatik: Feuerstein-Mimsches neuroektodermales Syndrom. *Hautzart* 1972;22:10-13.
15. Vig BK, Paddock EF. Studies on the expression of somatic crossing over in *Glycine max*. L. Theoret Applied Genetic 1970;40:361-21.
16. Graf U, Würgler FE, Katz AJ, Frei H, Juon H, et al. Somatic mutation and recombination test in *Drosophila melanogaster*. *Environ Mutagen* 1984;6:153-88.
17. Koopman R. Concept of twin spotting. *Am J Med Genet* 1999;85:355-8.
18. Happle R. Loss of heterozygosity in human skin. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:143-61.
19. Boente MC, Pizzi de Parra N, Larralde de Luna M, Bibas Bonet H, Santos Muñoz A, Parra V, et al. Phacomatoses pigmentokeratóticas: another epidermal nevus syndrome and a distinctive type of twin spotting. *Eur J Dermatol* 2000;10:190-4.
20. Wollenberg A, Butmaru C, Oppel T. Phacomatoses pigmentokeratóticas (Happle) in a 23-year-old man. *Acta Derm Venereol* 2002;82:55-7.
21. Tadini G, Restano L, González-Pérez R, González Enseñat, Vicente Villa A, Cambiaghi S, et al. Phacomatoses pigmentokeratóticas: report of new cases and further delineation of the syndrome. *Arch Dermatol* 1998;134:333-7.
22. Lagenbach N, Hohenleutner U, Landthaler M. Phacomatoses pigmentokeratóticas: speckled-lentiginous nevus in association with nevus sebaceous. *Dermatology* 1998;197:377-80.
23. Torrelo A, Zambrano A. What syndrome is this. *Pediatric Dermatology* 1998; 15:321-3.
24. Hermes B, Cremer B, Happle R, Henz BM. Phacomatoses pigmentokeratóticas: a patient with the rare melanocytic-epidermal twin nevus syndrome. *Dermatology* 1997;194:77-9.
25. Robinson SS. Nevus sebaceous (Jadassohn): report of five cases. *Arch Dermatol Syphilis* 1932;26:663-70.
26. Westfried M, Mikhail GR. Multifocal basal cell carcinomas in a nevus sebaceous of Jadassohn. *J Dermatol Surg Oncol* 1981;7:420-2.
27. Cribier B, Scrivener Y, Grosshans E. Tumors arising in nevus sebaceous: a study of 596 cases. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:263-8.
28. Chun K, Vázquez M, Sánchez JL. Nevus sebaceus: clinical outcome and considerations for prophylactic excision. *Int J Dermatol* 1995;34:538-41.
29. Fergin PE, Chu AC, MacDonald DM. Basal cell carcinoma complicating nevus sebaceus. *Clin Exp Dermatol* 1981;6:111-5.
30. Rosemblum GA. Nevus sebaceus, syringocystadenoma papilliferum, and basal cell epithelioma. *J Dermatol Surg Oncol* 1985;11:1018-20.
31. Stewart DM, Altman J, Mehregan AH. Speckled lentiginous nevus. *Arch Dermatol* 1978;114:895-6.
32. Goudie RB, Jack AS, Goudie BM. Genetic and developmental aspects of pathological pigmentation patterns. En: Berry CL, editor. *Dermatopathology*. Berlin: Springer, 1995; p. 103-39.
33. Rhodes AR. Benign neoplasias and hyperplasias of melanocytes. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, et al, editors. *Dermatology in general medicine*. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1999; p. 1018-59.
34. Holder JE, Graham-Brown RAC, Camp RDR. Partial unilateral lentiginous associated with blue naevi. *Br J Dermatol* 1994;130:390-3.
35. Kopz AW, Levine LL, Rigel DS, Friedman RJ, Levenstein M. Congenital nevus-like nevi, nevi spili, cafe-au-lait spots in patients with malignant melanoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1985;11:275-80.
36. Winberg JM, Schutzer P, Harris R, Tangoren I, Sood S, Rudolph R. Melanoma arising in nevus spilus. *Cutis* 1998;61:287-9.
37. Perkinson NG. Melanoma arising in a cafe-au-lait spot of neurofibromatosis. *Am J Surg* 1957;93:1018-20.
38. Rhodes AR, Mihm MC Jr. Origin of cutaneous melanoma in a congenital dysplastic nevus spilus. *Arch Dermatol* 1990;126:500-5.
39. Wagner RP, Cottel WI. In situ malignant melanoma arising in a speckled lentiginous nevus. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:125-6.
40. Stern JB, Haupt HM, Aaronson CM. Malignant melanoma in a speckled zosteriform lentiginous nevus. *Int J Dermatol* 1990;29:583-4.
41. Rutten A, Goos M. Nevus spilus with malignant melanoma in a patient with neurofibromatosis. *Arch Dermatol* 1990;126:539-40.
42. Bolognia JL. Fatal melanoma arising in a zosteriform speckled lentiginous nevus. *Arch Dermatol* 1991;127:1240-1.
43. Breuillard F, Duthoit DP. Melanoma malin in situ sur naevus spilus. *Rev Eur Dermatol* 1991;47:6-8.
44. Guillot B, Bessis D, Barneon G. Malignant melanoma occurring on a «naevus on naevus». *Br J Dermatol* 1991;124:610-611.
45. Kurban RS, Preffer FL, Sober AJ. Occurrence of melanoma in «dysplastic» nevus spilus: report of case and analysis by flow cytometry. *J Cutan Pathol* 1992;19:423-8.
46. Krahn G, Thoma E, Peter RU. Two superficially spreading malignant melanomas on nevus spilus. *Hautzart* 1992;43:32-4.
47. Vázquez-Doval J, Sola MA, Contreras-Mejuto F. Malignant melanoma developing in a speckled lentiginous nevus. *Int J Dermatol* 1995;34:637-8.
48. Breitkopf C, Ernst K, Hundeiker M. Neoplasms in nevus spilus. *Hautzart* 1996;47:759-62.
49. Rhodes AR. Nevus Spilus: a potential precursor of cutaneous melanoma worthy of aggressive surgical excision? *Pediatric Dermatology* 1996;13:250-2.
50. Happle R. Speckled lentiginous nevus syndrome: delineation of a new distinct neurocutaneous phenotype. *Eur J Dermatol* 2002;1:133-5.