

LA PIEL EN LA PRÁCTICA DIARIA

Nevo epidérmico verrugoso inflamatorio lineal (NEVIL)

Rafael J. Jiménez Puya, Antonio Vélez García-Nieto e Isabel Medina Baquerizo

Sección de Dermatología M-Q y Venereología. Hospital Universitario Reina Sofía. Facultad de Medicina. Córdoba.

CONCEPTO

El nevo epidérmico verrugoso inflamatorio lineal (NEVIL) es una entidad relativamente rara cuya denominación fue acuñada por Altman y Mehregan en 1971¹ para describir una forma especial de nevo epidérmico clínicamente inflamatoria y con un patrón histopatológico psoriasiforme².

Se trata de una enfermedad de la que se han publicado alrededor de 200 casos desde su primera descripción. En la actualidad se engloba dentro de las formas clínicas de nevo epidérmico verrugoso, junto con los tipos *localizado*, *sistematizado*, *unilateral* e *ictiosis hystrix* (tabla I). Consiste, como el nevo epidérmico, en un trastorno hamartomatoso en forma de hiperplasia de las estructuras epidérmicas, generalmente localizado, pero en el que se observa además una reacción inflamatoria por células mononucleadas en la dermis que le diferencia de otros tipos de nevos epidérmicos verrugosos^{3,4}.

Es difícil establecer los datos reales de prevalencia e incidencia de esta enfermedad, debido no sólo a los pocos casos descritos en la bibliografía, sino también a que es una entidad que clínica e histológicamente tiene un comportamiento similar a la psoriasis lineal, lo que podría provocar desde el inicio un diagnóstico erróneo. No obstante, se estima que su incidencia es menor de uno por cada 1.000 nacidos vivos⁵.

La mayoría de los casos tiene su inicio en los primeros meses de vida o en edades tempranas^{3,5} y casi en la totalidad de las ocasiones se presenta de forma esporádica, siendo más frecuente en el sexo femenino⁶.

Correspondencia: Dr. R.J. Jiménez Puya.
Hospital Provincial (Hospital Universitario Reina Sofía).
Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba.
Correo electrónico: JIMPUYA@terra.es

ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia del NEVIL es desconocida. En ningún caso se ha llegado a determinar algún factor relacionado de forma clara con el inicio del proceso. Se especula con la posibilidad de que ciertas noxas, actuando sobre una cierta predisposición genética, produzcan un crecimiento anormal del epitelio epidérmico.

Herencia

Hasta la fecha se han recogido 2 casos familiares^{7,8} que podrían explicar un comportamiento hereditario; en ambos casos existía afección de la madre y una hija. Las lesiones se iniciaron durante la edad adulta en las madres y la preescolar en las niñas. A pesar de ello, ningún patrón hereditario ha sido definido, si bien se intenta considerar varios patrones, entre los cuales tiene más peso la herencia ligada al sexo⁷⁻⁹.

Infección

Welch et al describieron 3 casos en adultos jóvenes en los que el inicio de la clínica se relacionó con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), y postulan que esta infección u otras secundarias podrían producir una disregulación clonal en el crecimiento epidérmico^{10,11}.

Alteración en la maduración celular

Los estudios inmunohistoquímicos encaminados a explicar la causa y el desarrollo del NEVIL indican que parece tratarse de una alteración en la diferenciación de los queratinocitos. Así, Welch et al¹⁰ estudian 11 biopsias de las cuales cuatro correspondían a un NEVIL y las otras siete a un nevo epidérmico verrugoso (NEV). En todas se realizaron los siguientes marcadores inmunohistoquímicos: PCNA, factor XIIIa, MAC-387, UCHL-1 y OPD-4. Además, en los casos de NEVIL se realizó la determinación de las moléculas de adhesión inflamatorias: ICAM-1, ELAM-1 y HLA-DR. Los resultados obtenidos demostraban un aumento estadísticamente significativo de los primeros cinco marcadores en el NEVIL frente al NEV, lo que parece sugerir una disregulación distintiva del crecimiento epidérmico en este tipo de nevo. Además, en 2 ca-

TABLA I. Clasificación del nevo epidérmico⁵⁷

VARIANTE DEL NEVO EPIDÉRMICO	ESTRUCTURA PREDOMINANTE
Nevo epidérmico verrugoso	Superficie epidérmica
Localizado	
Sistematizado	
Nevo unilateral	
Ictiosis <i>hystrix</i>	
Nevo epitelial verrugoso inflamatorio lineal	
Nevo sebáceo	Glándulas sebáceas
Nevo comedoniano	Folículos pilosos
Nevo ecrino	Glándulas sudoríparas ecrinas
Nevo apocrino	Glándulas sudoríparas apocrinas
Nevo de Becker	Epidermis superficial
	Folículos pilosos, músculo liso, melanización
Nevo blanco esponjoso	Epitelio mucoso



Figuras 1 y 2. Placas de fondo eritematoso y superficie con marcada hiperqueratosis semejante a una psoriasis.



Figuras 3 y 4. Lesiones eritematoescamosas de distribución lineal siguiendo las líneas de Blaschko, que afectan a la extremidad superior izquierda en un niño de 9 años de edad.



sos se observó un aumento en la expresión de las moléculas ICAM-1 y ELAM-1 en los queratinocitos y en las células endoteliales, respectivamente, lo que podría explicar la incapacidad para la inhibición de la migración del infiltrado inflamatorio que se observa en el NEVIL.

CLÍNICA

Las lesiones del NEVIL aparecen generalmente en los primeros meses de la vida, aunque se han descrito casos de inicio durante la infancia tardía e incluso durante la edad adulta^{7,8,11}. Suele comenzar en forma de pequeñas pápulas, unas eritematosas y otras levemente escamo-



Figura 5. Mujer de 30 años de edad que desde su infancia presentaba lesiones de aspecto psoriasiforme y distribución lineal a lo largo del miembro inferior derecho.

sas, en un principio solitarias pero que tienden a agruparse formando placas de aspecto psoriasiforme⁴ (figs. 1 y 2). Las zonas del cuerpo afectadas con más frecuencia son las extremidades, sobre todo las inferiores. Generalmente es unilateral^{1,12-14}, aunque puede aparecer de forma bilateral¹⁵ o afectando a más de una zona corporal^{16,17}. En cualquier localización es frecuente que las lesiones sigan el trayecto de las líneas de Blaschko^{1,3,18}, de manera que en las extremidades adoptan una disposición lineal (figs. 3-5), y pueden afectarse también las uñas (fig. 6). En el tronco constituyen bandas transversales.



Figura 6. Detalle de la afectación ungueal en el NEVIL.

Una característica casi constante del NEVIL, que lo diferencia del resto de nevos epidérmicos, es el prurito intenso. Éste se inicia desde el momento de su aparición y es la causa más frecuente de consulta, si exceptuamos las formas de afección cutánea extensa que llaman la atención de la familia desde su inicio^{1,2,4,6,18-20}.

Se ha descrito la asociación del NEVIL con otras alteraciones cutáneas y extracutáneas, en algunos casos coincidiendo con la aparición de las lesiones y, en otros, precediéndolas. La mayoría corresponde a un NEVIL

congénito que se asocia con anomalías del desarrollo durante la fase fetal, apareciendo alteraciones del esqueleto²¹, del desarrollo de los arcos branquiales²², oclusión bilateral de las arterias vertebrales²³, y retraso mental junto a retinitis pigmentaria como recientemente hemos tenido la ocasión de comunicar²⁴. Otros tipos de asociaciones recogidas son la tiroiditis autoinmune²⁵, el liquen amiloideo²⁶, la artritis juvenil²⁷, la melanodontia⁶ y la presencia de lesiones acrómicas²⁸.

Algunos autores sugieren que estas asociaciones podrían formar parte del síndrome del nevo epidérmico o síndrome de Solomon^{5,21,29-31}. Como es sabido, este síndrome hace referencia a la asociación de un nevo epidérmico con otras anomalías cutáneas, oftálmicas, neurológicas, urogenitales, esqueléticas y/o cardiovasculares (tabla II).

En este mismo sentido merece la pena recordar que el síndrome CHILD³² es un acrónimo que incluye: hemidisplasia congénita, ictiosis unilateral y defectos en los miembros (*limbs defects*), como consecuencia de la condrodysplasia congénita. La ictiosis unilateral presenta una gran semejanza con el nevo epidérmico, máxime cuando puede asociarse con alteraciones viscerales múltiples (cardíacas, pulmonares, endocrinas, renales, etc). La presencia de un defecto en el fosfato de dihidroacetona aciltransferasa la asemeja, asimismo, al síndrome de Conrado-Hünemann³³.

TABLA II. Asociaciones descritas en el síndrome del nevo epidérmico⁵⁷

<i>Hallazgos cutáneos</i>	<i>Hallazgos neurológicos</i>
Nevo epidérmico	Accidentes cerebrovasculares
Hemangioma	Malformaciones cerebrovasculares
Cambios pigmentarios	Neoplasias
Manchas café con leche	Atrofia cortical
Hipopigmentación	Ceguera cortical
Nevos melanocíticos	Afectación de los pares craneales
Dermatomegalia	Retraso del desarrollo
Neoplasias malignas cutáneas	Encefalocele
Queratoacantoma	Hemiparesia
Carcinoma basocelular	Hidrocefalia
Carcinoma espinocelular	Retraso mental
Siringocistoadenoma papilífero	Convulsiones
Otros tumores anexiales	Estenosis de la médula espinal
<i>Hallazgos oftálmicos</i>	<i>Hallazgos urogenitales</i>
Astigmatismo	Riñón en herradura
Cataratas bilaterales	Criptorquidia
Bloqueo del conducto lagrimal	Adenomas testiculares
Coristomas	Uréteres dobles
Colobomas	
Opacidades corneanas	<i>Hallazgos esqueléticos</i>
Ceguera cortical	Quistes óseos
Glándulas lagrimales ectópicas	Hiperplasia o hipertrofia ósea
Extensión del nevo epidérmico	Condroblastoma
Microftalmía y macroftalmía	Cifosis
Nistagmo	Escoliosis
Disfunción oculomotora	Espina bífida
Hipoplasia del nervio óptico	Sindactilia, polidactilia, cinodactilia
Ptoxis	Raquitismo vitamina D resistente
Estrabismo	
<i>Hallazgos cardiovasculares</i>	<i>Otros hallazgos</i>
Aneurismas	Teratoma
Malformaciones arteriovenosas	Atresia de coanas
Coartaciones	Estenosis pilórica
Conducto arterioso persistente	Hernia

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La histopatología (tabla III) que se observa en el NEVIL es la de un patrón psoriasiforme, y en la epidermis presenta una elongación de la red de crestas (fig. 7a) y una hiperqueratosis cuyo dato más distintivo es la neta demarcación de áreas alternantes de hipergranulosis con ortoqueratosis e hipogranulosis con paraqueratosis^{15,34,35} (fig. 7b). En ocasiones, en las áreas de paraqueratosis se puede apreciar una hiperqueratosis epidermolítica, aunque estos cambios son más propios de la forma de ictiosis *hystrix*³⁶. En la dermis superficial se aprecia un infiltrado inflamatorio crónico en banda con histiocitos y células mononucleares (fig. 7c), la mayoría de las cuales son linfocitos T CD4⁺. En algún caso se puede observar un número limitado de polimorfonucleares neutrófilos tanto en el infiltrado inflamatorio de la dermis como entre las células epidérmicas (microabscesos).

Los aspectos ultraestructurales observados por microscopía electrónica evidencian una serie de cambios que sugieren un proceso de queratinización deficiente³⁶: aumento de los espacios intercelulares de la dermis superior por depósito de material homogéneo electrodenso, aparición de restos nucleares y membranosos junto con gotas lipídicas en el citoplasma de las células córneas paraqueratósicas, y alteración de la propia membrana plasmática del queratinocito.

DIAGNÓSTICO

No existen criterios diagnósticos establecidos para el NEVIL, si bien ya en 1971 Altman y Mehregan¹ config

TABLA III. Características histopatológicas en el nevo verrugoso inflamatorio

<i>Epidérmicos</i>
Hiperqueratosis
Áreas alternantes de paraqueratosis y ortoqueratosis, con ausencia de granulosa en las primeras e hipergranulosis en las segundas
Acantosis moderada
Elongación de la red de crestas
Papilomatosis
Espongiosis leve con exocitosis linfocitaria (en ocasiones)
Polimorfonucleares neutrófilos en la epidermis (en ocasiones)
<i>Dérmicos</i>
Infiltrado inflamatorio perivascular moderado con linfocitos e histiocitos
Polimorfonucleares neutrófilos en dermis (en ocasiones)

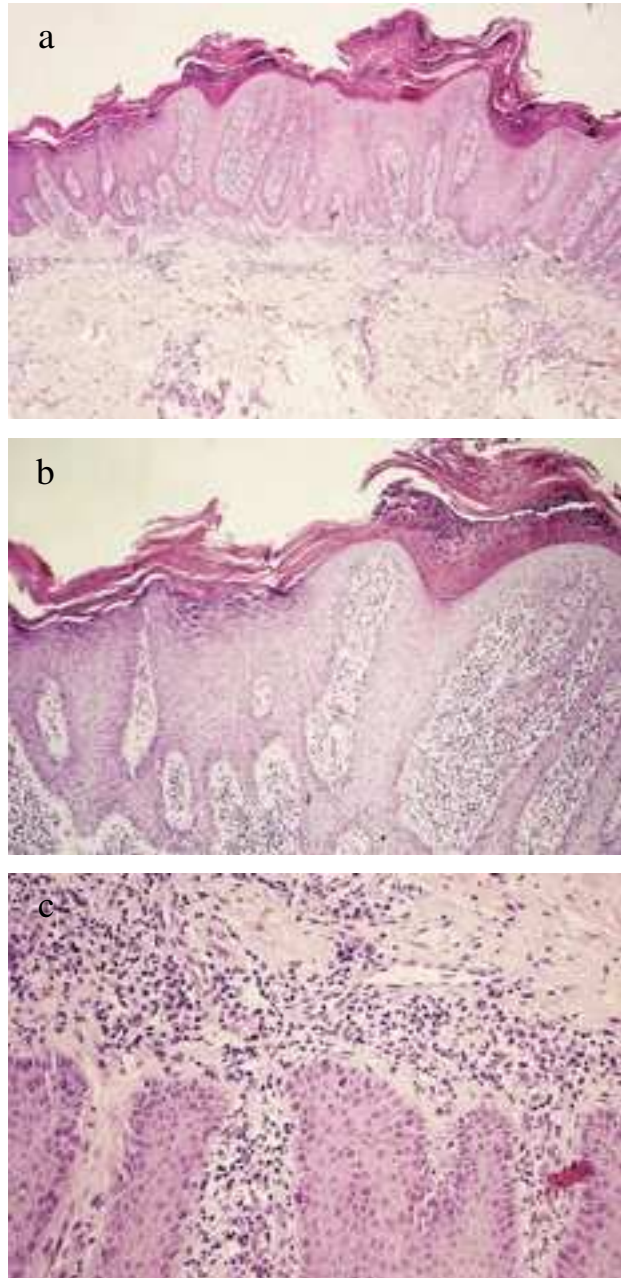


Figura 7. Histopatología del NEVIL (HE). a) Panorámica en la que se observan hiperqueratosis y elongación psoriasiforme de la red de crestas, así como un infiltrado inflamatorio en dermis papilar; b) alternancia entre zonas de paraqueratosis con hipergranulosis y ortoqueratosis con hipogranulosis; c) infiltrado fundamentalmente por células mononucleares e histiocitos, en el que se observa también la presencia de algunos neutrófilos.

TABLA IV. Diagnóstico diferencial clínico entre el NEVIL y la psoriasis. En cursiva los criterios de Altman y Mehregan¹

NEVIL	PSORIASIS
<i>Aparición temprana (antes de los 5 años en el 75% de los casos)</i>	Aparición generalmente > 20 años
<i>Mayor frecuencia en sexo femenino (>4)</i>	Igual frecuencia en ambos sexos
<i>Mayor afectación del miembro inferior izquierdo</i>	Zonas de extensión, lumbar
<i>Prurito</i>	Prurito en ocasiones
<i>Patrón psoriasiforme</i>	
<i>Persistencia y resistencia al tratamiento</i>	Respuesta al tratamiento específico
Sigue las líneas de Blaschko	No sigue las líneas de Blaschko
Involucrina en ortoqueratosis	Involucrina en paraqueratosis

uraron una serie de características que pueden ayudar a establecer una sospecha puramente clínica: *a)* aparición en edad temprana (antes de los 5 años en el 75% de los casos); *b)* mayor frecuencia en el sexo femenino ($\times 4$); *c)* afección frecuente de los miembros inferiores (más en el izquierdo); *d)* prurito; *e)* aspecto psoriasiforme; y *f)* curso crónico con resistencia al tratamiento.

El estudio histopatológico es fundamental en este proceso pero, debido a que tiene una similitud importante con la psoriasis, siempre es necesario la correlación clínico-histológica (tabla IV).

El diagnóstico diferencial de esta entidad se debe plantear con enfermedades que comparten con el NEVIL su distribución lineal, como son el liquen plano, el liquen estriado, la psoriasis lineal y otros procesos que tienden a seguir las líneas de Blaschko². En la práctica, únicamente la psoriasis lineal plantea un verdadero desafío diagnóstico, puesto que los cambios histológicos pueden llegar a ser casi indistinguibles de los del NEVIL³⁷. La coexistencia de lesiones de NEVIL junto con otras de psoriasis también está descrita, y algunos autores sugieren incluso que se podría tratar de una misma entidad en diferentes estadios evolutivos, sobre todo apoyándose en la buena evolución de algunos casos con la terapia habitual de la psoriasis³⁷⁻⁴⁰.

Para llegar a diferenciar ambas entidades, De Jong et al³⁷ recomiendan estudiar las características clínicas, histológicas e inmunohistoquímicas, así como la proliferación epidérmica y el proceso de queratinización. Desde el punto de vista clínico e histológico ya se han descrito las dificultades encontradas por la semejanza entre la psoriasis y el NEVIL. En general, la psoriasis es menos pruriginosa y responde mejor al tratamiento que el NEVIL. Adrian y Baden⁴¹ postulan el estudio de la escama de la lesión por medio de la electroforesis ya que muestra un patrón diferente del patrón de la psoriasis. Por otra parte, Ginarte et al⁴² diferencian la psoriasis lineal y el NEVIL mediante el diferente patrón de expresión de la involucrina en la epidermis, un precursor proteico de la membrana del queratinocito que se ha usado en varias ocasiones como marcador de diferenciación epidérmica. En el NEVIL, ésta parece estar aumentada en las zonas de ortoqueratosis y ser deficiente en las de paraqueratosis, en contraste con la psoriasis que la expresa más intensamente en las áreas con paraqueratosis. Además, en la psoriasis se produce la expresión de la involucrina de forma prematura en los queratinocitos suprabasales⁴³. Estas observaciones se asemejan casi por completo a las realizadas por Ito et al que encuentran de la misma forma un aumento de la expresión de este precursor en las zonas con paraqueratosis³⁶.

TRATAMIENTO

Nos encontramos ante una entidad de buen pronóstico en general, si exceptuamos las posibles asociaciones con alteraciones en otros sistemas vitales (cardiovascular, locomotor, nervioso). Pero, dado el carácter crónico y la pobre respuesta al tratamiento que presenta, es un proceso difícil de controlar que producirá verdaderos «quebra-

deros de cabeza» tanto al paciente como al dermatólogo. La mayoría de las ocasiones nos encontraremos ante una enfermedad resistente a cualquier terapia tópica o sistémica y, desde el inicio, debemos informar de forma adecuada al paciente y a sus familiares de la cronicidad de las lesiones y de su escasa respuesta al tratamiento.

Debido a que se trata de un proceso benigno en el que raramente se ha descrito la aparición de neoplasias malignas⁴⁴, la indicación de tratamiento se basa fundamentalmente en el aspecto estético. En general, la extensión de las lesiones y su localización determinarán la terapéutica que se debe realizar, ya que ante una lesión relativamente pequeña puede plantearse la extirpación quirúrgica, pero ante lesiones extensas esta actitud resulta obviamente inadecuada. El tratamiento actual incluye los abordajes tópico y quirúrgico, incluyendo el láser, y queda a un lado la administración sistémica, debido a la mínima experiencia documentada, a causa del carácter generalmente local de las lesiones. Las distintas posibilidades de tratamiento que se han utilizado incluyen:

Tratamiento tópico

Ácido tricloroacético. En general, el tratamiento tópico con queratolíticos y cáusticos no parece ser una buena alternativa, ya que ofrece un resultado pobre tanto en la eliminación de las lesiones como en el aspecto estético final, sobre todo en aquellas lesiones de tamaño considerable. Pierini et al² describen un NEVIL en dos niñas de 4 y 5 años y consiguen un buen resultado en una de ellas con ácido tricloroacético.

Ditranol. De Mare et al³⁹ obtienen muy buenos resultados con la aplicación de ditranol tópico en contacto corto. Parece que éste consigue un importante alivio del prurito y un blanqueamiento casi completo de las lesiones. Una vez más, hay que recordar la posibilidad de encontrarnos ante una psoriasis lineal cuando hay buena respuesta con terapia específica para éste.

Retinoides. Nelson et al⁴⁵ consiguen una buena respuesta con la aplicación combinada de tretinoína al 0,1% y 5-fluorouracilo al 5%. Los mismos resultados tras 10 semanas de tratamiento observan Jane et al⁴⁶. El ácido 13-cis-retinoico (isotretinoína) también se ha utilizado en terapia tópica con escasos resultados³⁸.

Corticoides. Dado el aspecto inflamatorio de esta entidad, cabría esperar una respuesta al menos parcial de las lesiones del NEVIL con la terapia corticoidea, si bien hasta la fecha no se han conseguido buenos resultados tanto en aplicación tópica como intralesional. Toribio y Quiñones³⁴ consiguieron una aceptable respuesta temporal con acetato de parametasona que remitió una vez retirado el tratamiento.

Calcipotriol. El uso de este análogo de la vitamina D al 0,005% en ungüento parece ser una buena alternativa de tratamiento e incluso algunos autores lo proponen como el primer eslabón terapéutico. Su aplicación debe

realizarse de forma discontinua debido a que con una elevada probabilidad se va a producir un aumento del prurito y del aspecto inflamatorio de las lesiones en las primeras semanas, pero en un plazo de 2 a 4 meses se han conseguido excelentes resultados⁴⁷⁻⁵⁰.

Tratamiento quirúrgico

La extirpación completa es el tratamiento más efectivo en el NEVIL, si bien está limitado por la extensión de las lesiones, su localización, el posterior resultado estético e incluso la posibilidad de recidiva. Además, la mayoría de las ocasiones aparece en niños cuyos padres prefieren evitar en principio que su hijo sea sometido a una intervención quirúrgica. Varios procedimientos alternativos, como la criocirugía o la dermoabrasión con electrobisturí, también se han propuesto⁵¹, pero lógicamente encontraremos las mismas limitaciones que en la cirugía. No obstante, Lee et al⁵² resaltan la efectividad de la ecisión quirúrgica completa y en profundidad para la completa curación del NEVIL.

El uso del láser como tratamiento del nevo epidérmico no inflamatorio ha sido incluido de forma relativamente reciente en las diferentes modalidades terapéuticas, pero obviamente los resultados dependen de las características clínicas del nevo. Así, cuando existe un mayor espesor (hiperqueratosis más marcada) el láser de argón y el láser de CO₂ parecen obtener los mejores resultados^{53,54}. Michel et al⁵⁵ describen el tratamiento con láser de CO₂ *resurfacing* en 5 casos de NEVIL no inflamatorio con buenos resultados estéticos, aunque aparecieron dos recidivas, según los autores debidas a la menor intensidad usada en los pacientes por su temprana edad. El láser de colorante pulsado de 585 nm consigue aliviar el prurito, pero solamente un blanqueamiento parcial de las lesiones⁵⁶. No obstante, la experiencia terapéutica con láser en la variante inflamatoria del nevo epidérmico es aún pobre.

Aunque nos encontramos ante una entidad poco frecuente y de difícil tratamiento en la actualidad, es posible que en un futuro cercano consigamos conocer de forma definitiva la etiopatogenia del NEVIL y que, por tanto, aparezcan nuevas opciones terapéuticas que consigan convertirlo en una enfermedad cutánea de fácil tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Altman J, Mehregan AH. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus. Arch Dermatol 1971;104:385-9.
- Pierini DO, Martin Pierini A, Abulafia J. Nevus epidérmico verrugoso inflamatorio (NEVI). Med Cutan Ibero Lat Am 1976;4:427-32.
- Kuri R, Ruiz Maldonado R, Tamayo L. Nevus epidérmico verrugoso inflamatorio lineal. Aspectos clínicos e histopatológicos de 7 casos. Med Cutan Ibero Lat Am 1978;6:307-9.
- Skoven I. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus (ILVEN). Acta Derm Venereol 1979;59:364-6.
- Solomon LM, Esterly NB. Epidermal and other organoid nevi. Curr Probl Pediatr 1975;6:1-56.
- Miteva LG, Dourmishev AL, Schwartz RA. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus. Cutis 2001;68:327-30.
- Hamm H, Happle R. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus (ILVEN) in a mother and her daughter. Am J Med Genet 1986;24:685-90.
- Goldman K, Don PC. Adult onset of inflammatory linear verrucous epidermal nevus in a mother and her daughter. Dermatology 1994;189:170-2.
- Alsaleh QA, Nanda A, Hassab-el-Naby HMM, Sakr MF. Familial inflammatory linear verrucous epidermal nevus (ILVEN). Int J Dermatol 1994;33:52-4.
- Welch ML, Smith KJ, Skelton HG, Frisman DM, Yeager J, Angritt P, et al. Immunohistochemical features in inflammatory linear verrucous epidermal nevi suggest a distinctive pattern of clonal dysregulation of growth. J Am Acad Dermatol 1993;29:242-8.
- Welch ML, Smith KJ, Skelton HG, Turiensky G, Frisman DM, Wagner KF. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus in patients with positive results of tests for human immunodeficiency virus 1. Cutis 1995;55:365-8.
- Umap PS, Bocade RW. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus. Indian Pediatr 1993;30:919-21.
- Zgrzyblowski A, Ryc K, Paradecki W. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus (ILVEN). Przegl Dermatol 1988;75:46-9.
- Sayegh-Carreno R, Rondon Lugo AR, Reyes Flores OR. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus. Int J Dermatol 1988;27:68-9.
- Landwehr AJ, Starink TM. Inflammatory linear verrucous epidermal naevus. Dermatologica 1983;166:107-9.
- Oprsalova K, Filo V, Danilla T, Mayrhofer-Schmid D. Unilateral perianogenital papulokeratotic lesion. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus (ILVEN). Arch Dermatol 1996;132:1508-12.
- Dupré A, Christol B. Bilateral inflammatory linear verrucous epidermal nevus localized on the lip and with minimal histological lesions. Ann Dermatol Venereol 1977;104:163-4.
- Morag C, Metzker A. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus: report of seven cases and review of the literature. Pediatr Dermatol 1985;3:15-8.
- Thormann T, Sonichsen N, Klug H, Zabel R. Inflammatory, linear, verrucous, epidermal nevi (ILVEN): clinical and morphological findings. Dermatol Monatsschr 1978;164:241-54.
- Haustein UF, Suss E. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus (ILVEN). Dermatol Monatsschr 1978;164:120-9.
- Goltz LE, Weston WL. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus. Association with epidermal nevus syndrome. Arch Dermatol 1979;115:1208-9.
- Tom DW, Alper JC, Bogaars H. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus caused by branchial cleft sinuses in a woman with numerous congenital anomalies. Pediatr Dermatol 1985;2:318-21.
- Surve TY, Murajan MN, Deshmukh CT, Warke CS, Bharucha BA. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus syndrome with bilateral vertebral artery occlusion. Indian Pediatr 1999;36:820-3.
- Medina Baquerizo I, Vélez García-Nieto A, Jiménez Puya R, Moreno Giménez JC. Nevus epidérmico verrugoso lineal (NEVIL) asociado a retinitis pigmentaria. XIII Reunión del Grupo Español de Dermatología Pediátrica; 2002; Cádiz.
- Dereure O, Paillet C, Bonell F, Guilhou JJ. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus with auto-immune thyroiditis: coexistence of two auto-immune epithelial inflammations? Acta Derm Venereol 1994;74:208-9.
- Zhuang L, Wenyuan Z. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus coexisting with lichen amyloidosis. J Dermatol 1996;23:415-8.
- Sayag J, Migozzi MB, Adechy H, Campana M, Weiller MM. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus with achromic lesions: ultrastructural study. Ann Dermatol Venereol 1978;105:871-4.
- Al-Enezi S, Huber AM, Krafchik BR, Laxer RM. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus and arthritis: A new association. J Pediatr 2001;138:602-4.
- Rogers M, McCrossin I, Commens C. Epidermal nevi and the epidermal nevus syndrome. A review of 131 cases. J Am Acad Dermatol 1989;20:476-88.
- Eichler C, Flowers FP, Ross J. Epidermal nevus syndrome: case report and review of clinical manifestations. Pediatr Dermatol 1989;6:316-20.
- Camacho F, Moreno JC, Del Río M. Síndrome du nevus epidermique. Ann Dermatol Venereol 1985;112:143-8.
- Kabra NS, Udani RH. CHILD síndrome. Indian Pediatr 1999;36:599-601.
- Traupe H, Has C. The Conradi-Hunermann-Happle syndrome is caused by mutations in the gene that encodes a 8-7 sterol isomerase and is biochemically related to the CHILD syndrome. Eur J Dermatol 2000;10:425-8.
- Torbio J, Quinoines PA. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus. Dermatologica 1975;150:65-9.
- Dupré A, Christol B. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus. A pathologic study. Arch Dermatol 1977;113:767-9.
- Ito M, Shimizu N, Fujiwara H, Maruyama T, Tezuca M. Histopathogenesis of inflammatory linear verrucous epidermal naevus: histochemistry, immunohistochemistry and ultrastructure. Arch Dermatol 1991;283:491-9.
- De Jong EMGJ, Rule HFC, Van de Kerkhof PCM. Inflammatory linear verrucous epidermal naevus (ILVEN) versus linear psoriasis: a clinical, histological and immunohistochemical study. Acta Derm Venereol 1991;71:343-6.
- Rulo HFC, Van de Kerkhof PCM. Treatment of inflammatory linear verrucous epidermal nevus. Dermatologica 1991;182:112-4.
- De Mare S, Van de Kerkhof PCM, Happle R. Dithranol in the treatment of inflammatory linear verrucous epidermal nevus. Acta Derm Venereol 1989;69: 77-80.
- Menni S, Restano L, Gianotti R, Boccardi D. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus (ILVEN) and psoriasis in a child? Int J Dermatol 2000;39:30-2.
- Adrian RM, Baden HP. Analysis of epidermal fibrous proteins in inflammatory linear verrucous epidermal nevus. Arch Dermatol 1980;116:1179-80.

¿Aporta este debate algún elemento de interés práctico para el dermatólogo clínico? Si aceptamos, al menos como posibilidad, que el sistema colinérgico puede desempeñar algún papel en la patogenia del pénfigo, no es descartable que su manipulación farmacológica (casual o con intención terapéutica) pueda incidir en el desencadenamiento y/o la evolución de las lesiones (es más, esto podría ocurrir incluso si la teoría de Grando fuese cierta únicamente en su faceta farmacológica y se demostrase errónea en su faceta inmunológica). En este contexto, tiene interés mencionar el efecto aparentemente beneficioso del tabaco en la evolución de las lesiones de algunos pacientes con pénfigo²⁰. Por suerte, existen formas de administrar la nicotina sin poner en riesgo la salud pulmonar de los pacientes. El propio Grando atribuye el efecto beneficioso de la nicotina en pacientes con pénfigo a su actividad colinomimética, estimulando la liberación de acetilcolina e inhibiendo su degradación²⁰. En este escenario resulta particularmente interesante la reciente observación de Pérez-España et al²² de un caso de pénfigo asociado al uso de haloperidol, un fármaco que no pertenece a ninguno de los grupos habitualmente asociados a la inducción o desencadenamiento de pénfigo medicamentoso²³. En este caso destaca el hallazgo adicional en el suero del paciente de anticuerpos antimúsculo liso junto a los habituales frente a la sustancia intercelular epidérmica (Pérez-España, comunicación personal). Como es sabido, el músculo liso posee receptores colinérgicos de tipo muscarínico²⁴, lo que permite especular (a la luz de la propuesta de Grando) con la posibilidad de una autorreactividad frente a ellos en este paciente. Por otra parte, el músculo liso no parece expresar ninguna de las cadherinas desmosómicas implicadas en la patogenia del pénfigo. En su trabajo, Pérez-España et al²² no presentan datos adicionales en relación con la identificación molecular de las posibles dianas antigénicas implicadas. Por otra parte, el haloperidol es un medicamento de efecto antipsicótico perteneciente al grupo de las butirofenonas que puede inducir algunos efectos secundarios de tipo anticolinérgico, si bien éstos suelen ser de escasa intensidad²⁵. De ser cierta la hipótesis de Grando, algunos medicamentos con efectos anticolinérgicos podrían desencadenar o exacerbar las lesiones de pénfigo (concepto que no excluye el hecho de que los anticuerpos anticadherinas desmosómicas también estén desempeñando un papel relevante y necesario en la patogenia del proceso). Por supuesto, atribuir a este mecanismo la explicación de la asociación entre pénfigo y consumo de haloperidol en el caso presentado por Pérez-España et al²² es, por el momento, un ejercicio meramente especulativo. Sin embargo, prestando atención a las posibles influencias del uso de medicamentos con efectos agonistas y antagonistas colinérgicos en más pacientes con pénfigo se podría reunir una valiosa información de cara a evaluar la posible relevancia clínica de la hipótesis colinérgica. Es más, el grupo dirigido por Grando ya ha planteado la posible utilidad terapéutica de algunos medicamentos colinomiméticos por vía tópi-

ca y sistémica en pacientes con pénfigo, y ha iniciado los primeros estudios al respecto en humanos¹¹. De confirmarse su hipótesis se abriría un interesante campo de investigación farmacológica con la búsqueda de agonistas colinérgicos con la máxima potencia y selectividad posible sobre los receptores presentes en los queratinocitos, para poder minimizar los posibles efectos sistémicos indeseables de su administración. Aunque parece prematuro desaconsejar el uso de medicación con potenciales efectos secundarios de tipo anticolinérgico en pacientes con pénfigo, sí parece prudente recomendar una especial vigilancia de su posible papel perjudicial en la evolución de los pacientes. Una respuesta tanto positiva como negativa a esta cuestión aportaría elementos de indudable interés teórico y clínico para el presente debate. Un último apunte que juega a favor de la hipótesis de Grando es la asociación de casos de pénfigo con miastenia *gravis*, una enfermedad caracterizada por la presencia de anticuerpos frente a los receptores colinérgicos de tipo nicotínico del músculo esquelético¹⁸.

En el estado actual de la cuestión no parece descartable que tanto la teoría clásica como la que propone el grupo de Grando puedan aportar elementos válidos y en parte complementarios en relación con la patogenia del pénfigo. Es esperable que el debate abierto estimule a ambos grupos de investigadores a refinar sus planteamientos teóricos y experimentales, así como a huir de posiciones dogmáticas, para obtener las respuestas correctas a las diversas preguntas planteadas. La información resultante podría tener un interés relevante para el abordaje diagnóstico, pronóstico y terapéutico de los pacientes con pénfigo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anhalt G, Díaz LA. Research advances in pemphigus. JAMA 2001;285:652-4.
2. Pizarro A, Gamallo C, Contreras F. Cadherinas: su importancia en dermatología. Piel 1998;13:13-28.
3. Amagai M. Autoantibodies against cell adhesion molecules in pemphigus. J Dermatol 1994;21:833-7.
4. Stanley JR. Autoantibodies against adhesion molecules and structures in blistering skin diseases. J Exp Med 1995;181:1-4.
5. Mahoney MG, Wang Z, Rothenberger K, Koch PJ, Amagai M, Stanley JR. Explanation for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris. J Clin Invest 1999;103:461-8.
6. Grando SG. Is the keratinocyte cholinergic system altered in pemphigus? J Eur Acad Dermatol Venereol 1993;2:67-71.
7. Nguyen VT, Lee TX, Ndoye A, Shultz LD, Pittelkow MR, Dahl MV, et al. The pathophysiological significance of nondesmoglein targets of pemphigus autoimmunity. Arch Dermatol 1998;134:971-80.
8. Nguyen VT, Ndoye A, Shultz LD, Pittelkow MR, Grando SA. Antibodies against keratinocyte antigens other than desmogleins 1 and 3 can induce pemphigus vulgaris-like lesions. J Clin Invest 2000;106:1467-79.
9. Kalish RS. Pemphigus vulgaris: the other half of the story. J Clin Invest 2000;106:1433-5.
10. Stanley JR, Nishikawa T, Díaz LA, Amagai M. Pemphigus: is there another half of the story? J Invest Dermatol 2001;116:489-90.
11. Grando SA, Pittelkow MR, Shultz D, Dmochowski M, Nguyen VT. Pemphigus: an unfolding story. J Invest Dermatol 2001;117:990-4.
12. Kalish RS. Possible role for non-desmoglein antigen in pemphigus. J Invest Dermatol 2001;117:995.
13. Komai A, Amagai M, Ishii K, Nishikawa T, Chorzelski T, Matsuo I, et al. The clinical transition between pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris correlates well with the changes in autoantibody profile assessed by an enzyme-linked immunosorbent assay. Br J Dermatol 2001;144:1177-82.