

**NEVUS,  
MOSAICISMO CUTÁNEO EN  
PRIMERA PERSONA**

«Veo un futuro brillante para la genética en la dermatología y para la dermatología en la genética...»

Esta fue la visión de Victor A. McKusick (1975), ampliamente considerado como uno de los padres fundadores de la genética médica.

# ÍNDICE

<b>1.- INICIO</b> .....	2
1.1.- Justificación.....	2
1.2.- Introducción.....	2
1.3.- Dificultades .....	3
1.4.- Metodología.....	4
1.5.- Estructuración del trabajo.....	6
<b>2.- CUERPO DEL TRABAJO</b> .....	8
2.1.- MARCO TEÓRICO.....	8
2.1.1.- Órgano cutáneo: la piel .....	8
2.1.2.- Mutaciones .....	22
2.1.3.- Mosaicismo .....	25
2.1.4.- Terapia génica: evolución y actualidad .....	35
2.1.5.- Nevus .....	37
2.2.- TRABAJO PRÁCTICO .....	89
2.2.1.- Objetivo: determinar la afectación de las personas afectadas con nevus y de su entorno familiar.....	89
2.2.2.- Objetivo: investigar cómo ha evolucionado la investigación de los nevus y cuáles son los conocimientos actuales en diferentes disciplinas médicas.....	104
2.2.3.- Objetivo: realizar mi propio estudio genético .....	117
2.2.4.- Objetivo: divulgar el concepto de nevus en ambientes no clínicos .....	157
<b>3.- CONCLUSIONES</b> .....	166
<b>4.- BIBLIOGRAFIA</b> .....	168

# 1.- INICIO

---

## **1.1.- JUSTIFICACIÓN**

### **1.1.1.- ¿POR QUÉ HE ESCOGIDO ESTE TEMA?**

Uno de los motivos que más me ha influido a la hora de escoger este tema para mi proyecto de investigación es el hecho que yo soy una afectada de nevus epidérmico queratinocítico sistematizado y el hecho de estar yendo a dermatólogos y diferentes especialistas me ha despertado mucho la curiosidad sobre la piel y en concreto sobre los nevus. Todo eso sumado a mi deseo de estudiar medicina y especializarme en dermatología; mi deseo de conocer personas con mi misma alteración de la piel u otros tipos de nevus y mi objetivo de aprender más sobre la actual investigación en un ámbito del campo de la ciencia y la salud me han llevado a escoger este tema de investigación.

## **1.2.- INTRODUCCIÓN**

Este trabajo de investigación tiene como objeto de estudio los nevus o nevos los cuales son proliferaciones de distintos tipos de células en la piel. Hay diferentes tipos de nevus dependiendo a qué tipo de célula afecta y en ocasiones pueden malignizarse o causar otras alteraciones: los más comunes son los melanocíticos o lunares.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

### **1.2.1.- OBJETIVOS**

Este trabajo me lleva a describir más de un objetivo en la parte práctica. Los objetivos generales son:

1. Determinar la afectación de las personas afectadas con nevus y de su entorno familiar.
2. Investigar cómo ha evolucionado la investigación de los nevus y cuáles son los conocimientos actuales en diferentes disciplinas médicas.
3. Realizar mi propio estudio genético
4. Divulgar el concepto de nevus en ambientes no clínicos.

### **1.2.2.- FORMULACIÓN DE LAS PREGUNTAS DE PARTIDA**

- ¿Las personas con nevus extensos se ven afectadas en diferentes ámbitos a lo largo de su vida?
- ¿El conocimiento de los nevus en ambientes no clínicos es carente?

### **1.3.- DIFICULTADES**

Las dificultades que me he ido encontrado a la hora de realizar mi trabajo de investigación han sido las siguientes:

- En la parte práctica:
  - En la realización de mi biopsia molecular al ser mi propia idea y objetivo tuve que contactar con diferentes especialistas que con la coordinación de todos hicieran posible la realización mi propio estudio genético: la aportación de la biopsia cutánea de piel sana y con nevus para el estudio con mi ADN gracias a la petición del dermatólogo Dr. Toll del Hospital del mar; un genetista del PRBB que es quien me brindo el laboratorio y la

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

colaboración para la realización de la PCR<sup>1</sup> y la colaboración de un oncológico des del CNIO.

- Para llevar acabo mis conclusiones acerca de la afectación patológica y emocional de los afectados de diferentes nevus y de la investigación y avance de los nevus en laboratorios y centros clínicos me ha sido imprescindible realizar entrevistas a todos ellos.

Este objetivo me ha llevado a contactar con asociaciones como FEDER y Asonevus para encontrar personas con esta condición. Por otro lado, a la hora de encontrar a los mejores especialistas para entrevistarlos en mi trabajo he tenido que explorar yo misma las vías de contacto. Además, posteriormente de encontrar tanto a los afectados como a los especialistas tenía que recibir la aceptación de realizar una entrevista al poder ser filmada audiovisualmente de todos ellos.

➤ En la parte teórica:

- En cuanto a la información al ser muy específica sobre todo en la clasificación de los diferentes tipos de nevus (melanocíticos y no melanocíticos) me ha sido imprescindible el consejo de dermatólogos sobre todo la del Dr. David Romero de la consulta Epidermos en Barcelona; artículos de especialistas y el blog *Dermapixel* de la dermatóloga Rosa Taberner.

### **1.4.- METODOLOGÍA**

La metodología de este trabajo de indagación se divide en tres fases:

- **Marco teórico:** fase de pre-investigación. Consiste en el estudio de los nevus mediante la recopilación teórica.

---

<sup>1</sup> **PCR:** la reacción en cadena de la polimerasa, conocida como PCR por sus siglas en inglés (*polymerase chain reaction*), es una técnica de biología molecular desarrollada en 1986 por Kary Mullis. Su objetivo es obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN particular, partiendo de un mínimo; en teoría basta partir de una única copia de ese fragmento original, o molde.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

- Mediante libros como *Dermatología clínica* de Carlos Ferrándiz; *El cuerpo humano y la enfermedad III* que forma parte de la colección de libros de Guía Médica; *Dermatología: Atlas, diagnóstico y tratamiento* de Roberto Arenas... Además de la colaboración que me han brindado diferentes dermatólogos por las redes sociales; la información del blog *Dermapixel* autora de la cual es la dermatóloga Rosa Taberne, la página médica *Pubmed*... Han contribuido a la realización de mi trabajo debido a que son fuentes médicas y fiables.
- **Trabajo práctico:** fase de investigación. A partir de diferentes procedimientos tratar de conseguir los cuatro objetivos generales.
- **Objetivos general:**
  1. Determinar la afectación clínica y emocional de las personas con la condición de nevus y de su entorno familiar.
  2. Investigar cómo ha evolucionado la investigación de los nevus y los conocimientos actuales.
  3. Realizar mi propio estudio genético.
  4. Divulgar el concepto de nevus en ambientes no clínicos.
- **Objetivos metodológicos:**
  - 1.- Entrevistar a familiares o a afectados de diferentes tipos de nevus (nevus melanocítico gigante, nevus epidérmico verrugoso sistematizado y nevus vascular).
  - 2.- Entrevistar a doctores de diferentes especialidades que hayan contribuido a la investigación de esta anomalía cutánea.
  - 3.- Elaborar un documental con las entrevistas realizadas a afectados y especialistas.
  - 4.- Contactar con especialistas que hagan posible la realización de mi propio estudio genético.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

5.- Determinar los genes que tengo mutados para poder prevenir el riesgo de padecer enfermedades<sup>2</sup> relacionadas.

6.- Difundir qué son los nevos y algunos tipos mediante una encuesta y dos blogs a través de las redes sociales.

7.- Fundar una asociación con afectados de nevus epidérmico.

- **Conclusiones:** fase de post-investigación. Análisis de las conclusiones del trabajo práctico.

### **1.5.- ESTRUCTURACIÓN DEL TRABAJO**

El trabajo se estructura en diferentes partes:

- La primera parte es un estudio bibliográfico, donde se encuentra todo lo necesario para entender que son los nevos: qué es la piel, diferentes capas de este órgano, mutaciones, mosaicismo... Posteriormente una clasificación de los diferentes tipos de nevus donde explico los que cumplen la clasificación de nevus melanocíticos y no melanocíticos; seguidamente, su relación con el cáncer y relaciones con otras enfermedades (diferente según el tipos de nevus).
- La segunda parte es la práctica o experimental donde se encuentran:
  - La introducción, la metodología, los resultados, el análisis y las conclusiones de los 4 objetivos nombrados anteriormente.
  - La conclusión final del trabajo donde se refleja si se han conseguido los objetivos propuestos y si ha servido el método utilizado; si la hipótesis de partida han sido correctas; aspectos que se han descartado y por qué y las valoraciones y conclusiones a nivel personal.

---

<sup>2</sup> **Enfermedad:** alteración leve o grave del funcionamiento normal de un organismo o de alguna de sus partes debida a una causa interna o externa.



## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

- La tercera parte son los anexos donde se recogen:
  - 1.- Las entrevistas realizadas a afectados y especialistas de diferentes disciplinas médicas.
  - 2.- Los resultados de la encuesta.

## 2.- CUERPO DEL TRABAJO

### 2.1.- MARCO TEÓRICO

---

#### 2.1.1.- ÓRGANO CUTÁNEO: LA PIEL

##### 2.1.1.1.- ¿QUÉ ES LA PIEL?

La piel, llamada también tegumento, es el órgano vital<sup>3</sup> que ocupa mayor extensión y el más externo del cuerpo humano. Envuelve todo el organismo, sin interrupción, transformándose en mucosas<sup>4</sup> de los orificios naturales (oral, nasal, genital, etc.). Además, se especializa también para formar ciertos apéndices cutáneos<sup>5</sup>: el pelo, las uñas y las glándulas sudoríparas y sebáceas.



*Fotografía de la piel*

##### 2.1.1.2.- ESTRUCTURA

La estructura microscópica de la piel, la cual es muy compleja, pueden diferenciar tres estratos bien diferenciados:

---

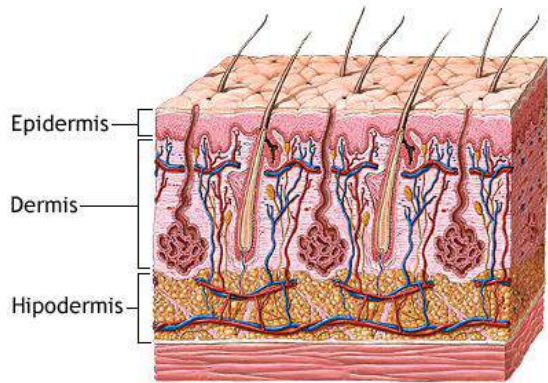
<sup>3</sup> **Órgano vital:** órgano que es imprescindible para la vida.

<sup>4</sup> **Mucosa:** la mucosa es un tejido orgánico de consistencia suave que recubre la pared interna de ciertos órganos y de ciertas cavidades naturales externas, como son las fosas nasales o los oídos.

<sup>5</sup> **Apéndices cutáneos:** pequeños crecimientos no cancerosos que aparecen en la superficie de la piel.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

→ **EPIDERMIS:** es la capa más externa y la única en contacto con el medio externo. Está constituida por un epitelio<sup>6</sup> escamoso que tiene un grosor de 0,4 a 1,5mm. Las principales células de la epidermis son: los queratinocitos, melanocitos, células de Langerhans y células de Merkel<sup>7</sup>. No contiene vasos sanguíneos y se nutrida por difusión<sup>8</sup> des de la dermis.

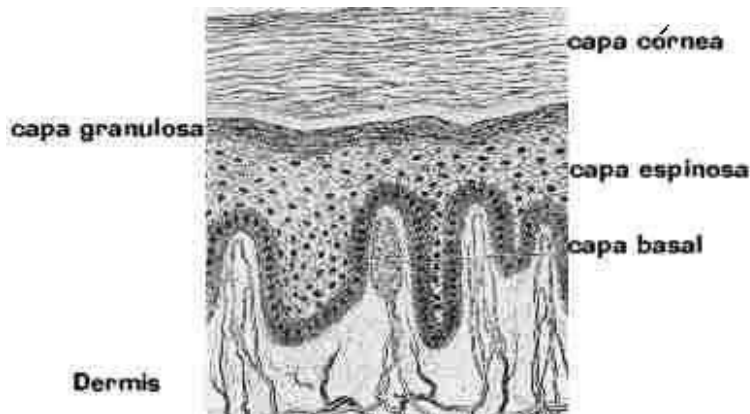


*Ilustración de las diferentes capas de la piel*

En ella se definen tres compartimentos, ambos constituidos exclusivamente por células:

- **Capa córnea:** superficial, formada por células muertas repletas de queratina y envueltas en sustancias grasas hidrófobas procedentes de las glándulas sebáceas, que le permiten ser una barrera respecto al mundo exterior. Estas células se mantienen adheridas durante 13-14 días y posteriormente se desprenden en forma de escamas.

Los solventes grasos remueven la grasa y dejan la queratina rígida y áspera.



*Esquema de la estructura de la epidermis*

El prolongado contacto con el agua conduce a una disminución de la impermeabilidad de la piel y absorbe agua, resultando así el color blanco y el grosor de la piel.

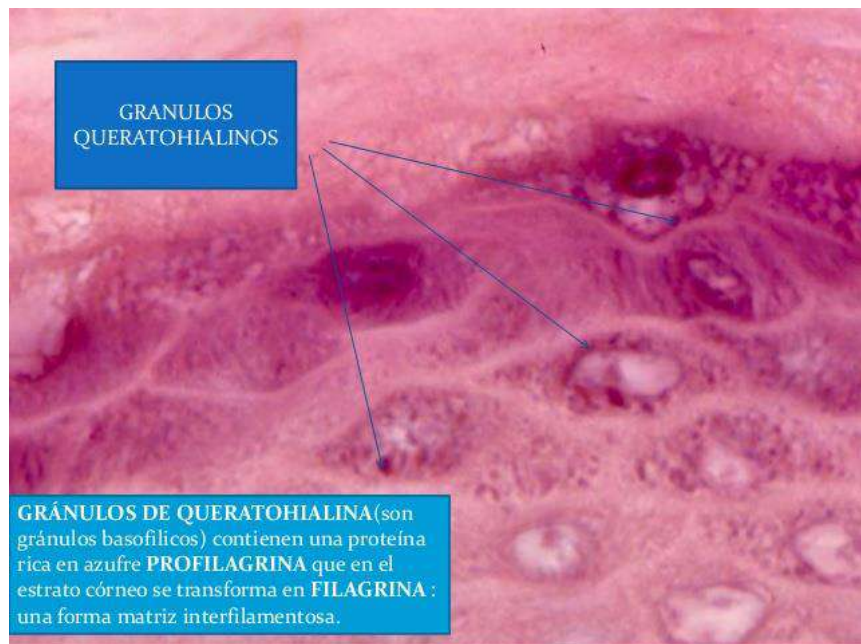
<sup>6</sup> **Epitelio:** es un tejido formado por una o varias capas de células unidas entre sí que recubren diversas superficies.

<sup>7</sup> **Célula de Merkel:** célula que están muy cerca de las terminaciones nerviosas que reciben la sensación del tacto y pueden participar en este.

<sup>8</sup> **Difusión:** proceso por el cual se produce un flujo de moléculas a través de una membrana permeable sin que exista un aporte externo de energía.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

- **Capa granulosa:** la capa granulosa está situada debajo de la capa córnea. Está compuesta de células que ya están considerablemente aplanadas, repartidas sobre 3, 4 o 5 capas y cuyos núcleos están en vías de degeneración. Estas células contienen gránulos de queratohialina, sustancia córnea característica de esta capa. Estas células no poseen capacidad de dividirse, ya que están dedicadas exclusivamente a la síntesis o formación de queratina.



*Fotografía de la capa granulosa en la que se observan los gránulos queratohialinos*

- **Capa espinosa:** se sitúa por encima de la capa basal y está constituida por varias hileras de células que representan otro estadio de evolución de las células basales. Las células de la capa espinosa se unen entre sí y con las de la capa basal constituyendo un sólido “armazón”.
- **Capa basal:** es la más profunda, sus células se multiplican continuamente, de modo que cada célula madre origina dos células hijas en 12-14 días, produciéndose unas 1.246 células diarias por mm<sup>2</sup> de piel. Estas células vivas, llamadas queratinocitos o células epiteliales, van madurando en la capa madurativa y forman proteínas como la queratina y grasas, a los 13 días de vida se autodestruyen y pasa a la capa córnea.

En condiciones normales hay un equilibrio entre la producción y eliminación de queratinocitos, manteniéndose constante el grosor de la epidermis. Si se

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

produce una falta de continuidad<sup>9</sup> hay un desequilibrio y se activa la multiplicación para cubrir el defecto lo más rápidamente posible.

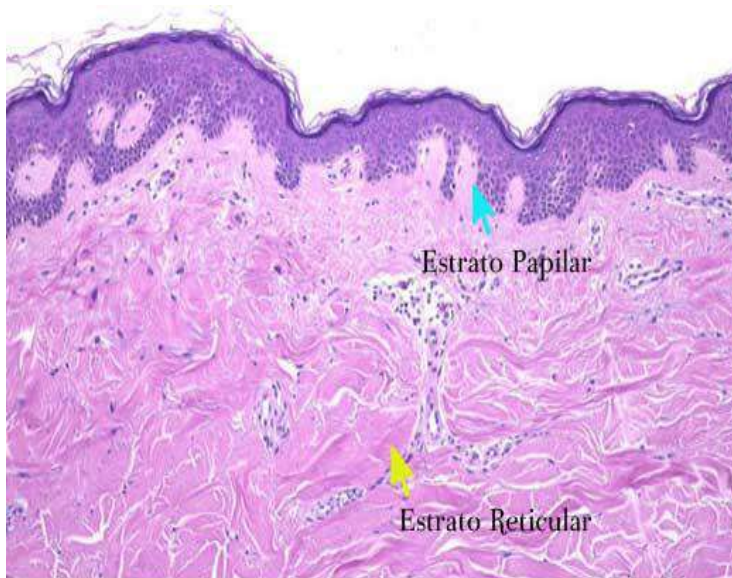
Otras células de la epidermis, mucho menos numerosas que los queratinocitos, son los melanocitos y las células de Langerhans cuyo origen no se da en la piel, pero migran hasta ella para desarrollar sus funciones.

→ **DERMIS:** es la capa que se sitúa debajo de la epidermis y está conectada a ella: el límite entre ambas es nítido<sup>10</sup>. La función principal de la dermis es fortalecer la piel y aportarle elasticidad y textura.

Su grosor es entre 20 y 30 veces mayor que el de la epidermis y varía según la zona del cuerpo: más fina en los párpados y más gruesa en palmas y plantas. Es mayor en el hombre que en la mujer.

Esta capa compuesta por terminaciones nerviosas vasos sanguíneos, glándulas sebáceas y sudoríparas, colágeno y elastina (proteínas producidas por los fibroblastos<sup>11</sup>) se puede dividir en dos zonas:

- Dermis papilar: capa superior delgada de la dermis. Tiene tejido conjuntivo y vasos sanguíneos que nutren la epidermis, y ayuda a controlar la temperatura de la piel.



*Fotografía de la estructura de la dermis*

- Dermis reticular: capa inferior gruesa de la dermis. Además de los vasos sanguíneos y el tejido conjuntivo que también se encuentra en

<sup>9</sup> **Falta de continuidad:** solución de continuidad.

<sup>10</sup> **Nítido:** que se percibe con claridad o con precisión y no se presta a confusión.

<sup>11</sup> **Fibroblastos:** tipo de célula residente del tejido conectivo, ya que nace y muere allí.

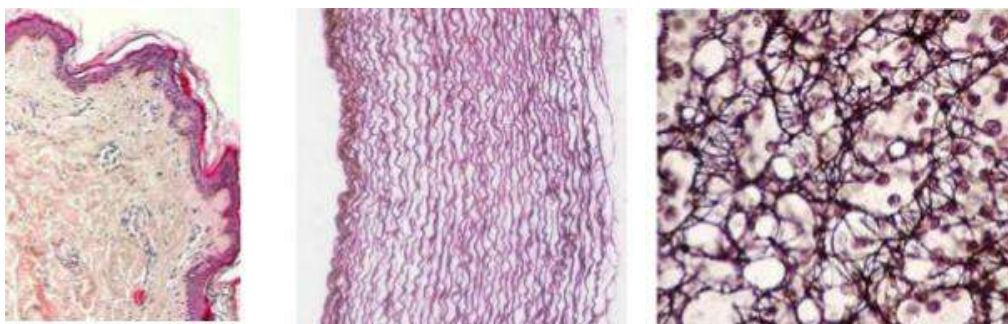
## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

la dermis papilar; también están presentes los folículos pilosos, las glándulas sebáceas y sudoríparas.

Estas zonas de la dermis están formadas por las siguientes estructuras:

- **Fibras de colágeno:** componen el 70% de la capa y están formadas por una proteína llamada colágeno que se encarga de dar turgencia y sostén a la piel. Estas fibras son blandas, de color blanco y se colocan perpendicularmente a la superficie de la piel.
- **Fibras elásticas:** componen el 4% de la capa y están formadas por una proteína llamada elastina que proporciona extensibilidad. Son más delgadas que las de colágeno, de un color amarillento y se disponen formando una red.
- **Fibras reticulares:** componen el 1% de la capa y se estructuran en una fina red. Participan en los procesos inflamatorios.

Con la edad, las fibras elásticas de la dermis pierden sus propiedades, dejando paso a una piel poco elástica que forma pliegues. Las arrugas faciales se sitúan en perpendicular a la línea de tensión de los músculos situados debajo, de modo que se producen arrugas horizontales en la frente y en las comisuras de los ojos.



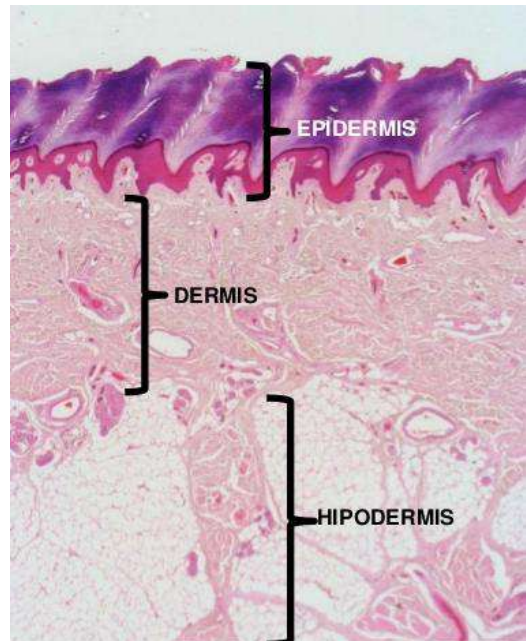
Fotografía de las diferentes fibras. (En la derecha fibras de colágeno, en el medio fibras elásticas y en la izquierda fibras reticulares).

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

Finalmente, la dermis permite la vascularización y constituye un enorme depósito potencial de agua, sangre y electrolitos<sup>12</sup> que aporta a las células el oxígeno y los nutrientes necesarios; además, al contrario que la epidermis, la dermis si tiene un red vascular formada por arteriolas, venas y capilares interconectados. Esto permite una excelente regulación térmica gracias a la circulación de dos litros de sangre que llega mediante las arterias que penetran la piel por la hipodermis.

→ **HIPODERMIS O TEJIDO SUBCUTÁNEO:** es la capa más profunda de la piel y se une a los tejidos que se encuentra debajo. No obstante, esta unión no es muy fuerte porque permite el deslizamiento de la piel sobre los órganos que recubre.

Está formada por unas células grasosas llamadas adipocitos, que pertenecen al tejido conectivo. Estas células son las encargas de sintetizas y almacenar grasas en su interior, y son las responsables de la reserva energética principal del cuerpo.



*Esquema de la estructura de la piel*

Además, aquí nace el cabello. Cada pelo crece a través de un conducto denominado folículo, que tiene sus raíces en la capa subcutánea y pasa por la dermis hasta llegar a la epidermis.

Finalmente, también funcionan como aislantes térmicos del cuerpo y como barrera protectora contra los choques que se reciben del exterior.

---

<sup>12</sup> **Electrolitos:** ion de un elemento químico. Participan en muchas reacciones bioquímicas en nuestro cuerpo y hacen funcionar las células entrando y saliendo de la membrana celular.

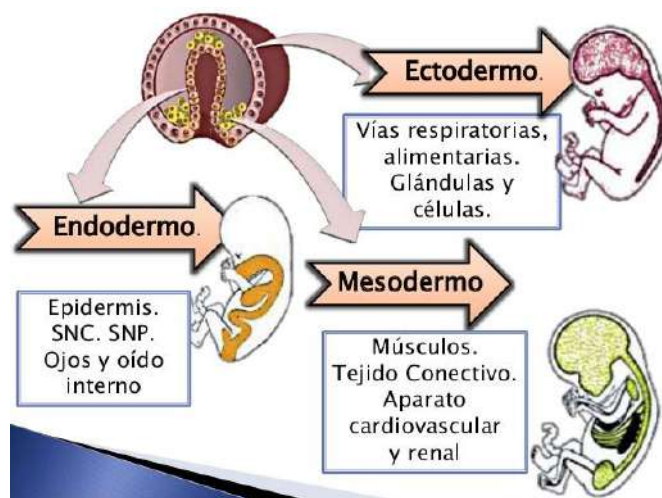
## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

### **2.1.1.3.- EMBRIOLOGÍA<sup>13</sup>**

El origen embriológico de la piel es doble: se desarrolla a partir del ectodermo<sup>14</sup>, que da nacimiento a la capa superficial llamada epidermis y las siguientes estructuras: los folículos pilosos<sup>15</sup>, las glándulas sebáceas<sup>16</sup> y sudoríparas, uñas, melanocitos<sup>17</sup>...; y el mesodermo<sup>18</sup>, del que se forma la dermis, capa profunda y gruesa, además de las siguientes estructuras: el tejido conjuntivo, el músculo erector del pelo (piloerector), los vasos linfáticos<sup>19</sup> y las células de Langerhans<sup>20</sup>...

El período de formación de las estructuras más elementales de la piel es:

- **Epidermis y dermis:** se forman al primer mes de vida intrauterina, y al quinto ya están desarrolladas.
- **Uñas y pelos:** se forman al tercer mes y al quinto el pelo es visible. Posteriormente tienen lugar las glándulas sebáceas y sudoríparas.



*Esquema del desarrollo de la piel en el embrión*

- **El tejido celular subcutáneo:** se forma al cuarto mes, y ya está constituido entre el octavo y el noveno.
- **Los melanocitos:** derivan de la cresta neural<sup>21</sup> y a la cuarta semana emigran a la piel, a la cual llegan a la décima.

<sup>13</sup> **Embriología:** parte de la biología que trata de la formación y desarrollo del embrión.

<sup>14</sup> **Ectodermo:** la capa más externa de las tres capas germinales del embrión.

<sup>15</sup> **Folículo piloso:** parte de la piel que da crecimiento al cabello al concentrar células madre.

<sup>16</sup> **Glándula sebácea:** glándula formada por células llenas de lípidos que sintetizan el sebo.

<sup>17</sup> **Melanocito:** célula que se encarga de reproducir melanina.

<sup>18</sup> **Mesodermo:** la capa intermedia de las tres capas germinales del embrión.

<sup>19</sup> **Vasos linfáticos:** canales delgados y diminutos que transportan material de desechos y células del sistema inmunitario en un líquido llamado linfa.

<sup>20</sup> **Células de Langerhans:** células dendríticas abundantes en la epidermis.

<sup>21</sup> **Cresta neural:** estructura que comprende una población de células migratorias multipotentes que migran en etapas cruciales para del desarrollo (embrión): melanocitos y células endocrinas, neuronas y células de soporte del sistema nervioso periférico...



## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

### **2.1.1.4.- TIPOS DE PIEL**

Se reconocen los siguientes tipos de piel: seca, grasosa, deshidratada, hidratada y mixta. Estas clases están dadas por los factores siguientes: el grado de hidratación, la edad, el sexo y por factores individuales o nutricionales.

- Puede ser **seca** cuando faltan grasas; se observa en personas blancas, a menudo en las manos; da prurito<sup>22</sup> con facilidad.
- La piel **grasosa** es brillante, untuosa, propicia para el desarrollo de acné.
- La **deshidratada** se observa en quienes se asolean a menudo, y en ocasiones en personas con mala nutrición; es seca y escamosa.
- La **hidratada** está húmeda y turgente<sup>23</sup>; por lo general se ve en niños.
- La **mixta** es más ostensible<sup>24</sup> en la cara de algunas mujeres que tienen grasa en la parte central y piel seca en la periferia.



*Fotografía de una piel seca*



*Fotografía de una piel grasosa*

---

<sup>22</sup> **Prurito:** picor que se siente en una parte del cuerpo o en todo él y que provoca la necesidad o el deseo de rascarse.

<sup>23</sup> **Turgente:** que hincha una parte del cuerpo.

<sup>24</sup> **Ostensible:** que se ve o percibe con facilidad.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***



*Fotografía de una piel deshidratada (izquierda) y de una piel hidratada (derecha)*

No obstante estas no son las únicas clases de piel a mencionar, también se pueden distinguir por la etapa de vida

- **La piel del recién nacido** está cubierta de pelo fino que cubre casi toda la superficie corporal y más tarde es reemplazado por pelo y vello; esta piel no está desarrollada y es grasosa, lo que origina costras y escamas en la cara y la piel cabelluda.
- **La piel del adolescente** es áspera y hay un aumento de la secreción de glándulas sebáceas de la piel.
- **La piel del anciano** es más susceptible de padecer lesiones en la piel debido a que esta es más delgada, frágil y se pierde la capa protectora de grasa. También puede ser menos capaz de sentir el tacto, la presión, la vibración, el calor y el frío.



*Fotografía de la piel de un recién nacido*



*Fotografía de la piel de una adolescente*

## ***Nevus, mosaicism cutáneo en primera persona***



*Fotografía de la piel de un anciano*

La piel equilibrada puede observarse a partir de los tres a seis años de edad hasta cerca de los 25, antes que comiencen a aparecer las manchas y arrugas propias del envejecimiento cutáneo.

### **2.1.1.5.- CONSTITUCIÓN ANATÓMICA**

Estas son algunas de las características de la constitución anatómica de la piel más destacables:

Peso	De 3 a 4 kg
Superficie	De 1.5 a 2 m <sup>2</sup>
Espesor	Entre 1.5 y 4 mm
Porcentaje que ocupa el total del cuerpo	80%

### **2.1.1.6.- COMPOSICIÓN QUÍMICA**

La piel está formada por un 70% de agua; además de minerales como sodio, potasio, calcio, magnesio y cloro; carbohidratos como glucosa; lípidos, en especial colesterol, y proteínas como colágeno y queratina.

### **2.1.1.7.- FUNCIONES DE LA PIEL**

La piel como todos los órganos realiza funciones imprescindibles para el funcionamiento del cuerpo humano. Las funciones más elementales son las siguientes:

- **Protección:** tiene la función de cubierta y aislamiento del organismo. Actúa como una barrera física con tal de proteger el organismo de agentes externos, invasiones bacterianas y radiaciones.
- **Regulación de la temperatura corporal:** el funcionamiento del cuerpo genera calor que tiene que ser reducida por el organismo con tal de mantener una temperatura corporal de 37°C. Cuando el ambiente es caliente, las terminaciones nerviosas de la piel alertan al sistema nervioso, posteriormente los vasos sanguíneos se dilatan y se libera calor en forma de sudor. Por el contrario, si el ambiente es frío, los vasos sanguíneos se contraen y el cuerpo absorbe el calor.
- **Control de las sensaciones y relaciones sociales:** la piel recoge los distintos estímulos de tacto, presión, temperatura, dolor y picor. El tacto y el olor de la piel juegan un papel muy importante en las relaciones sociales y sexuales.
- **Equilibrio hidroelectrolítico:** en un adulto se pierde diariamente a través de la epidermis normal entre 250-500 cc. lo cual puede aumentar en situaciones ambientales especialmente secas y con viento, y a través de la producción de sudor que en ejercicio prolongado, exposición a altas temperaturas, etc. Puede llegar a ser hasta de 3 litros en una hora y 8-10 litros en un día; si no se llega a reponer inmediatamente estas pérdidas se puede poner en riesgo la vida.

También en enfermedades inflamatorias y ampollas de la piel y en grandes quemados se producen pérdidas de agua y electrolitos.

- **Inmunológica:** le proporciona una protección ante antígenos y sustancias tóxicas.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

- **Homeostática:** previene la pérdida excesiva de agua con tal de mantener siempre este 70% de agua en nuestro organismo y también participa en la regulación de la excreción de líquidos y proteínas.
- **Metabólica:** facilita la síntesis de vitamina D. A través de diversos precursores, y la acción de la luz ultravioletada, se convierte la vitamina en una sustancia activa, muy importante para los huesos.

### **2.1.1.8.- LESIONES DERMATOLÓGICAS ELEMENTALES**

Son la base de todas las manifestaciones cutáneas y la respuesta a agresiones internas o externas. Se dividen en primarias y secundarias. Las primeras aparecen *de novo*<sup>25</sup>, y las segundas son consecutivas a las primeras; muchos autores no las separan, sino solo las enuncian a causa que algunas de ellas podrían pertenecer a esos dos grupos:

- **Lesiones primarias:** son cambios de coloración o manchas; pueden presentar *consistencia sólida* como mancha, pápula<sup>26</sup>, nódulo<sup>27</sup>, goma<sup>28</sup> y nudosidad<sup>29</sup>, o tener *contenido líquido*, como vesícula<sup>30</sup>, ampolla<sup>31</sup>, pústula<sup>32</sup>, absceso<sup>33</sup> y quiste<sup>34</sup>. De este listado voy a exponer información sobre las manchas o cambios de coloración debido a que nos encontramos con algunos tipos de **nevus**:
  - Mancha o mácula: es un simple cambio de coloración; puede ser vascular, pigmentaria o artificial<sup>35</sup>.

---

<sup>25</sup> **De novo:** algo no heredado

<sup>26</sup> **Pápula:** pequeño tumor eruptivo de la piel que no secreta ninguna sustancia líquida.

<sup>27</sup> **Nódulo:** masa de células redonda, abultada y dura de tejido que puede ser normal o patológica.

<sup>28</sup> **Goma:** crecimiento blando de los tejidos similar a un tumor.

<sup>29</sup> **Nudosidad:** masa de células redonda, abultada y dura de tejido que puede ser normal o patológica.

<sup>30</sup> **Vesícula:** abultamiento que aparece en la piel en forma de bolsa pequeña llena de líquido o vejiga, a causa de quemadura, roce o enfermedad.

<sup>31</sup> **Ampolla:** vejiga formada por la elevación de la epidermis.

<sup>32</sup> **Pústula:** vejiga inflamatoria de la piel que está llena de pus.

<sup>33</sup> **Absceso:** acumulación de pus en los tejidos orgánicos.

<sup>34</sup> **Quiste:** tumor formado por una cavidad rellena de diversas sustancias que desarrolla en organismos vivos por alteración de los tejidos.

<sup>35</sup> **Mancha artificial:** mancha que se debe a pigmentos que no se encuentran habitualmente en la piel.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

- **La vascular** (nevus vascular) se origina por congestión, extravasación o malformación (llamada antes neoformación) de vasos. Estas manchas están presentes en el 12% de los recién nacidos, aunque la mayor parte de ellas desaparecerá en el primer año de vida:



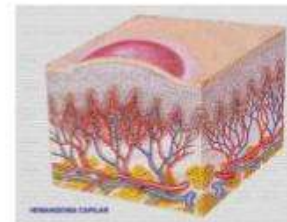
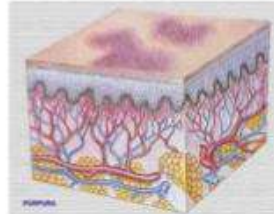
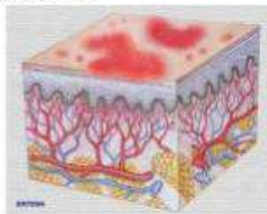
**Eritematosa o congestiva** se da cuando hay vasodilatación, esta desaparece al hacer presión



**Extravasación**  
Petequias, Púrpuras y Equimosis



**Neoformaciones**  
las vemos en:  
- Telangiectasias  
- Angiomas



*Imagen de los diferentes tipos de lesión vascular*

- Congestión de vasos: acumulación excesiva de sangre u otro fluido en una parte del cuerpo. Cuando la mancha depende de la congestión activa esta es roja y caliente; si es pasiva las manchas son azuladas (nevus azul).
- Extravasación de vasos: salida de un fluido del vaso que lo contiene. La mancha por extravasación sanguínea se llama *púrpura* porque es de color morado o amarillo verdoso si es antigua (nevus capilar).
- Malformación de vasos: una malformación vascular es otro tipo de marca de nacimiento, o malformación congénita, constituida por arterias, venas, capilares o vasos linfáticos. La mancha se observa en algunos angiomas planos<sup>36</sup> (nevus spilus<sup>37</sup>).

<sup>36</sup> **Angioma plano:** el angioma o hemangioma plano es una mancha plana, lisa, de color rosa o rojo pálido y que aparece, sobre todo en la nuca, párpados y frente.

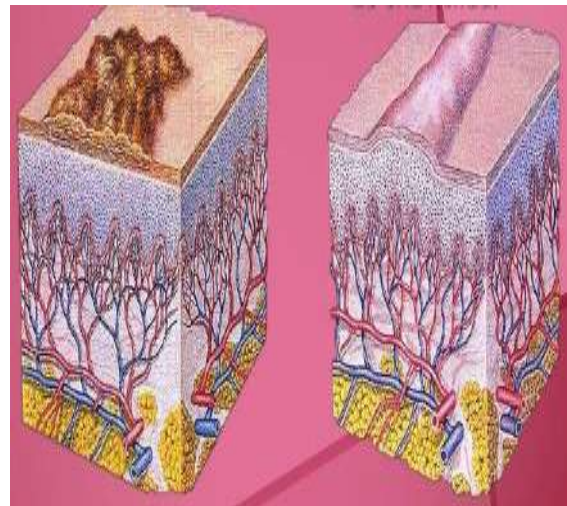
<sup>37</sup> **Nevus spilus:** lesión profunda congénita caracterizada por una mancha de café con leche solitaria plana sin pelo, punteada en su interior por pequeñas máculas o pápulas pigmentadas marrón oscuro o marrón negruzco.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

- **La pigmentaria** puede deberse a exceso de pigmento (nevus de Becker o de Ota), a su disminución o a falta de éste. En cuanto a su topografía, puede ser localizada (pecas) o difusa (enfermedad de Addison<sup>38</sup>).
  - **La artificial:** esta mancha se debe a la presencia de pigmentos que no son un componente habitual de la piel (tatuajes).
- **Lesiones secundarias:** categoría que abarca **residuos** destinados a ser eliminados, como costras y escaras<sup>39</sup>; **soluciones de continuidad** como erosiones, excoriaciones<sup>40</sup>, ulceraciones<sup>41</sup>, grietas<sup>42</sup> y fisuras<sup>43</sup>; **verrugosidad** o **secuelas** de otros trastornos, como queratosis<sup>44</sup>, atrofia<sup>45</sup>, esclerosis<sup>46</sup>, cicatriz (queloide) y liquenificación<sup>47</sup>.



*Fotografía de una mujer con pecas (lesión primaria pigmentada)*



*Ilustración de dos lesiones secundarias (izquierda: costra; derecha: cicatriz)*

<sup>38</sup> **Enfermedad de Addison:** trastorno que se produce por una disminución importante de la producción de cortisol (la hormona del estrés) no producen suficientes hormonas y afecta a la piel con una hiperpigmentación.

<sup>39</sup> **Escara:** lesión de la piel que se caracteriza por la aparición de una costra como resultado de una quemadura, muerte de tejidos orgánicos o de origen infeccioso.

<sup>40</sup> **Excoriación:** lesión de la piel o una mucosa producida por la rozadura continua de algo.

<sup>41</sup> **Ulceración:** formación de una lesión en la piel o en la superficie de un órgano. Se forma cuando las células superficiales mueren y se desintegran. Pueden estar relacionadas con el cáncer y otras enfermedades.

<sup>42</sup> **Grieta:** abertura estrecha, alargada y superficial que se produce en la piel y las membranas mucosas.

<sup>43</sup> **Fisura:** falla o rotura lineal de la epidermis alcanzando la parte superior de la dermis.

<sup>44</sup> **Queratosis:** cualquier lesión de la piel en la que hay sobrecrecimiento y engrosamiento del epitelio.

<sup>45</sup> **Atrofia:** disminución del volumen o tamaño de un órgano o de un tejido orgánico debido a causas fisiológicas o patológicas.

<sup>46</sup> **Esclerosis:** endurecimiento de un tejido u organismo que es debido al aumento anormal y progresivo de células de tejido conjuntivo que forman su estructura; principalmente se aplica a los vasos sanguíneos y al sistema nervioso.

<sup>47</sup> **Liquenificación:** concepto que describe un engrosamiento de la epidermis.

### **2.1.2.- MUTACIONES**

- **¿Qué es una mutación?** Una mutación se define como cualquier cambio en la secuencia de un nucleótido<sup>48</sup> o en la organización del ADN (genotipo) de un ser vivo, que produce una variación en las características de este y que se puede transmitir a su descendencia (mutación germinal) o no (mutación somática).



*Fotografía de una flor mutante de Fukushima*

La unidad genética capaz de mutar es el gen, la unidad de información hereditaria que forma parte del ADN. No obstante, aunque a corto plazo pueden parecer perjudiciales, las mutaciones son esenciales para nuestra existencia a largo plazo: sin mutación no habría cambio, y sin cambio la vida no podría evolucionar.

- **Epidemiología:** en los humanos, la tasa de mutación espontánea es de un gen<sup>49</sup> mutado por cada 50.000 genes. Como que en la especie humana hay unos 25.000 genes contenidos en 23 cromosomas, resulta que de media hay un gen mutado en cada dos gametos<sup>50</sup>.
- **Causas y tipos de mutaciones:** las mutaciones se presentan de manera espontánea (naturales) o por la acción de mutágenos<sup>51</sup> (inducidas).

---

<sup>48</sup> **Nucleótido:** compuesto orgánico que está formado por una base nitrogenada, un azúcar y ácido fosfórico.

<sup>49</sup> **Gen:** partícula de material genético que, junto con otras, se halla dispuesta en un orden fijo a lo largo de un cromosoma, y que determina la aparición de los caracteres hereditarios en los seres vivos.

<sup>50</sup> **Gameto:** son las células sexuales encargadas de la reproducción. En el ser humano, los gametos femeninos son los óvulos y los gametos masculinos son los espermatozoides.

<sup>51</sup> **Mutágeno:** un mutágeno es un agente físico, químico o biológico que altera o cambia la información genética (usualmente ADN) de un organismo y ello incrementa la frecuencia de mutaciones por encima del nivel natural.



## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

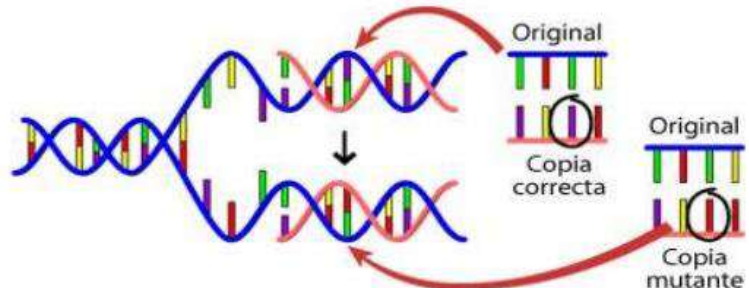
### ➤ **Clasificación:**

- **Mutaciones génicas:** son alteraciones en la secuencia de nucleótidos de un gen, por eso también se les llaman puntuales. Según el tipo de alteración pueden ser

por:

-Sustitución de bases<sup>52</sup>

-Pérdida o inserción de nucleótidos.



*Esquema de una mutación génica*

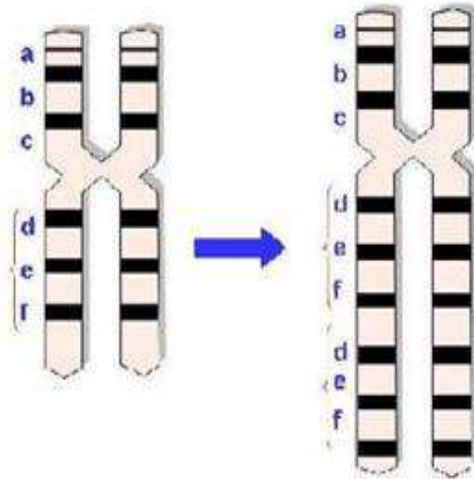
- **Mutaciones cromosómicas:** son las alteraciones que originan cambios en la estructura interna de los cromosomas. Se diferencian los siguientes tipos:

-**Delección:** pérdida de un fragmento del cromosoma.

-**Duplicación:** repetición de un segmento de un cromosoma.

-**Inversión:** cambio de sentido de un fragmento en el cromosoma.

-**Translocación:** cambio de posición de un segmento de cromosoma.



*Imagen de una mutación cromosómica por duplicación de un segmento cromosómico*

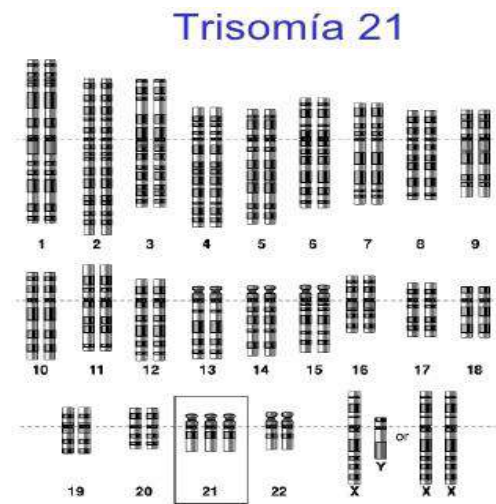
- **Mutaciones genómicas:** alteraciones en el número de cromosomas propias de una especie. Se distinguen los siguientes tipos:

<sup>52</sup> **Bases nitrogenadas:** molécula de carácter básicos y que contiene nitrógeno. Según se estructura se diferencian las bases púricas (adenina i guanina) y las bases pirimidínicas (citosina y timina).

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

**-Aneuploidía:** alteración en el número normal (generalmente dos) de ejemplares de uno o más tipos de cromosomas, sin llegar a afectar al juego completo (nulismías, monosomías, trisomías...).

**-Euploidia:** alteración en el número normal de dotaciones haploides<sup>53</sup> (juegos de cromosomas) de un individuo.



*Esquema de una mutación genómica aneuploidía por una trisomía en el cromosoma 21*

☞ También es de vital importancia mencionar la siguiente clasificación (somáticas y germinales) según si son trascendentales es decir, si pasan a la descendencia o no.

- **Mutaciones somáticas:** estas mutaciones a no ser que se conviertan en células cancerígenas, no tiene mucha importancia; ya que si las células no son viables, se pueden substituir por otras células, i si son viables, como se dividen por mitosis dan lugar a una colonia o un clon de células mutadas iguales a la primera, sin ninguna otra complicación.

**-Mutación somática o mutación de novo<sup>54</sup> embrionaria:** también llamada mosaicismo somático, es una alteración del ADN que ocurre después de la concepción durante el desarrollo embrionario. Las mutaciones somáticas pueden presentarse en cualquier parte del cuerpo, excepto las células germinativas y, por lo tanto, no pasan a los hijos. Estas alteraciones pueden causar cáncer u otras enfermedades pero este hecho no siempre ocurre.

- **Mutaciones germinales:** estas mutaciones si son trascendentales, ya que pueden pasar a la descendencia y todas las células del organismo presentaran la mutación.

<sup>53</sup> **Célula haploide:** una célula haploide es aquella que contiene un solo juego de cromosomas o la mitad (n, haploide) del número normal de cromosomas en células diploides (2n, diploide).

<sup>54</sup> **Mutación de novo:** mutación que tiene lugar sin antecedentes familiares.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

**-Herencia autosómica dominante:** este concepto significa que una persona hereda una copia normal y otra mutada de un gen y, sin embargo, la copia mutada va a dominar sobre o anular la copia funcional. Esto da lugar a que el individuo esté afectado por una enfermedad genética.

### **MUTACIONES**

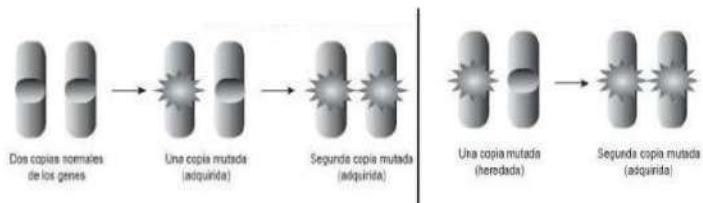
#### **Células Somáticas**

- Individuos Mosaico.
- Herencia Celular.
- No hereditaria.



#### **Células Sexuales**

- Gametos con mutaciones.
- Es hereditaria.



*Esquema de las mutaciones somáticas y germinales*

**-Herencia autosómica recesiva:** la herencia autosómica recesiva se

da cuando el alelo alterado es recesivo sobre el normal por lo que con una copia del alelo alterado no se expresa la enfermedad.

Al ser autosómico, el gen se encuentra en uno de los 22 pares de cromosomas no sexuales, o autosomas, pudiendo afectar con igual probabilidad a hijos e hijas. El alelo alterado tiene que heredarse tanto del padre como de la madre para que se dé la enfermedad.

**-Mutación de novo o mosaicismo germinal:** se suele asumir que las mutaciones de novo presentes en un individuo deben haber ocurrido durante la formación del espermatozoide o del óvulo, y dado así origen a un embrión que porta la mutación en todas las células del organismo.

Sin embargo, se ha explicado anteriormente, también pueden ocurrir durante el desarrollo embrionario temprano con frecuencia.

### **2.1.3.- MOSAICISMO**

- **¿Qué es un mosaicismo en medicina?** Un mosaicismo es un trastorno por el cual un individuo tiene dos o más poblaciones de células distintas,

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

genéticamente diferentes (distinto genotipo o código genético) y que bajo determinados influjos o desencadenantes no del todo conocidos, aparecen estas anomalías de la piel. No obstante, se cree que las infecciones víricas o traumatismos podrían estar detrás de esta pérdida de tolerancia inmunológica y de la consiguiente respuesta de linfocitos T citotóxicos<sup>55</sup>.

- **Causas:** la ADN polimerasa, enzima encargada de la replicación del ADN, comete errores de una mutación cada 100.000.000 pares de bases al copiar el ADN. Estas mutaciones ocurren entonces, como una consecuencia natural de la replicación del ADN previa a la división celular.

- **Clasificación:**

- ☞ **Patrones mosaicos en la piel:** tal y como se ha dicho en el subapartado anterior; se considera en medicina, concretamente en genética, la palabra mosaicismo como a los errores de la mitosis durante las primeras fases del desarrollo, bien durante la separación del cigoto<sup>56</sup> fecundado o en las células somáticas, generando diferentes poblaciones celulares.



*Fotografía de un nevus epidérmico queratinocítico sistematizado, ejemplo de mosaicismo cutáneo*

- La **causa** de esta anomalía puede ser un error muy temprano en la división celular del cigoto, una mutación o un fenómeno de Lyonización<sup>57</sup> (inactivación parcial del cromosoma X). Este fenómeno se transmitirá a las células descendientes pero no a las restantes, originando dos poblaciones de células distintas.

---

<sup>55</sup> **Linfocitos T citotóxicos:** tipo de célula inmunitaria que puede destruir ciertas células, como las células extrañas, células cancerosas y células infectadas por un virus. Los linfocitos T citotóxicos se pueden separar de otras células sanguíneas, cultivar en el laboratorio y luego administrarse al paciente para que destruyan las células cancerosas. Un linfocito T citotóxico es un tipo de glóbulo blanco y un tipo de linfocito.

<sup>56</sup> **Cigoto:** célula que resulta de la unión de las células sexuales masculina y femenina y a partir de la cual se desarrolla el embrión de un ser vivo.

<sup>57</sup> **Lyonización:** fenómeno que forma parte de los mecanismos de compensación de dosis génica, evitándose que las hembras expresen el doble de producto génico por disponer de 2 cromosomas X.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

- Es importante **no confundir** el mosaicismo con una quimera, que es también un organismo compuesto por dos o más poblaciones celulares pero derivadas de diferentes cigotos. Una quimera es un animal que tiene características de dos o más especies. Se origina por la mezcla de células provenientes de especies diferentes y posee las características de los dos individuos que genéticamente lo originan.



*Fotografía del Dr. Happle*

- El ilustre dermatólogo Rudolf Happle<sup>58</sup> refiere dos grupos distintos de mosaicismo:
  - **El mosaicismo hereditario o epigénico:** puede ser causado por mutaciones ligadas al cromosoma X y es heredable.
  - **El mosaicismo esporádico o genómico:** puede originarse tanto por una mutación autosómica letal, como no letal y generalmente no se hereda, con la excepción de los rasgos paradominantes<sup>59</sup>.
- El mosaicismo puede afectar a cualquier zona del individuo, dependiendo del estadio del desarrollo embrionario, el mosaico puede presentarse en las líneas celulares germinales, somáticas o ambas (como he explicado en el apartado de mutaciones):
  - **Mosaicismo somático:** es aquél que como se ha dicho anteriormente coexisten células normales y anormales dentro de un mismo individuo, pudiendo afectar o no a la línea germinal.

La mutación no puede ser transmitida a la descendencia a menos que algunas células de la línea germinal estén afectadas. Si se produce una

---

<sup>58</sup> **Rudolf Happle:** Rudolf Happle nació en 1938 en Freiburg, Alemania. Sus principales áreas de investigación incluyen la genodermatología, especialmente el mosaicismo cutáneo y las enfermedades del cabello principalmente la alopecia areata. En 2014, su libro, "Mosaicism in Human Skin" (Mosaicismo en la Piel Humana) fue publicado por Springer (Berlín, Alemania).

Actualmente, está trabajando como profesor invitado en el Departamento de Dermatología del Centro Médico Universitario de Freiburg, Alemania.

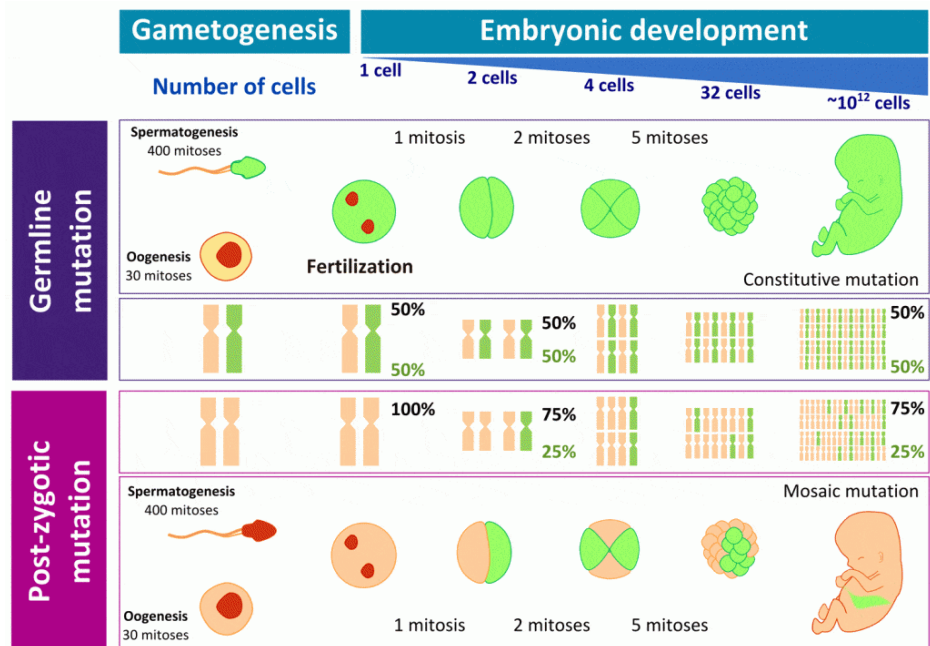
<sup>59</sup> **Herencia paradominante:** fenómeno de los rasgos cutáneos que usualmente aparecen espontáneamente y pueden mostrar una agregación familiar; es decir que los portadores no están generalmente afectados y transmiten la mutación imperceptible a la generación siguiente.

## Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona

mutación en una célula de la piel, a nivel genético se transmitirá las células que deriven de ella pero no a las restantes. Por tanto, a partir de ese momento, en un mismo sujeto coexisten células con distintas información genética.

- **Las mutaciones segmentarias de tipo 1** se originan de una mutación de tipo postcigótica<sup>60</sup> que ocurre en una etapa temprana del desarrollo en un embrión sano. Este tipo de mosaico ha sido confirmado a nivel molecular en la neurofibromatosis<sup>61</sup>, entre otras.

El mosaico podría comprometer las gónadas y tener un riesgo incrementado de transmitirlo a la descendencia, por ello el autor sugiere evitar el término “mutación somática” y reemplazarlo por el término de “mutación poscigótica”.



Esquema del desarrollo de una mutación germinal (arriba) y una mutación postcigótica (abajo)

- **Mosaicismo gonadal<sup>62</sup>:** este mosaicismo ocurre cuando la mutación afecta a una parte de los gametos (óvulos o espermatozoides). Sin embargo, como excepción a esta regla, algunos mosaicos genómicos pueden ser transmitidos

<sup>60</sup> **Postcigótico:** que ocurre después de la fecundación del óvulo por el espermatozoide.

<sup>61</sup> **Neurofibromatosis:** trastornos genéticos del sistema nervioso que afectan principalmente a una parte del desarrollo y crecimiento de los tejidos de las células neurales (nerviosas).

<sup>62</sup> **Gónadas:** son órganos que se encargan principalmente de producir gametas (células sexuales), pero también secretan hormonas, es decir se comportan como órganos endócrinos. Las gónadas femeninas son los ovarios y las masculinas los testículos.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

en la forma de “herencia paradominante”, que como se ha explicado anteriormente los portadores no están generalmente afectados y transmiten la mutación de manera imperceptible a la generación siguiente.

El concepto de paradominancia ha sido propuesto para explicar casos familiares excepcionales de nevus sebáceo, nevus de Becker y otros tipos de nevus.

Los dos tipos de mosaicismo son:



*Imagen explicativa del mosaicismo de línea germinal (izquierda) y el mosaicismo somático (derecha)*

- **Evolución del concepto:** el concepto de mosaicismo cutáneo fue probado por primera vez en el año 1983 en un paciente con hiperpigmentación lineal reflejada en mosaicismo de trisomía 13.

Luego de casi 20 años ya se reconocen muchas patologías cutáneas en las que se ha comprobado mosaicismo, como puede observar en la siguiente tabla.

### **2.1.3.1.- MECANISMOS MOLECULARES MEDIANTE LOS CUALES SE PRESENTAN MOSAICOS GENÉTICOS**

A pesar de que se han comentado la mayoría de estos mecanismos moleculares en el apartado anterior a medida que se explicaban las causas del mosaicismo, al

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

ser conceptos de suma importancia en los patrones mosaicos que se explicaran posteriormente, se clasificarán de brevemente en esta tabla:

<b>Mutación postcigótica</b>	A partir de dos gametos normales se forma un cigoto homogéneo, cuyas células se dividen. Cualquier error de replicación cromosómica (mutación) originará que las células derivadas de la célula mutada (clon celular) manifiesten una enfermedad en forma de mosaico.
<b>Lyonización<sup>63</sup></b>	En mujeres, un cromosoma X (ya sea cromosoma materno o paterno) está inactivado aleatoriamente en el desarrollo embriológico temprano, cambio transmitido a todas las futuras divisiones celulares.
<b>El mosaicismo hereditario o epigénico</b>	Puede ser causado por mutaciones ligadas al cromosoma X y es heredable.
<b>El mosaicismo esporádico o genómico</b>	Puede originarse tanto por una mutación autosómica letal, como no letal y generalmente no se hereda, con la excepción de los rasgos paradominantes.
<b>Herencia paradominante</b>	Rasgos mosaicos cutáneos que aparecen espontáneamente y muestran una agregación familiar. Los portadores de esta mutación no están generalmente afectados y transmiten la mutación imperceptible a la generación

---

<sup>63</sup> **Lyonización:** Mary Lyon, quien en 1961 publicó su magnífica idea de la inactivación parcial del cromosoma X, denominada desde entonces Lyonización; ha ayudado recientemente a clarificar este mecanismo.



## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

	siguiente.
<b>Mosaicismo revertant (inverso)<sup>64</sup></b>	Corrección espontánea de una mutación heredada. Es decir, en un paciente con una enfermedad autosómica recesiva, una mutación inversa, puede dar lugar a una población mosaico de células heterocigóticas que recuperaron su función normal.

### **2.1.3.2.- PATRONES DE MOSAICISMO CUTÁNEO:**

#### **✿ Líneas de Blaschko**

- **Introducción:** la primera demostración de estas líneas en 1901 se atribuye al dermatólogo alemán Alfred Blaschko<sup>65</sup> cuando examinó a más de 140 pacientes con lesiones cutáneas lineales que siguieron patrones similares.
- **Definición:** líneas cutáneas invisibles en condiciones normales. Se manifiestan en presencia de algunas enfermedades cutáneas o de la mucosa.



*Imagen del patrón cutáneo de las líneas de Blaschko*

<sup>64</sup> **Mosaicismo revertant (inverso):** en 1997, Jonkman y colaboradores fueron los primeros en demostrar a nivel molecular la aparición de mosaicismo revertant en la piel de un paciente, se aseguró que este en las enfermedades cutáneas autosómicas recesivas, podría tomarse como ejemplo de terapia génica natural.

<sup>65</sup> **Alfred Blaschko:** Alfred Blaschko fue un dermatólogo alemán. En el año 1901 propuso un sistema de líneas que no se correlacionaban con ningún patrón vascular, nervioso o linfático y eran seguidas por diversas dermatosis nevoides (nevus) y adquiridas, nombradas Líneas de Blaschko en su honor.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

Se cree que las líneas son las huellas de la migración de las células embrionarias y estas no se correlacionan con ningún patrón vascular, nervioso o linfático.

- **Estructura:** las líneas de Blaschko siguen una forma de V sobre la espina superior, una forma de S sobre el abdomen, una forma de U invertida de la mama a la parte superior del brazo, y líneas perpendiculares arriba y debajo de los brazos y las piernas. También aparecen en la cabeza y el cuello de una manera menos definida.
- **Tipos de líneas de Blaschko**
  - **Tipo 1a de bandas angostas:** es el más conocido, formando una V sobre la columna vertebral y una S en la región anterior y lateral del tronco. En los miembros (brazos y piernas), las líneas siguen una dirección perpendicular; siempre se observa una delimitación neta en la media. Ej: Incontinentia pigmenti<sup>66</sup>
  - **Tipo 1b de bandas anchas:** sigue también las líneas descritas por Blaschko. El ejemplo típico es el *Síndrome de McCune-Albright*, caracterizado por displasia fibrosa ósea, precocidad sexual y zonas de hiperpigmentación en bandas gruesas.
- Algunas de las alteraciones que presentan líneas de Blaschko, entre otras:

### **-Trastornos congénitos de la piel:**

- Hipomelanosis de Ito
- Nevus epidérmico
- Nevus acrómicus
- Nevus sebáceo de Jadassohn

---

<sup>66</sup> **Incontinentia pigmenti:** condición que puede afectar muchos sistemas del cuerpo, particularmente la piel. Esta condición ocurre con mucha más frecuencia en las mujeres que en los hombres.

## ***Nevus, mosaicism cutáneo en primera persona***

### **-Trastornos de la piel adquiridos:**

- Psoriasis<sup>67</sup> lineal
- Vitíligo segmentario

### **-Trastornos genéticos de la piel:**

- Síndrome de CHILD<sup>68</sup>
- El síndrome de Menkes<sup>69</sup>

### **✿ Tablero de ajedrez**

- **Definición:** el patrón en tablero de ajedrez se caracteriza por la presencia de cuadros de piel (hipopigmentadas o hiperpigmentadas) que se alternan con cuadros de piel sana.
- **Localización:** las lesiones que siguen este patrón suelen localizarse en el tronco.
- **Estructura:** se caracteriza por áreas cuadradas o rectangulares alternantes de hiperpigmentación, distribuida uni o bilateralmente, mostrando una delimitación neta en la línea media; un ejemplo claro de este patrón es el nevus spilus que presenta una mancha de café con leche conteniendo múltiples máculas<sup>70</sup> hiperpigmentadas en su interior.



*Imagen del patrón cutáneo en tablero de ajedrez*

<sup>67</sup> **Psoriasis:** enfermedad inflamatoria de la piel, que ocasionalmente también afecta a las articulaciones, y que provoca enrojecimiento, descamación, dolor e hinchazón. Puede manifestarse con diferente intensidad a lo largo de la vida y no es contagiosa.

<sup>68</sup> **Síndrome de CHILD:** trastorno genético con inicio en el nacimiento visto casi exclusivamente en mujeres. El trastorno está relacionado con CPDX2 y también con anomalías cutáneas y esqueléticas.

<sup>69</sup> **El síndrome de Menkes:** en el síndrome de Menkes, las células en el cuerpo pueden absorber el cobre, pero son incapaces de liberarlo. Es causado por un defecto en el gen ATP7A.

<sup>70</sup> **Mácula:** una mácula (término en latín que significa «mancha») es una mancha de la piel causada por una alteración de la pigmentación, del riego sanguíneo o por salida de sangre (al tejido). Estos cambios no van

## ***Nevus, mosaicism cutáneo en primera persona***

- **Alteraciones relacionadas:** se presentan con este patrón las alteraciones cutáneas resultantes de mosaicism en células derivadas del mesodermo, como las células vasculares, y los fibroblastos, o células de tejido neural<sup>71</sup> y melanocitos.

### ✿ **Patrón filoide**

- **Definición:** se caracteriza porque las anomalías pigmentarias se distribuyen en forma de ornamentos florales, presentando múltiples parches ovales o lanceolados de hiper o hipopigmentación.
- **Estructura:** estos parches semejantes a hojas no siguen las líneas de Blaschko, pero si presentan una separación neta en la línea media.



*Imagen del patrón cutáneo filoide*

### ✿ **Parches**

- **Definición:** 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 mosaicos.
- **Características:** este fenotipo ocurre siempre esporádicamente, no afecta nunca todo el cuerpo, y puede explicarse por medio del concepto de mutaciones letales que sobreviven por mosaicism.



*Imagen del patrón cutáneo en parches*

---

acompañados de un aumento de consistencia o un cambio de nivel (de la piel). Son de color, tamaño y forma variable, pero las alteraciones mayores que 1 cm son llamadas «eritemas».

<sup>71</sup> **Tejido neural:** también conocido como tejido nervioso es un conjunto de células desarrolladas a partir del ectodermo (capa celular más externa de un embrión animal). Este tejido nervioso percibe los estímulos internos y externos para transformarlos en impulsos nerviosos.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

- **Alteraciones relacionadas:** el prototipo de este patrón es el nevus melanocítico gigante que puede asociarse a afectación melanocítica cerebral (melanosis neurocutánea).

### ✿ **Patrón lateralizado**

- **Definición:** patrón que involucra una mitad del cuerpo con límite escrito en la línea media.
- **Anomalías relacionadas con el patrón lateralizado:** síndrome de CHILD, el nevo... Se ha demostrado por análisis moleculares un origen mosaico.



*Imagen del patrón cutáneo lateralizado*

## **2.1.4.- TERAPIA GÉNICA: EVOLUCIÓN Y ACTUALIDAD**

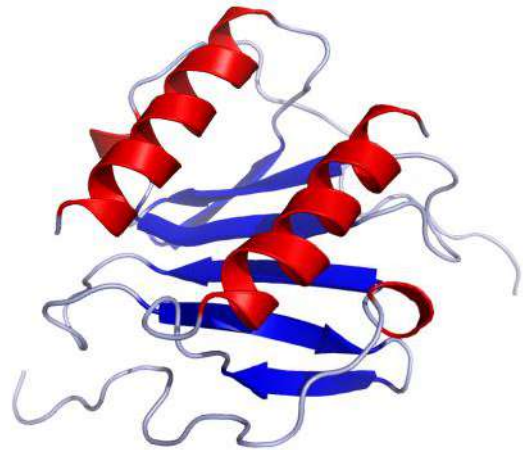
Hace 10 a 15 años atrás, al diseñar los tratamientos génicos como un método futuro para el tratamiento causal de las enfermedades cutáneas hereditarias graves, los investigadores convencidos de los beneficios de este protocolo terapéutico a menudo se enfrentaba con profesionales que dudaban de la eficacia de estos. Sin embargo, hoy la terapia génica ya no es una ilusión vana sino que está a punto de ser aplicada a la práctica clínica.

Teniendo en cuenta el tema de mi trabajo explicaré la terapia génica para el tratamiento del melanoma en detalle. Para empezar, la terapia génica es la introducción de un nuevo material genético de los genes dañados o células cancerosas. El objetivo de esta es reemplazar las células dañadas por otras sanas o para hacer que las células cancerosas sean más sensibles a los efectos del sistema inmunológico.

Los ensayos clínicos de melanoma están investigando los siguientes enfoques en terapia génica:

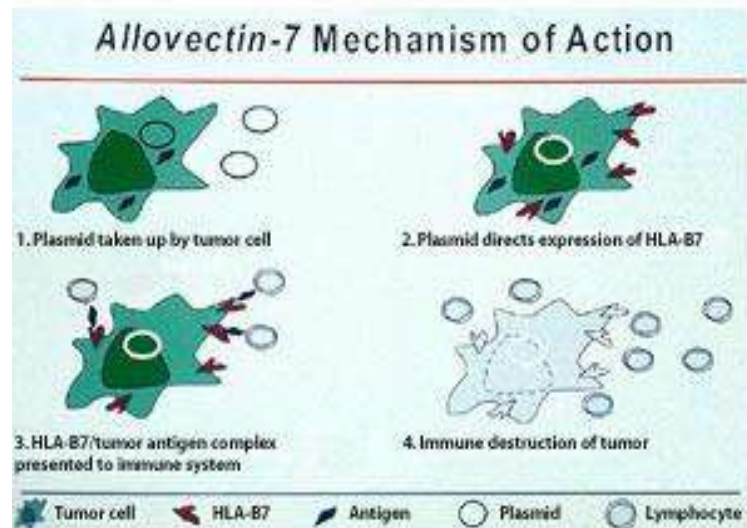
## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

- Las citoquinas son proteínas que estimulan la actividad de las células inmunes. En una línea de investigación, las células del paciente de melanoma se eliminan y se inserta un gen que hace que las células de melanoma se citoquinan. Las células del melanoma se alteran entonces y se inyectan en el paciente, con la expectativa de que desencadenen una respuesta inmune.



*Imagen de la proteína citosina*

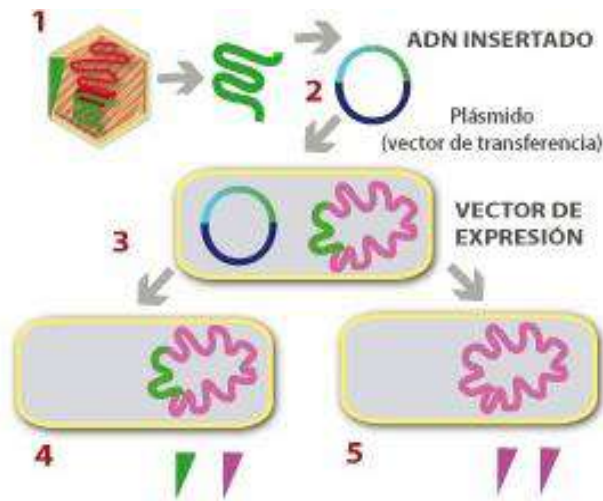
- La inmunoterapia basada en genes presenta genes de antígenos en las células tumorales con el fin de estimular una respuesta inmune. Allovectin-7 es una droga a base de genes que contiene el antígeno HLA-B7. Cuando se inyecta directamente en los tumores de melanoma, este antígeno puede alertar el sistema inmunológico a la presencia de células tumorales y para activar la respuesta inmune local y sistémica contra ellos. Los resultados preliminares en pacientes con melanoma metastásico fueron prometedores.



*Esquema del mecanismo de acción del Allovectin-7 mediante plásmidos que destruyen el tumor*

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

- Tecnología de ADN recombinante<sup>72</sup>, la capacidad de desarmar y recombinar la información genética de la célula, está siendo investigada para su uso en vacunas contra el melanoma.



*Esquema de la técnica del ADN recombinante*

## **2.1.5.- NEVUS**

### **2.1.5.1.- ¿QUÉ ES UN NEVUS?**

Un nevus es un tipo de marca natural de la piel o alteración de esta. Puede ser una marca de nacimiento o que se desarrolle después. Hay muchos tipos de nevus, afectando a diferentes estructuras o sustancias cutáneas, pero los médicos utilizan con frecuencia este término para referirse a un tipo específico llamada *nevus melanocítico*, que es lo que familiarmente se conoce como lunar.



*Fotografía de un nevus melanocítico, comúnmente llamado como lunar*

<sup>72</sup> **Tecnología de ADN recombinante:** el ADN recombinante es una molécula que proviene de la unión artificial de dos fragmentos de ADN. Por lo tanto, la tecnología de ADN recombinante es el conjunto de técnicas que permiten aislar un gen de un organismo, para su posterior manipulación e inserción en otro diferente.

### **2.1.5.2.- TIPOS DE NEVUS**

Existen diferentes tipos de nevus, dependiendo de la estructura, célula o pigmento que este alterado. Sin embargo, algunas de las clasificaciones que existen que no están claramente definidas porque se confunden tumores benignos con malformaciones como es el caso de los nevus de tejido conectivo y lo mismo pasa con los nevus vasculares; en la confusión de estos a la hora de clasificarlos en estos dos grupos es más grande porque hay de muchos tipos y sólo esta cuestión ya sería motivo de un trabajo.

- **Nevus de tejido conectivo (elastoma):**

hamartoma localizado que se caracteriza por presentar exceso de colágeno o alteraciones en las fibras elásticas. En general se presentan como placas de color piel, amarillentas o marronáceas, con superficie que presenta abultamientos en el tronco o las extremidades.



*Fotografía de un pie con un nevus de tejido*



*Fotografía de un angioma*

- **Nevus vasculares (angioma):**

los nevus vasculares corresponden a alteraciones congénitas de los vasos sanguíneos de la piel, que se manifiestan a través de manchas o tumores de color rojo. No obstante, algunos tipos de nevus vasculares como los rufus son lunares benignos que aparecen a edad avanzada (adquiridos).



### **2.1.5.3.- NEVUS MELANOCÍTICOS Y NO MELANOCÍTICOS**

Actualmente, según la clasificación de la OMS se clasifica a los nevos como tumores melanocíticos es por ello que se distinguen dos grandes grupos de nevos:

1. **Nevus melanocíticos**
2. **Nevus no melanocíticos**

Dicha esta introducción, sin más demora procederé a explicar estas dos grandes divisiones de nevos en las que en clasificación no hay una confusión abierta actualmente ya que algunas de estas clasificaciones se basan en antiguos criterios y estas son artificiosas y forzadas. Por esta razón, algunos dermatólogos están de acuerdo que si no hay un crecimiento anómalo o un tejido excesivo la clasificación de nevos es innecesaria.

#### **→ 2.1.5.3.1.- NEVUS MELANOCÍTICOS**

- **DEFINICIÓN:** neoformaciones<sup>73</sup> benignas únicas o múltiples, constituidas por una proliferación de melanocitos que han perdido sus prolongaciones dendríticas y se reúnen en nidos de diferentes tamaños y se localizan en la epidermis, la dermis o la unión dermoepidérmica<sup>74</sup>. Estos nevos pueden ser pequeños, medianos o gigantes. Suelen ser pigmentados y de crecimiento variable. Son congénitos o aparecen a cualquier edad (adquiridos).
- **ETIOPATOGENIA<sup>75</sup> DE LOS MELANOCÍTICOS:** los melanocitos son células névicas<sup>76</sup> que se originan en el neuroectodermo<sup>77</sup>, concretamente en la cresta

---

<sup>73</sup> **Neoformación:** formación anormal en alguna parte del cuerpo de un tejido nuevo de carácter tumoral, benigno o maligno.

<sup>74</sup> **Dermoepidérmica:** estructura que separa la dermis de la epidermis.

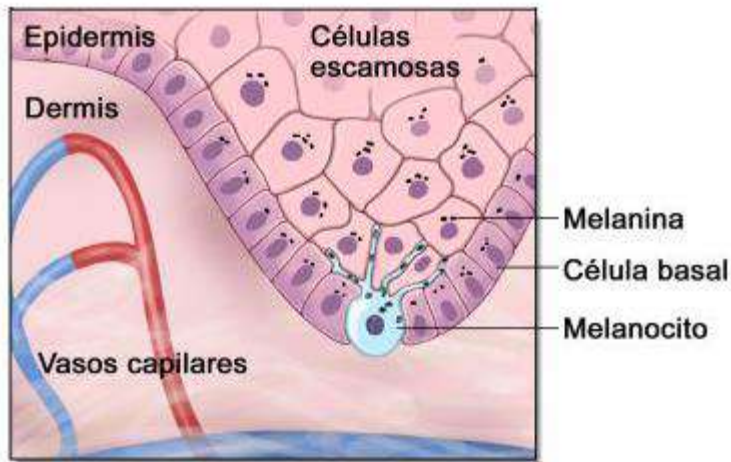
<sup>75</sup> **Etiopatogenia:** origen o causa del desarrollo de una patología

<sup>76</sup> **Célula névica:** son células de origen neuroectodérmico que pueden encontrarse en la dermis constituyendo nevos o lunares.

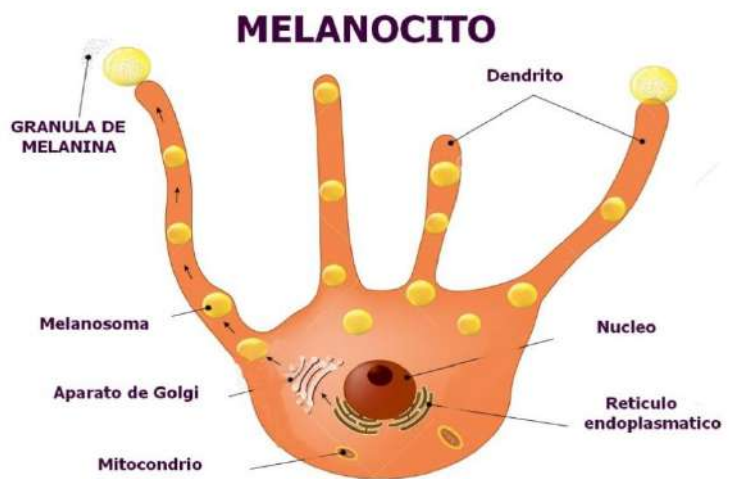
<sup>77</sup> **Neuroectodermo:** tejido de origen ectodérmico situado sobre el tejido mesodérmico cordado de origen embrionario, y el dorsal somítico (perteneciente al mesodermo)

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

neural, y migran como melanoblastos<sup>78</sup> durante la embriogénesis encontrándose localizados en cualquier zona del tegumento. Se localizan principalmente en la piel, concretamente en la capa basal de la epidermis y en los folículos pilosos, pero también aparecen en otras partes del cuerpo como el oído medio, algunas partes del cerebro y médula espinal, corazón, huesos, ojo y glándulas suprarrenales.



*Localización de un melanocito en la piel*



*Estructura de un melanocito*

<sup>78</sup> **Melanoblasto:** célula que fabrica melanina.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

- **ETIOPATOGENIA DE LOS NEVUS MELANOCÍTICOS:** los nevos pigmentados o melanocíticos son proliferaciones de melanocitos, que pueden aparecer desde el nacimiento (nevos congénitos), pero la mayoría se presentan en la infancia o adolescencia y se les llama nevos melanocíticos adquiridos; hay factores que se relacionan con la aparición de los nevos: los antecedentes hereditarios en padres con gran cantidad de nevos; el grado de exposición solar durante la niñez, en especial si es intensa; características fenotípicas<sup>79</sup>.



*Fotografía de un nevus melanocítico*

Además, también parece haber cierta influencia geográfica y de las radiaciones solares, puesto que en Australia se ha observado reducción con el uso de protección solar.

- **DATOS EPIDEMIOLÓGICOS<sup>80</sup>:** son las neoplasias<sup>81</sup> de la piel que se observan con mayor frecuencia. Afectan a todas las razas y a ambos sexos; su desarrollo está influido por factores genéticos.

Se ha observado clínicamente un promedio de 14.6 nevos por persona de piel blanca, 11 en mestizos y 7 en individuos de raza negra; en el 54% miden menos de 1 cm de diámetro. Los nevos de unión se producen en el 3% de las personas de raza blanca, y en 16% de las de raza negra.

---

<sup>79</sup> **Fenotipo:** expresión del genotipo en función de un determinado ambiente.

<sup>80</sup> **Epidemiología:** parte de la medicina que estudia el desarrollo epidérmico y la incidencia de las enfermedades infecciosas en la población.

<sup>81</sup> **Neoplasia:** formación anormal en alguna parte del cuerpo de un tejido nuevo de carácter tumoral, benigno o maligno.

## ***Nevus, mosaicism cutáneo en primera persona***

Un nevus melanocítico de cada 200.000 a 500.000 se torna maligno (0,0002% - 0,0005%).

- **CLASIFICACIÓN:** pueden ser **congénitos o adquiridos**. Según el tamaño, se denominan de manera arbitraria pequeños si miden hasta 1.9 cm, medianos si van de 2 a 19.9 cm, y gigantes a los de más de 20 cm. Por la localización histopatológica<sup>82</sup> se clasifican en nevus de unión, compuesto e intradérmico.

Los nevus de unión se localizan en la parte baja de la epidermis, dan lugar a los nevus compuestos y en ocasiones, pueden llegar a ser intradérmicos.



*Fotografía de un nevus melanocítico pequeño*



*Fotografía de un nevus melanocítico mediano en el antebrazo*



*Fotografía de un nevus melanocítico gigante*

---

<sup>82</sup> **Histopatología:** rama de la patología que trata el diagnóstico de enfermedades a través del estudio de los tejidos.

## ***Nevus, mosaicism cutáneo en primera persona***

- **INSTRUMENTOS DERMATOSCOPICOS:** para el diagnóstico de estas lesiones, además de la sintomatología<sup>83</sup> y la histología se cuenta en la actualidad con la dermatoscopia.

La dermatoscopia es una técnica de exploración in vivo, no invasiva, que permite la observación de ciertas estructuras de la piel inapreciables con la simple exploración clínica, como son la estructura y el color de la epidermis, la unión dermoepidérmica y la dermis ¿Cómo? La dermatoscopia junta un método que convierte en translúcida la piel con un sistema de lentes que magnifica la imagen de la lesión. Este método aumenta la precisión diagnóstica en el 49%.



*Fotografía de un dermatoscopio*

- **MOSAICISMO PIGMENTARIO:** se trata de manchas o áreas planas en la piel de los niños, que presentan un color diferente al resto de su piel. Pueden ser más oscuras (mosaicismo hiperpigmentado) que la piel normal o más claras (mosaicismo hipopigmentado).

Se suelen percibir estas manchas desde el nacimiento, aunque en ese momento pueden casi no apreciarse y hacerse evidentes conforme el niño va creciendo.

---

<sup>83</sup> **Sintomatología:** conjunto de síntomas que son característicos de una enfermedad determinada o que se presentan en un enfermo.

## ***Nevus, mosaicism cutáneo en primera persona***



*Fotografía de un mosaicismo hiperpigmentado*



*Fotografía de un mosaicismo hipopigmentado*

- **MELANOMA:** el melanoma es el tipo más serio de cáncer de piel el cual es un tumor maligno derivado de los melanocitos. La mayoría se originan en la piel,



*Fotografía de un nevus melanocítico benigno (izquierda) y un melanoma (derecha)*

aunque también pueden hacerlo en las mucosas, los ojos, las meninges<sup>84</sup> y otros órganos. Tiene una agresividad y una tendencia a producir metástasis<sup>85</sup> muy altas.

### ✱ **Etiopatogenia:** la

exposición solar es un factor de riesgo para el desarrollo del melanoma, pero no parece haber una relación directa con la exposición solar acumulada, salvo en el caso del lentigo<sup>86</sup> maligno-melanoma, como ocurre en el carcinoma epidermoide<sup>87</sup>. Puede desarrollarse sobre piel previamente sana o sobre un nevus.

<sup>84</sup> **Meninges:** membranas de tejido conectivo que cubren todo el sistema nervioso central.

<sup>85</sup> **Metástasis:** proceso de propagación de un foco canceroso a un órgano distinto de aquel en que se inició.

<sup>86</sup> **Lentigo:** pigmentación de la piel consistente en pequeñas manchas marrones redondeadas.

<sup>87</sup> **Carcinoma epidermoide:** son las formas más comunes de cáncer de piel. Son un 50% más comunes en hombres que en mujeres.

## ***Nevus, mosaicism cutáneo en primera persona***



*Fotografía del carcinoma epidermoide*

- ✿ **Epidemiología:** el riesgo parece radicar en las quemaduras solares, en tanto que la exposición habitual y la piel muy pigmentada serían factores protectores. Esto explica una mayor incidencia en los individuos de piel clara y que trabajan habitualmente en el interior.

Los nevus melanocíticos congénitos son los que condicionan mayor riesgo. Los nevus atípicos múltiples, sobre todo los de carácter familiar, implican también un mayor riesgo de melanoma, en tanto que este riesgo es muy bajo en los restantes tipos de nevus.

No obstante, se ha establecido una correlación del riesgo de melanoma con el número total de nevus, independiente de su tipo clinicopatológico.

En Europa, el melanoma es más frecuente en las mujeres que en los varones.

- ✿ **Manifestaciones clínicas:** de manera general, debe sospecharse el diagnóstico de melanoma en las lesiones pigmentadas con las siguientes características: asimetría, bordes irregulares, color no uniforme y diámetro mayor de 6 mm.

En las lesiones preexistentes, los cambios en el tamaño, la forma o la coloración también deben establecer esta sospecha.

La regla mnemotécnica “ABCDE” puede ayudar a recordar lo que se debe vigilar:

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

- ☞ A= Asimetría: el contorno de una mitad no es igual al otro.
- ☞ B= Bordes: los bordes son desiguales, borrosos o irregulares.
- ☞ C= Color: el color es disparejo y puede incluir tonalidades negras, cafés y canela.
- ☞ D= Diámetro: hay cambios en el tamaño, generalmente se vuelven más grandes.
- ☞ E= Evolución: cualquier cambio en el lunar en las últimas semanas o meses.



*Fotografías que muestran las diferentes características de un melanoma: asimetría (1ª imagen a la izquierda), irregularidad en los bordes (2ª imagen), color dispareja (3ª imagen) y cambios en el diámetro (4ª imagen)*

La inflamación, la hemorragia y el prurito<sup>88</sup> con otros signos de alarma, pero suelen ir ligados a estadios avanzados del tumor.

### **✱ Los 4 tipos clínico-patológicos**

#### **1. Lentigo maligno-melanoma**

- Epidemiología: supone el 5-10% del total de casos de melanoma. Aparece casi siempre en individuos de más de 60 años, en la cara y sobre una piel con importante lesión actínica<sup>89</sup>.

<sup>88</sup> **Prurito:** comezón, picazón que se produce en el cuerpo.



## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

- Evolución: tiene una fase inicial con crecimiento radial<sup>90</sup> superficial muy prolongada (hasta 10 años o más), que ha recibido los nombres de *melanosis*<sup>91</sup> de *Dubreuilh*<sup>92</sup> y *peca melánica* de *Hutchinson*<sup>93</sup>.



*Fotografía de un lentigo maligno-melanoma*

Durante esta fase, se aprecia como una lesión maculosa, marrón o negra, de superficie lisa, en la que desaparecen los pliegues cutáneos secundarios, que se extiende con lentitud. La

forma y el color de la lesión tienden a modificarse, y se producen fenómenos de regresión<sup>94</sup>, que dejan cicatrices atróficas.

La metástasis, si aparecen, suelen ser tardías y limitadas.

- Sintomatología: la transformación en una lesión invasiva en profundidad se traduce en la aparición de uno o varios nódulos pigmentados o enrojecidos, que pueden ir acompañados de hemorragia y costras.

## **2. Melanoma de extensión superficial**

- Epidemiología: es el tipo clínico-patológico de melanoma más frecuente (70% de los casos). Su presentación suele ser más precoz, con una incidencia máxima entre los 40 y los 60 años.

---

<sup>89</sup> **Queratosis actínica:** es una lesión dura, seca, y áspera, que se suele identificar mediante el tacto más que con la vista. Cualquier persona que se expone al sol, corre un alto riesgo de desarrollarla.

<sup>90</sup> **Radial:** que parte del centro hacia fuera como los radios de una circunferencia.

<sup>91</sup> **Melanosis:** acumulación anormal de melanina en los tejidos.

<sup>92</sup> **Melanosis de Dubreuilh:** lentigo maligno. Se trata de una mácula pigmentada, sin relieve y polícroma, cuyo color fluctúa entre el beige claro y el negro.

<sup>93</sup> **Peca melánica de Hutchinson:** subtipo celular de melanoma maligno. Es una lesión pigmentada compuesta de melanocitos que se encuentran en la piel expuesta a las radiaciones solares, usualmente en cara y cuello.

<sup>94</sup> **Regresión:** disminución del tamaño de un tumor o del alcance del cáncer en el cuerpo.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

- Localización: las localizaciones más habituales son el tronco en el varón y las piernas en las mujeres.
- Evolución: tiene una fase de crecimiento radial superficial, que puede durar meses o incluso años, pero es más corta que en el lentigo maligno-melanoma. Aunque tiene similitud con la de este tipo de melanoma.

Las lesiones iniciales suelen ser algo sobreelevadas y pueden mostrar hiperqueratosis<sup>95</sup> y colores variados en su superficie.

Los fenómenos de regresión son más intensos, con formación frecuente de lesiones con forma de acuerdo y a veces con el mismo centro que otro. Suelen tener áreas blanquecinas, enrojecidas o violáceas.



*Fotografía de un melanoma de extensión superficial*

Las metástasis se originan a partir de diseminación hemática<sup>96</sup> y linfáticas<sup>97</sup> (se esparce mediante la sangre); las primeras suelen ser más precoces.

- Sintomatología: en la fase de invasión en profundidad se producen nódulos, ulceración o hemorragia.

### **3. Melanoma lentiginoso acral**

- Epidemiología: en este tipo se incluyen lesiones localizadas principalmente en las palmas, las plantas, debajo de la uña (subungueales) y en las mucosas.

---

<sup>95</sup> **Hiperqueratosis:** trastorno caracterizado por el engrosamiento de la capa externa de la piel, que está compuesta de queratina, una fuerte proteína protectora.

<sup>96</sup> **Hemática:** de la sangre o relacionado con ella.

<sup>97</sup> **Sistema linfático:** es una red de tejidos y órganos.

## ***Nevus, mosaicism cutáneo en primera persona***

Constituye el 10% de todos los melanomas cutáneos en la raza blanca, y su comportamiento suele ser más agresivo que los anteriores, también se esparce mediante la sangre y por el sistema linfático. Es más frecuente en los individuos asiáticos y en los de raza negra.



- Evolución: también tiene una fase de crecimiento radial superficial, más corto que las anteriores.

*Fotografía de un melanoma lentiginoso acral*

La transformación a la fase invasora a menudo pasa inadvertida por las peculiares localizaciones del tumor, y la mayor parte de las veces se detecta por ulceración y hemorragia.

## **4. Melanoma nodular**

- Epidemiología: en la raza blanca, el 10-15% de los melanomas son de este tipo. Es un tumor de muy alta agresividad que origina metástasis hemáticas y linfáticas.
- Localización: la localización predominante es el tronco.

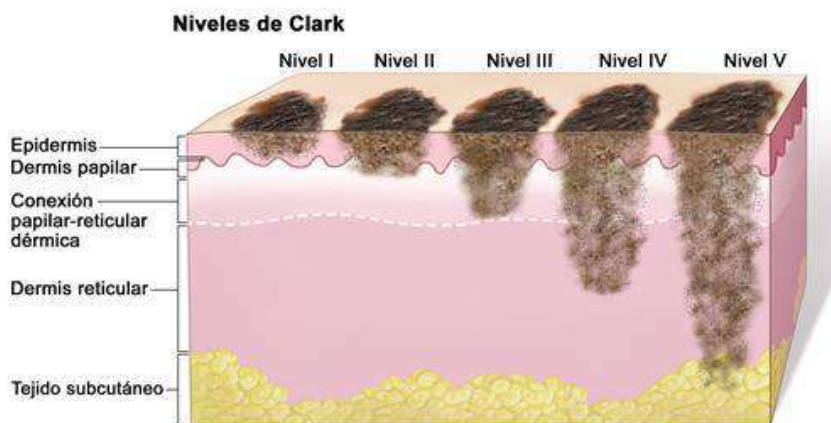


*Fotografía de un melanoma nodular*

- Evolución: en este tipo se desarrolla una lesión nodular pigmentada o rojiza, sin una fase reconocible previa de extensión radial superficial. A menudo, a diferencia de las anteriores, su color es muy uniforme.

## ***Nevus, mosaicism cutáneo en primera persona***

- Diagnóstico:** el diagnóstico de sospecha se realiza por la clínica, y puede ser de ayuda la dermatoscopia, pero requiere de manera inexcusable una confirmación hispatológica dada la gravedad de la enfermedad. Para conocer una serie de datos que constituyen factores pronósticos como es el estadio de enfermedad localizada se utiliza: el espesor micrométrico (índice de Breslow<sup>98</sup>), el grado de profundidad (niveles de Clark<sup>99</sup>), la existencia de ulceración microscópica y el número de mitosis por campo.



*Imagen de los niveles de Clark*

### **Efecto del grosor tumoral y ulceración en la supervivencia a los 5 años**

	Supervivencia a los 5 años (%)	
	Sin ulceración	Con ulceración
<b>Espesor en mm</b>		
≤ 1mm	95%	91%
1.01-2.0	89%	77%
2.01-4.0	79%	63%
>4.0	67%	45%

*Tabla del índice de Breslow y según el espesor en mm del tumor se encuentra su respectivo porcentaje de supervivencia*

<sup>98</sup> **Índice de Breslow:** clasificación que determina el grado de extensión del melanoma, se mide en milímetros desde la capa granulosa (situada debajo de la capa córnea) en profundidad.

<sup>99</sup> **Niveles de Clark:** clasificación que determina el grado de extensión del melanoma, se basa en la afectación de capas de piel y se suele correlacionar con Breslow.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

✿ **Pronóstico:** se han llevado a cabo numerosos intentos de establecer criterios pronósticos fiables, muchos de los cuales han sido rebatidos posteriormente por estudios más amplios y rigurosos. Sin embargo, se confirman los siguientes hechos:

- El sexo masculino y la localización en el tronco implican un peor pronóstico.
- El lentigo maligno-melanoma es el tipo clínico-patológico de mejor pronóstico, y si se trata en la fase de extensión radial la mortalidad es prácticamente nula.
- En el melanoma localizado el indicador pronóstico más útil es el índice de Breslow, que se obtiene midiendo en milímetros la distancia entre el estrato granuloso (se sitúa debajo de la capa córnea) y las células malignas que invaden la dermis más profunda. Cuando el espesor es menor de 1 mm se considera una lesión de bajo riesgo; si se encuentra entre 1 y 4 mm de riesgo intermedio; y si es mayor de 4 mm, de riesgo elevado.

Como criterio complementario se utilizan los niveles de invasión de Clark; el pronóstico es peor si el nivel de Clark es mayor.

- La ulceración es el segundo indicador pronóstico de mayor utilidad en los melanomas localizados.
- La diseminación metastásica a los ganglios<sup>100</sup> regionales implica una baja supervivencia a los 5 años, y las metástasis por vía hemática, un pronóstico aún peor. Sin embargo, con fines pronósticos tiene gran utilidad la detección de micrometástasis linfáticas con la técnica de la biopsia del ganglio centinela<sup>101</sup> esta se lleva a cabo mediante el siguiente proceso: se localiza el ganglio centinela mediante una sonda que mide la radiación, tras lo cual se extirpa y se estudia histopatológicamente.

✿ **Tratamientos:** la cirugía es el primer tratamiento para todos los diferentes estadios del melanoma. Otros tratamientos frecuentes incluyen quimioterapia y radiación, terapia biológica (aumenta la propia capacidad del cuerpo para

---

<sup>100</sup> **Ganglio:** abultamiento, de forma y tamaño variables, de un vaso linfático o de un nervio, formada por un conjunto de células nerviosas o por una acumulación de tejido linfoide (asociado a las mucosas).

<sup>101</sup> **Ganglio centinela:** el ganglio centinela es el primer ganglio linfático que encuentran las células tumorales al intentar diseminarse a través de la linfa.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

combatir el cáncer) y localizada (usa sustancias que atacan células cancerígenas sin dañar células sanas).

- Como se ha dicho en el párrafo anterior, el tratamiento electivo del melanoma es la extirpación quirúrgica, y las posibilidades de supervivencia del paciente dependen, en gran medida, de que se realice en el estadio más precoz posible.
- La *dacarbacina* se considera el fármaco de primera línea. En la actualidad se están incorporando nuevos fármacos biológicos, como el *ipilimumab* y el *vemurafenib*.
  - **Dacarbacina:** es un fármaco quimioterápico que impide el desarrollo, crecimiento o proliferación de células tumorales malignas; utilizado en el tratamiento de varios tipos de cáncer.
  - **Ipilimumab:** es un medicamento indicado para el tratamiento del melanoma avanzado, en aquellos pacientes en los que la enfermedad se encuentra diseminada, o han fracasado otros tratamientos como la cirugía.
  - **Vemurafenib:** comercializado con el nombre de *Zelboraf* es un fármaco que reduce el tamaño de los tumores y prolonga la vida de los pacientes con melanomas avanzados.
- El lentigo maligno-melanoma, a diferencia de los restantes tipos, es radiosensible, y la radioterapia constituye una alternativa razonable en los individuos muy ancianos o en los que no resulta posible la cirugía.

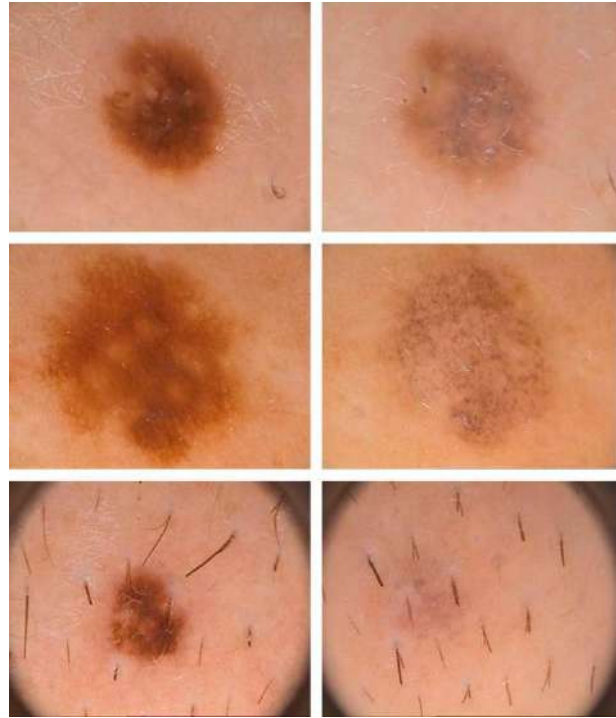
- **PREVALENCIA EN LAS DIFERENTES ETAPAS DE LA VIDA**

- **Etapa lactante:** se presentan los nevos congénitos en un 1.2%
- **Niñez y adolescencia:** esta es la fase donde se adquieren más nevos melanocíticos por diferentes factores que explicaremos en el siguiente apartado (nevus melanocítico adquirido); incrementan de modo gradual en la niñez y llegan a un punto máximo en la adolescencia (entre los 20 y los 29

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

años). Aunque pueden seguir apareciendo hasta los 35 años de vida pero en menor cantidad.

- **Edad adulta y vejez:** a partir de la cuarta década de vida los nevos melanocíticos van desapareciendo y en la vejez han desaparecido casi totalmente.



*Fotografías que muestran el proceso de regresión de un nevus melanocítico*

### **❑ NEVUS MELANOCÍTICO ADQUIRIDO:**

**CONCEPTO:** se trata de tumoraciones benignas que aparecen de manera progresiva desde la infancia hasta la edad adulta.

**EPIDEMOLOGIA:** la mayoría aparecen entre los 5 y los 35 años de vida, momento alrededor del cual alcanzan su máximo número. Posteriormente, y también de forma progresiva, tienden a su desaparición en la población anciana (a partir de la cuarta década de la vida tiende a disminuir) como se ha dicho en el apartado anterior.

**ETIOPATOGENIA:** las zonas fotoexpuestas, especialmente cara y tronco. Cuanto más expuesta este al sol más probabilidad hay de que se originen nevos melanocíticos o lunares adquiridos.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

- ✿ **Curso clínico:** las lesiones evolucionan en sus distintas fases que se explicarán en el siguiente apartado de fases evolutivas. Raramente malignizan.
- ✿ **Sintomatología:** normalmente asintomáticos. Sin embargo, a veces se asocia a picor, dolor o hemorragia, tras un traumatismo<sup>102</sup>.

**FASES EVOLUTIVAS:** la proliferación ordenada de los melanocitos que conforman esta lesión empieza en las capas más superficiales de la piel, en la epidermis; clínicamente la lesión tiene un aspecto muy pigmentado (marrón o negro), homogéneo, plano, de bordes simétricos



*Fotografía de un nevo de unión*

(aunque algunos pueden mostrar cierto grado de asimetría) y normalmente de menos de 6 mm de diámetro (**nevo de unión o juntural**).

- ✿ **Nevo de unión:** se presenta en cualquier parte del cuerpo, con predominio en los genitales, las palmas y plantas (55%) y el tronco (15%); en personas de piel oscura pueden tener líneas más pigmentadas. Suele mostrar involución con la edad.
- **Riesgo de melanoma:** tienen riesgos de hacerse malignos, y dicho riesgo aumenta por fricción o traumatismos; cuando esto ocurre hay cambios morfológicos: incremento de tamaño, irregularidades de la superficie, ulceración<sup>103</sup>, o distribución irregular del pigmento.

De manera progresiva, la lesión madura y va creciendo en profundidad, histológicamente se observan nidos de melanocitos en la dermis papilar (la capa más superficial de la dermis) de 6 mm y hasta 2 a 4 cm, de color rojizo,

---

<sup>102</sup> **Traumatismo:** lesión o daño de los tejidos orgánicos o de los huesos producido por algún tipo de violencia externa, como un golpe, una torcedura u otra circunstancia.

<sup>103</sup> **Úlcera:** lesión abierta de la piel o membrana mucosa con pérdida de sustancia.



## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

café o negro. Esto se expresa clínicamente en una lesión pigmentada más papulosa<sup>104</sup>, cupuliforme<sup>105</sup> y homogénea. (**nevo compuesto**).

- ✱ **Nevo compuesto:** se localiza en cualquier parte de la piel, como la cabeza y el cuello (47%), las palmas, plantas y dorso de las manos; al principio se presenta como una mancha ligeramente elevada, hasta formar una superficie lisa o verrugosa sin pelos.



*Fotografía de un nevo compuesto*

Finalmente la gran mayoría de melanocitos se sitúan en capas profundas de la dermis, donde presentan unas dimensiones menores que en zonas más superficiales: de 1 mm a 1 cm de diámetro; son múltiples y muestran un contorno regular. Clínicamente aparece una lesión más grande que las anteriores y de un color más claro (**nevo dérmico o intradérmico**).

- ✱ **Nevo intradérmico:** predomina en adultos, y casi no se observa durante la niñez. Aparece en cualquier parte de la superficie cutánea; se localiza en la cabeza, la cara y el cuello en el 81% de los casos.

La evolución es estable, pero puede modificarse en la pubertad o con los embarazos; se observa



*Fotografía de un nevo intradérmico*

<sup>104</sup> **Pápula:** tipo de lesión o tumor eruptivo de la piel, menor de un centímetro de diámetro, circunscrita, elevada, de bordes bien definidos, de contenido sólido.

<sup>105</sup> **Cupuliforme:** dicese de las estructuras que tienen la forma de cúpula.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

regresión durante el quinto a sexto decenios de la vida.

**DIAGNÓSTICO:** es clínico. El problema surge cuando se duda de su potencial benignidad o malignidad.

**Diagnóstico diferencial<sup>106</sup>:** fundamentalmente es el del melanoma maligno, y especialmente en su fase juntural como se ha visto anteriormente. La relativa uniformidad del color, la simetría, la falta de invasión hacia capas superiores de la epidermis, la inexistencia de mitosis y, si existe, la demostración de “maduración” desde la dermis superficial a la profunda, son signos de nevus melanocítico benigno.

**TRATAMIENTO:** los nevus melanocíticos adquiridos son lesiones benignas y no requieren tratamiento ni este resulta posible de forma sistemática, ya que el 100% de los individuos de raza blanca presenta alguna lesión de este tipo, y en países como España el promedio es de 20-50 nevus.

El riesgo de aparición de melanoma sobre un nevus adquirido es muy bajo, con la posible excepción el nevus atípico o displásico (véase más adelante).

El tratamiento debe ser quirúrgico, mayormente mediante extripación y seguido de un estudio histopatológico, y está justificado por problemas estéticos, molestias por roce o traumatismos, modificación del aspecto clínico, lesiones de reciente aparición en adultos o dudas diagnósticas.

**PRONÓSTICO:** cuanto más expuesto este el nevus melanocítico o lunar al sol y de mayor tamaño sea más probabilidades hay que se malignice (melanoma). Sin embargo, generalmente es bueno y es una lesión puramente cosmética.

---

<sup>106</sup> **Diagnóstico diferencial:** el término diagnóstico diferencial define a los otros diagnósticos posibles que no son el diagnóstico establecido finalmente, aquellos en los que el médico puede pensar en función de los diferentes síntomas que presenta el paciente.

El diagnóstico diferencial también puede designar los diferentes métodos utilizados por un médico para establecer el diagnóstico correcto. El diagnóstico diferencial combina los conocimientos teóricos y prácticos adquiridos durante los estudios médicos, el examen clínico, los síntomas del paciente y los exámenes complementarios, biológicos y radiológicos.

El médico analiza estos diferentes elementos para determinar la patología responsable y ofrecer el tratamiento adecuado.

## **VARIEDADES DE NEVUS MELANOCÍTICOS ADQUIRIDOS**

### **✿ NEVUS ATÍPICO O DISPLÁSICO:**

➤ **Características:** mayor de 6 mm, irregularidad en los bordes y en la pigmentación, con frecuente presencia de eritema<sup>107</sup>. Los nevus atípicos pueden ser múltiples y de transmisión hereditaria (síndrome del nevus BK), múltiples, esporádicos o aislados.



*Fotografía de un nevus atípico*

➤ **Localización:** la zona más frecuente es el tronco.

➤ **Histopatología:** desde el punto de vista histopatológico existe un incremento de melanocitos, similar al de los nevus de unión dermoepidérmica o compuestos, pero con atipia<sup>108</sup> arquitectural y citológica.

➤ **Melanoma y pronóstico:** existe una gran controversia sobre los límites y el significado del nevus atípico. Parece claro que en los casos familiares se asocia con un riesgo muy elevado de desarrollar un melanoma, y que este riesgo también existe, aunque es menor, en los pacientes con nevus atípicos múltiples esporádicos.

También es evidente que estas lesiones no tienen que evolucionar necesariamente a un melanoma, sino que pueden persistir o regresar, lo que hace probable que su trascendencia, cuando son aisladas, sea baja, especialmente si son extirpadas.

➤ **Diagnóstico:** mientras no se disponga de datos más concretos, es aconsejable valorar a los pacientes con melanoma o nevus atípicos y a sus familiares directos para detectar lesiones de este tipo.

---

<sup>107</sup> **Eritema:** enrojecimiento de la piel debido al aumento de la sangre contenida en los capilares.

<sup>108</sup> **Atipia:** algo que no es típico o normal. En el campo de la medicina, la atipia es una anomalía de las células de un tejido.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

Si presentan escasas lesiones névicas con estas características, se recomienda su extirpación, y si son múltiples, un seguimiento periódico, con controles fotográficos y dermatoscopia, para evaluar modificaciones o aparición de lesiones nuevas.

En los nevus atípicos extirpados se debe realizar un estudio histopatológico.

### **\* NEVUS DE SUTTON O HALO-NEVUS:**

- **Características:** es un nevus melanocítico, casi siempre adquirido, que en un momento determinado desarrolla un halo<sup>109</sup> periférico con menos color de lo normal (hipocrómico).

En estos pacientes se detectan anticuerpos antimelanocito circulantes.

Puede asociarse con vitíligo y con otras enfermedades autoinmunes, y con el síndrome de Turner<sup>110</sup>.

- **Evolución:** la lesión névica tiende a desaparecer de forma paulatina, persistiendo una hipocromía redondeada u oval durante unos meses o años y, finalmente, se resuelve de manera espontánea.

Suele aparecer en la segunda o tercera décadas de la vida, a menudo, con lesiones múltiples y la mayoría de ellas localizadas en el tronco.



*Fotografía de un nevus de Sutton o halo-nevus*

<sup>109</sup> **Halo:** zona que rodea a una estructura o lesión y que se halla influida por la misma, alterando su brillo o intensidad.

<sup>110</sup> **Síndrome de Turner:** el síndrome de Turner es un trastorno genético que afecta el desarrollo de las niñas. La causa es un cromosoma X ausente o incompleto. Las niñas que lo presentan son de baja estatura y sus ovarios no funcionan en forma adecuada.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

- **Histopatología:** la histopatología muestra una densa reacción inflamatoria linfocitaria<sup>111</sup> alrededor y entre las células del nevus.

✱ **NEVUS DE SPITZ** (este nevus recibió el nombre de *melanoma juvenil*, que es preferible abandonar debido a la confusión con el verdadero melanoma):



*Fotografía de un nevus de Spitz*

- **Características:** las lesiones son nódulos rojizos, que pueden sangrar con facilidad y alcanzan hasta 1-2 cm de diámetro. En algunos casos, se observan múltiples lesiones agrupadas (nevus de Spitz agminado<sup>112</sup>).

En la unión dermoepidérmica pueden observarse los denominados cuerpos de Kamino<sup>113</sup>, redondeados, de aspecto uniforme y coloración rosada. Alrededor, como en el nevus de Sutton puede haber una reacción inflamatoria linfocitaria.

Otros hallazgos relevantes son la simetría de la lesión, la acantosis<sup>114</sup> y los numerosos capilares.

- **Epidemiología:** la mayoría aparece en niños y adolescentes.
- **Localización:** la localización más habitual es en la cara y en el cuello.
- **Histopatología:** es similar al del nevus compuesto, además hay un gran pleomorfismo<sup>115</sup> celular.

---

<sup>111</sup> **Linfocito:** leucocito (glóbulo blanco) de pequeño tamaño y núcleo redondeado que normalmente está presente en la sangre y en los tejidos linfáticos; la función está estrechamente relacionada con los mecanismos de defensa inmunitarios.

<sup>112</sup> **Agminado:** agrupado.

<sup>113</sup> **Cuerpo de Kamino:** los cuerpos de Kamino son cuerpos globulares eosinofílicos (tipo de glóbulos blancos) que suelen estar presentes en el nevo de Spitz.

<sup>114</sup> **Acantosis:** metabolismo alterado de la piel que puede producir un engrosamiento de la capa córnea.

<sup>115</sup> **Pleomorfismo:** término que en histología oncológica hace referencia a la variabilidad en tamaño y forma de las células (y sus núcleos) que integran una masa tumoral.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

- **Melanoma:** el diagnóstico diferencial con el melanoma puede plantear importantes dificultades.

### **✱ NEVUS FUSOCELULAR PIGMENTADO O NEVUS DE REED:**

- **Características:** son lesiones redondeadas, cupuliformes, de color marrón muy intenso, negro o rojizo, y suelen tener entre 0,5 y 1 cm de diámetro.

Existe, asimismo, simetría lesional y una reacción inflamatoria con predominio de linfocitos (glóbulos blancos).

Para muchos autores es una variante pigmentada del nevus de Spitz.

- **Epidemiología:** es más frecuente en las mujeres jóvenes.
- **Localización:** la localización más habitual es en las extremidades inferiores.
- **Histopatología:** también es la del nevus compuesto, con células fusiformes<sup>116</sup> intensamente pigmentadas.



*Fotografía de un nevus de Reed*

## **□ NEVUS MELANOCÍTICO CONGÉNITO**

**CONCEPTO:** la descripción habitual del nevus melanocítico congénito es una lesión pigmentada que oscila desde el marrón claro hasta el negro intenso, de

---

<sup>116</sup> **Fusiforme:** objetos u organismos en forma de huso y que tienen volumen.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

varios centímetros de diámetro, con pelos prominentes<sup>117</sup> en su superficie y presente en el momento del nacimiento. En los nevos extensos, estas características suelen variar de unas zonas a otras.

Además, se suelen confundir con los nevos melanocíticos adquiridos sobre todo en los recién nacidos, es por eso que si se duda lo óptimo que se puede hacer es un examen histopatológico.

**EPIDEMIOLOGIA:** en diversos estudios epidemiológicos se ha encontrado una incidencia del 1% de los recién nacidos.

**ETIOPATOGENIA:** malformación que tiene lugar durante el desarrollo embrionario. No se reconoce carácter hereditario.

**DIAGNÓSTICO:** lesiones histopatológicamente idénticas pueden ser de pequeño tamaño, no mostrar pilosidad<sup>118</sup> y aparecer después del nacimiento, en general, durante los primeros 3 años de vida.

**CLASIFICACIÓN:** según su tamaño, los nevos melanocíticos congénitos se clasifican en pequeños, medianos y gigantes, pero no existen criterios uniformes para establecer los límites entre unos y otros.

- Los menores de 1,5 cm de diámetro suelen considerarse pequeños.
- Los mayores de 20 cm gigantes; suelen ir acompañados de múltiples lesiones de menor tamaño.

También es muy utilizado el criterio de que un nevus gigante es el que no puede ser extirpado en un solo acto quirúrgico.

**HISTOPATOLOGÍA:** la histopatología del nevus melanocítico congénito se caracteriza por un doble componente de proliferación melanocítica: dérmico y epidérmico.

---

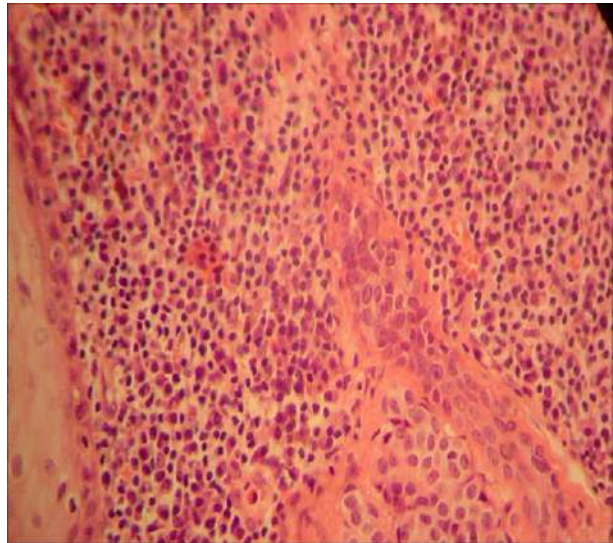
<sup>117</sup> **Prominente:** que se eleva, se levanta o sobresale en relación con lo que está alrededor.

<sup>118</sup> **Pilosidad:** agrupamiento de pelos en la piel.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

### **ANATOMIA PATOLÓGICA Y EVOLUCIÓN:**

- En la unión dermoepidérmica existen numerosas células névicas (melanocitos sin proliferaciones dendríticas), que con frecuencia se agrupan formando nidos o tecas<sup>119</sup>.
- En la dermis, la proliferación névica infiltra en profundidad, llegando incluso hasta el tejido celular subcutáneo.



*Agrupación de células névicas*

Estas células se extienden entre las bandas de colágeno formando hileras simples o dobles y pueden observarse en el interior de los folículos pilosos; en los conductos de las glándulas sudoríparas y sebáceas; en las paredes vasculares y en el perineuro<sup>120</sup>. Junto con la población de células névicas pueden verse melanocitos con dendritas y abundantes folículos pilosos.

**ALTERACIONES RELACIONADAS:** en la zona media dorsal pueden estar relacionados con espina bífida<sup>121</sup> y otras anomalías vertebrales y medulares. En las extremidades, pueden coexistir con malformaciones óseas.

Además, los nevus congénitos gigantes pueden asociarse con trastornos neurológicos por infiltración leptomeníngea<sup>122</sup> y de otras estructuras del sistema

---

<sup>119</sup> **Teca:** cubierta que sirve de protección a un organismo o a un grupo celular, tanto vegetal como animal.

<sup>120</sup> **Perineuro:** fina capa conjuntiva que rodea un fascículo (conjunto de fibras nerviosas) dentro del nervio.

<sup>121</sup> **Espina bífida:** la espina bífida, que literalmente significa *columna hendida*, está caracterizada por el desarrollo incompleto del cerebro, la médula espinal o las meninges (la cubierta protectora alrededor del cerebro y la médula espinal).

<sup>122</sup> **Infiltración leptomeníngea:** acumulación de las dos meninges más internas (capas delgadas del tejido que cubren y protegen el cerebro y la médula espinal).



## ***Nevus, mosaicism cutáneo en primera persona***

nervioso central, con aparición de hidrocefalia<sup>123</sup>, epilepsia, retraso mental y melanomas en esta localización (melanosis neurocutánea<sup>124</sup>).

**TRATAMIENTO:** la necesidad de tratamiento y el momento idóneo son objeto de controversia.

En general, se admite que los nevos congénitos gigantes y medianos deben extirparse en su totalidad, si resulta técnicamente posible. En los de gran tamaño, la extirpación suele hacerse en varios actos quirúrgicos, empleando injertos<sup>125</sup> y expansores tisulares<sup>126</sup>. Cuando se presentan sobre la columna vertebral, es aconsejable empezar la extirpación por esta zona.

Aunque muchos autores abogan por realizar la extirpación de forma precoz, la excepcionalidad del melanoma sobre nevos congénitos en niños plantea la posibilidad de demorarla, por lo menos, hasta la pubertad. Sin embargo, cuando la extirpación no resulta viable o es rechazada, debe hacerse un seguimiento periódico del paciente, para la detección precoz de posibles lesiones malignas.



*Fotografía de expansores tisulares*

No existen criterios unánimes sobre si los nevos congénitos de pequeño tamaño deben ser extirpados, ya que el riesgo de malignización y las alteraciones estéticas son muy pequeños. En cualquier caso, la extirpación debe realizarse si

---

<sup>123</sup> **Hidrocefalia:** aumento anormal de la cantidad de líquido cefalorraquídeo (de la cabeza y la columna vertebral) en las cavidades del cerebro.

<sup>124</sup> **Melanosis neurocutánea:** trastorno congénito no hereditario caracterizado por la asociación de nevos pigmentados múltiples o de gran tamaño y una excesiva proliferación de células melanocíticas en leptomeninges (cubierta fina que recubre al encéfalo y a la médula espinal) u otras zonas del sistema nervioso central.

<sup>125</sup> **Injerto:** un injerto médico es un procedimiento quirúrgico para traslada tejido de una parte del cuerpo a otra, o de una persona a otra, sin llevar su propia riego sanguíneo con él.

<sup>126</sup> **Expansión tisular:** el proceso de expansión tisular puede definirse como la habilidad del tejido vivo de aumentar su área de superficie como respuesta a la presión ejercida por una masa creciente y se basa en el principio de que el tejido blando habitualmente responde a las fuerzas internas y externas para cambiar su forma y tamaño.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

se aprecian modificaciones en el tamaño, la forma y la coloración, y si se producen fenómenos inflamatorios, prurito o hemorragia.

**PRONÓSTICO:** el riesgo real de desarrollar un melanoma sobre un nevus pigmentario congénito resulta difícil de valorar. Suele aceptarse que es proporcional a su tamaño, y que es mínimo en los nevus pequeños. También se ha señalado que el riesgo es mayor en las lesiones situadas sobre la columna vertebral.

### **VARIEDADES DE NEVUS MELANOCÍTICOS CONGÉNITOS:**

#### **✿ NEVUS AZUL O NEVUS COERULEUS:**

➤ **Características:** el nevus azul es una tumoración benigna compuesta por células melanocíticas pigmentadas localizadas en la parte media de la dermis.

Pocas veces las lesiones son múltiples, y en ocasiones pueden tener lesiones satélite<sup>127</sup>, es decir, más pequeña.

Se diferencian de los melanocíticos por su característico color azul, azul-gris o azul-negro, en general son asintomáticos y de menos de 10 mm de diámetro.



*Fotografía de un nevus azul*

Tienen este color por un efecto óptico de la retrodispersión<sup>128</sup> de la luz azul desde la piel suprayacente<sup>129</sup> a la melanina dérmico (efecto Tyndall<sup>130</sup>).

<sup>127</sup> **Lesión satélite:** las lesiones satélites son lesiones que aparecen en las proximidades de la lesión principal.

<sup>128</sup> **Retrodispersión:** reflexión de ondas, partículas o señales en dirección hacia el lugar de donde provienen.

<sup>129</sup> **Suprayacente:** que yace por encima de algo y se ubica por arriba de algo en especial.

<sup>130</sup> **Efecto Tyndall:** el efecto Tyndall es el fenómeno físico que causa que las partículas coloidales (partículas responsable de la turbidez o del color del agua) en una disolución o un gas sean visibles al dispersar la luz. Por el contrario, las disoluciones verdaderas y los gases sin partículas en suspensión son transparentes, pues prácticamente no dispersan la luz.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

- **Epidemiología:** aparecen con igual frecuencia en ambos sexos, pero algo más tarde (al final de la adolescencia) que los nevus melanocíticos.
- **Localización:** las localizaciones más habituales son la cara, el dorso de las manos y los pies, las muñecas y los glúteos. Aunque se pueden localizar en cualquier zona.
- **Clasificación:** se identifican las siguientes variantes:
  - Según el tamaño:
    - **Nevus azul común:** es el más frecuente. Suele medir menos de 10 mm de diámetro y se suele encontrar en el dorso de la mano, pies y cabeza.
    - **Nevus azul celular:** nódulo profundo mayor de 2 cm localizado en nalgas.
  - Según otros factores:
    - **Nevus azul hipopigmentado:** disminución de la pigmentación del nevus.
    - **Nevus azules en diana:** tipo morfológico de nevus caracterizado por la existencia dentro de la lesión de tres zonas bien delimitadas: una zona central pigmentada; otra zona que la rodea, más clara; y otra externa hiperpigmentada<sup>131</sup>.
    - **Nevus azul y nevus melanocítico combinado:** unido o mezclado con un nevus melanocítico compuesto.
- **Dermatoscopia:** la dermatoscopia de los nevus azules es muy característica, con un patrón homogéneo con pigmento azul y ausencia de otras variables (glóbulos, puntos negros o marrones...), con un borde bien definido.
- **Histología:** los melanocitos dérmicos aparecen como células parecidas a los fibroblastos, con melanina, que se agrupan en haces irregulares mezclados con melanófagos<sup>132</sup> y asociados a tejido fibroso<sup>133</sup> excesivo en la dermis

---

<sup>131</sup> **Hiperpigmentación:** oscurecimiento de un área de la piel, causado por el aumento de melanina.

<sup>132</sup> **Melanófago:** macrófago (célula del sistema inmunitario que se localizan en los tejidos) cargado de pigmento melánico.

## ***Nevus, mosaicism cutáneo en primera persona***

reticular media o superior, que en ocasiones se extiende hacia abajo. La epidermis suele ser normal.

- **Pronóstico y tratamiento:** la malignización del nevus azul es excepcional, y se ha relacionado con el nevus azul celular, que suele ser de mayor tamaño. La extirpación no es, por tanto, necesaria, salvo si existe sospecha de una posible transformación maligna (los melanomas en algunos casos simulan ser un nevus azul) o si es requerida por trastornos estéticos.

### **✿ NEVUS DE OTA:**

- **Introducción:** este nevus fue descrito por Ota y Tanino en 1939 en Japón.



*Fotografía de un nevus de Ota*

- **Características:** se manifiesta como una pigmentación azulada de intensidad muy variable, en la zona periocular<sup>134</sup>.

- **Localización:** la localización de esta hiperpigmentación en la piel suele darse en la primera y segunda divisiones del nervio trigémino<sup>135</sup> e incluso otras pigmentaciones.

La esclerótica y la conjuntiva suelen estar visiblemente afectadas, y puede existir hiperpigmentación de otras estructuras oculares y de la mucosa oral.

- **Epidemiología:** es muy frecuente en Japón, pero puede encontrarse en todas las razas. Sobre todo en las mujeres.

---

<sup>133</sup> **Tejido fibroso:** modalidad del tejido conjuntivo en el que predominan las fibras (sobre todo colágenas) sobre las células.

<sup>134</sup> **Periocular:** situado o que ocurre alrededor del ojo.

<sup>135</sup> **Nervio trigémino:** también conocido como quinto par craneal o V par, es un nervio craneal mixto ya que cuenta con una porción sensitiva y una porción motora.

## ***Nevus, mosaicism cutáneo en primera persona***

- **Histología:** proliferación dispersa y discreta de melanocitos entre los conjuntos de colágeno, fundamentalmente en la dermis superficial.
- **Pronóstico y tratamiento:** el nevus de Ota ocasiona considerables trastornos estéticos, que pueden ser disimulados con un maquillaje especializado o mejorados por diversos tipos de láser. Se han descrito algunos casos de malignización, por lo que es aconsejable un control periódico.

### **✿ NEVUS DE ITO:**

- **Características:** lesión similar a la anterior ya que en general suelen tener las mismas características. Sin embargo, se diferencian por la localización y la epidemiología.
- **Localización:** la localización se encuentra en la región acromioclavicular<sup>136</sup> (ubicada en el hombro).
- **Epidemiología:** la mayoría de casos se han descrito en japoneses.



*Fotografía de un nevus de Ito*

### **✿ MANCHA MONGÓLICA:**

- **Características:** se manifiesta en los recién nacidos como una mácula azulada o grisácea, de extensión muy variable.
- **Localización:** su localización es fundamentalmente en la zona sacra.
- **Evolución:** está presente en el momento del nacimiento y en la mayoría de casos experimenta una regresión en los primeros años de vida.

---

<sup>136</sup> **Acromioclavicular:** es el tipo más común de artritis en el hombro.

## ***Nevus, mosaicism cutáneo en primera persona***

- **Epidemiología:** en España se aprecia en el 3-5% de los recién nacidos, y su nombre es debido a la alta frecuencia en la raza mongólica.
- **Pronóstico y tratamiento:** la mancha mongólica no precisa tratamiento por su carácter benigno y autoinvolutivo<sup>137</sup>.



*Imagen de una mancha mongólica*

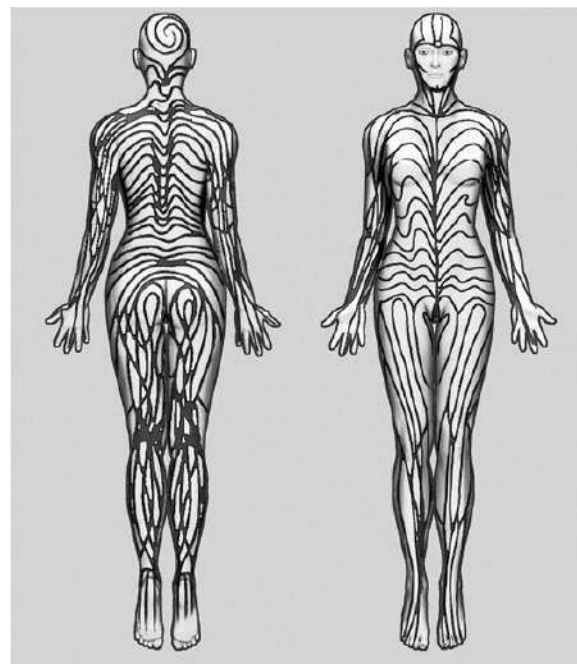
### → **2.5.3.2.- NEVUS NO MELANOCÍTICOS**

**Concepto:** los nevos no melanocíticos son todos aquellos que corresponden a un tumor generalmente benigno, no causado por una alteración de los melanocíticos. Aunque yo me limitaré a explicar los que no tienen una confusión clasificatoria actual.

**Epidemiología:** aparecen entre el nacimiento y la adolescencia tanto en hombres como en mujeres.

**Clasificación:** la clasificación se da en base al tipo de célula histológica predominante.

**Patrón:** clínicamente presentan un patrón de acuerdo a líneas de Blaschko.



*Esquema de las líneas de Blaschko*

<sup>137</sup> **Autoinvolutivo:** que sufre involución o retroceso por sí mismo.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

Es importante antes de centrarnos en los tipos de nevus no melanocíticos que explicaré en este apartado (nevo verrugoso, nevo sebáceo, nevo comedónico, nevo ecrino, nevo apocrino y nevo de Becker) hablar sobre los siguientes conceptos para entender este tipo de patologías:

### **VARIEDADES DE NEVUS NO MELANOCÍTICOS**

#### **→ NEVO EPIDÉRMICO:**

- **Concepto:** el concepto “nevo epidérmico” es un término que engloba varios tipos de proliferaciones hamartomatosas (del griego *hamartia*, que significa defecto o error) del epitelio.

En definitiva, si la estructura que predomina es la epidermis superficial hablamos de **nevo epidérmico verrugoso** (que puede estar o no inflamado); si son las glándulas sebáceas, de **nevo sebáceo**; en el caso de los folículos pilosos, de **nevo comedónico**; si lo hacen las glándulas ecrinas<sup>138</sup>, **nevo ecrino** o **nevo apocrino**, si es una mezcla de epidermis superficial, folículos pilosos, músculos lisos y melanina, **nevo de Becker**, y si lo que prolifera es el epitelio mucoso, hablamos de **nevo blanco esponjoso**.

- **Epidemiología:** se presenta en uno de cada 1000 nacimientos y afecta a cualquier sexo.
- **Evolución:** se presenta en un 80% de casos durante el primer año de vida, siendo la mayor parte de los casos esporádicos, y se estabiliza durante la adolescencia.

---

<sup>138</sup> **Glándulas sudoríparas ecrinas:** son glándulas tubulares espirales simples que se hallan en la profundidad de la dermis o la hipodermis subyacente.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

### ✿ **NEVO EPIDÉRMICO VERRUGOSO QUERATINOCITICO:**

- **Características:** el nevus verrugoso epidérmico o nevo lineal epidérmico es una hiperplasia<sup>139</sup> benigna de la epidermis, y se caracteriza por lesiones verrugosas de color café (marrón) oscuro, circunscritas<sup>140</sup> o sistematizadas. Puede ser congénita o aparecer durante el primer año de vida.
- **Localización:** se trata de una dermatosis<sup>141</sup> que puede afectar cualquier parte de la superficie cutánea. Aunque se localiza con mayor frecuencia en las extremidades inferiores o en regiones glúteas.
- **Etiopatogenia:** hamartoma derivado del ectodermo, relacionado con mutaciones genéticas tales como FGFR3, FGFR2, PIK3CA y la vía RAS
- **Consecuencias:** es posible que la producción aumentada de factores de crecimiento induzca la hiperproliferación epidérmica, o que las alteraciones cromosómicas afecten genes que codifican proteínas epiteliales y causen alteraciones de la diferenciación epidérmica<sup>142</sup>.

Se puede relacionar con hiperqueratosis epidermolítica y mutación en la queratina K10<sup>143</sup>. Se han descrito casos bilaterales con mosaicismo por mutación en el gen FGFR3.

- **Patrón:** si el nevo sigue las líneas de Blaschko se considera un mosaicismo.
- **Clasificación:** se puede clasificar según sus características en las siguientes variedades clínicas:
  - **Nevus unius lateris:** variedad clínica que puede generar lesiones lineales o que afectan la mitad del cuerpo.

---

<sup>139</sup> **Hiperplasia:** aumento de tamaño e un órgano o de un tejido, debido a que sus células han aumentado en número.

<sup>140</sup> **Circunscrita:** limitado.

<sup>141</sup> **Dermatosis:** nombre genérico de las enfermedades de la piel.

<sup>142</sup> **Diferenciación epidérmica:** la diferenciación epidérmica finaliza en una zona de transición, en la que unos pocos queratinocitos granuloso (de la capa granulosa, situada por encima de la capa córnea) se suicidan mediante la actividad de las enzimas hidrolíticas (aquella que aceleran las reacciones en las que una sustancia se rompe en componentes más simples por reacción con moléculas de agua).

<sup>143</sup> **Queratina K10:** forma los queratinocitos que constituyen múltiples hileras de la capa espinosa o de Malpighio (situada por encima de la capa granulosa y esta de la capa córnea)



## ***Nevus, mosaicism cutáneo en primera persona***

- **Nevus sistematizado:** esta variedad clínica cuando el nevus epidérmico verrugoso es extenso y adopta una configuración transversal (en dirección perpendicular) en el tronco y lineal en las extremidades.
- **Ictiosis hystrix:** variedad clínica múltiple y bilateral.
- **Síndrome del nevo epidérmico o de Solomon:** variedad clínica que puede relacionarse con anomalías musculoesqueléticas (15%), oculares (9%), auditivas y otras alteraciones neurológicas.
- **García-Vargas:** fenotipo con nevo bilateral y afección cerebral.
- **NEVIL (nevus verrugoso inflamatorio):** variedad que se da cuando se presenta prurito, eritema<sup>144</sup> y descamación.



*Fotografía de un nevus unius lateris*



*Fotografía de un nevus epidérmico sistematizado de la clase de ictiosis hystrix*



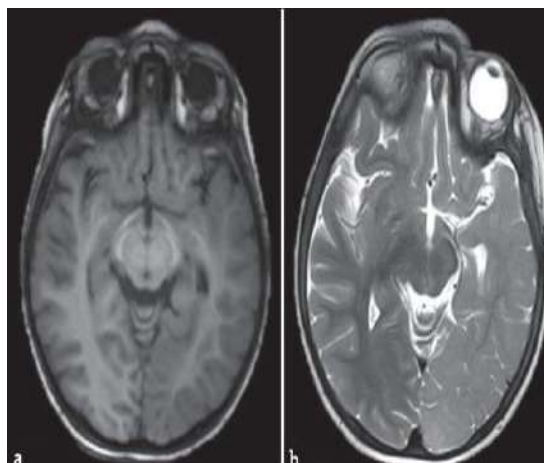
*Fotografía de un nevus epidérmico sistematizado*

<sup>144</sup> **Eritema:** enrojecimiento de la piel debido al aumento de la sangre contenida en los capilares.

## ***Nevus, mosaicism cutáneo en primera persona***



*Fotografía de un nevus epidérmico verrugoso (NEVIL)*



*Fotografía de una hemimegalencefalia de un afectado del síndrome de nevus epidérmico*

- **Histopatología:** las células alteradas son los queratinocíticos. Se presenta en esta lesión hiperqueratosis, papilomatosis<sup>145</sup>, acantosis y alargamiento de los surcos interpapilares<sup>146</sup>. A veces ocurren variantes similares a queratosis seborreica<sup>147</sup> e hiperqueratosis epidermolítica.
- **Evolución:** la evolución puede ser estacionaria<sup>148</sup> o incrementarse con el desarrollo, con acentuación del aspecto verrugoso.
- **Pronóstico:** la aparición de lesiones cancerosas sobre los mismos es rarísima (carcinoma basocelular<sup>149</sup> y carcinoma epidermoide), y es más frecuente en personas mayores.
- **Diagnóstico diferencial:** queratosis seborreica, hiperqueratosis epidermolítica, nevo sebáceo, verrugas vulgares, enfermedad de Darier<sup>150</sup>,

<sup>145</sup> **Papilomatosis:** enfermedad caracterizada por la formación de papilomas (tumor cutáneo común que generalmente es inofensivo).

<sup>146</sup> **Surco interpapilar:** espacio en bajo relieve (espacios en blanco) que separa las crestas papilares (unión de dos líneas de papilas dérmicas).

<sup>147</sup> **Queratosis seborreica:** lesiones similares a verrugas de color amarillo, marrón o negro o del color de la piel.

<sup>148</sup> **Estacionario:** que se mantiene en el mismo lugar, estado o situación durante cierto tiempo, sin adelantarse ni retroceder.

<sup>149</sup> **Carcinoma basocelular:** el basalioma, también llamado carcinoma de células basales y carcinoma basocelular, es la forma más frecuente de cáncer de piel, y se puede encontrar principalmente en cara, nariz y frente. El término procede de que el tumor se origina en las células del estrato germinativo basal, que es la última capa de la epidermis.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

psoriasis lineal, liquen estriado<sup>151</sup>, liquen plano lineal<sup>152</sup>, incontinencia pigmentaria...

- **Tratamiento:** en lesiones pequeñas puede estar indicada la intervención quirúrgica estética. En placas grandes se utiliza electrodesecación<sup>153</sup>, legrado (curetaje), criocirugía<sup>154</sup> o láser de CO<sub>2</sub>.

Recientemente, también la terapia fotodinámica; calcipotriol<sup>155</sup>, y retinoides<sup>156</sup> locales o sistémicos. Sin embargos, la lesión con estos tratamientos es recidiva.

### **✿ NEVO SEBÁCEO:**

- **Características:** el nevus sebáceo, nevus organoide o nevo de Jadassohn es un tumor raro, derivado del aparato pilosebáceo, que puede aparecer desde la niñez.
- **Localización:** predomina en la cabeza y el cuello; suele localizarse en la piel cabelluda donde origina una placa alopecica, amarillenta, de superficie rugosa o vegetante. No obstante, también puede hacerlo en la frente, en la zona del oído, la nariz, mejillas o tronco.

---

<sup>150</sup> **Enfermedad de Darier:** enfermedad autosómica dominante descrita por el dermatólogo francés Ferdinand-Jean Darier. Está caracterizada por pápulas hiperqueratósicas en la piel, que en ocasiones pueden contener pus. Está causada por una mutación en el gen ATP2A2.

<sup>151</sup> **Liquen estriado:** el liquen estriado es una dermatosis inflamatoria adquirida. Suele presentarse en niños como pápulas dispuestas en una banda única que sigue las líneas de Blaschko de una extremidad. Su resolución es lenta dejando una hipopigmentación temporal y raras veces recidiva (que vuelve a aparecer). Suele ser asintomático.

<sup>152</sup> **Liquen plano lineal:** un liquen plano es una enfermedad inflamatoria poco común que afecta la piel y la mucosa oral, de causa desconocida aunque pueden estar asociados a una reacción alérgica o inmunitaria y por lo general causa picazón. Sigue una distribución lineal.

<sup>153</sup> **Electrodesecación:** electrocirugía (empleo quirúrgico de la corriente eléctrica, en especial corriente de alta frecuencia) que destruye tejido.

<sup>154</sup> **Criocirugía:** la criocirugía o crioterapia es la aplicación de frío extremo para destruir tejido anormal o enfermo.

<sup>155</sup> **Calcipotriol:** fármaco derivado sintético del calcitriol, la forma activa de la vitamina D, que es utilizado en el tratamiento de la psoriasis.

<sup>156</sup> **Retinoide:** los retinoides son un tipo de compuesto químico que están relacionados químicamente con la vitamina A. Se emplean en medicina, principalmente debido a su acción sobre el crecimiento de las células epiteliales.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

➤ **Patrón:** sigue las líneas de Blaschko.

➤ **Epidemiología:** no es frecuente. Afecta a ambos sexos y se presenta en un 0.3% de los nacidos vivos. En el 75% es congénito, en el resto aparece durante los primeros años de vida, y a veces tras la pubertad.



*Fotografía de un nevus sebáceo en la primera etapa de evolución*

➤ **Etiopatogenia:**

corresponde a un hamartoma que se origina en el brote epitelial primitivo; es una neoplasia de anexos que crece por agrandamiento de las glándulas apocrinas<sup>157</sup> y sebáceas que la forman.

➤ **Evolución:** se diferencian tres etapas en su evolución.

- Primera etapa: se caracteriza por una neoformación lineal u ovoide<sup>158</sup> con alopecia, de color amarillento y superficie lisa, pero algo áspera de tacto.
- Segunda etapa: empieza durante la adolescencia, se torna polilobulada<sup>159</sup>, de superficie rugosa o vegetante, pueden haber espinillas, quistes<sup>160</sup> o tumores de los anexos; mide de 0.5 a 15 cm de diámetro. En el 90% de los casos se relaciona con otros tumores benignos, y en niños con verrugas vulgares (2-4%).
- Tercera etapa o tardía: después de los 27 años, aparecen neoplasias malignas que se manifiestan por lesiones exofíticas<sup>161</sup> o ulceración. En el 0.8 a 6.7% de

---

<sup>157</sup> **Glándula apocrina:** las glándulas sudoríparas apocrinas están muy localizadas (axilas, pubis, genitales...) y segregan un flujo muy limitado. Se estimulan por las emociones y el estrés. El sudor apocrino se vierte en la vaina del pelo, pasando después a la superficie de la piel.

<sup>158</sup> **Ovoide:** que tiene forma de huevo.

<sup>159</sup> **Polilobulado:** presenta varios lóbulos (parte redondeada y saliente de un órgano cualquiera)

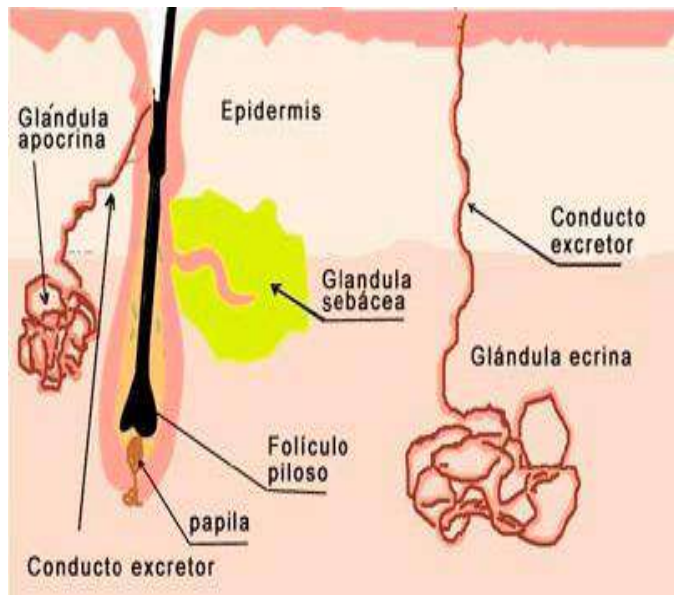
<sup>160</sup> **Quiste:** bolsa membranosa que se forma anormalmente en los tejidos del cuerpo y que contiene una sustancia líquida o semisólida de distinta naturaleza.

<sup>161</sup> **Exofítico:** que crece hacia el exterior.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

los pacientes muestra vínculo con carcinoma basocelular. Se pueden asociar con coristoma<sup>162</sup> ocular.

- **Histopatología:** las estructuras afectadas son las glándulas sebáceas.
- Primera etapa: epidermis hiperplásica, lo más característico son glándulas sebáceas voluminosas concentradas en la dermis superficial, presencia de glándulas sudoríparas apocrinas, y folículos hipoplásicos (desarrollo incompleto) o falta de éstos.
  - Segunda etapa: predominan los quistes.
  - Tercera etapa: se observan carcinomas espinocelulares<sup>163</sup> o de los anexos (en particular de las glándulas sudoríparas); rara vez se presentan carcinomas basocelulares.



Esquema de las diferentes estructuras de la dermis estructural que se encuentran en la primera etapa del desarrollo de los nevos sebáceos



Fotografía de un quiste los cuales predominan en la segunda etapa del desarrollo de los nevos sebáceos



Fotografía de un carcinoma espinocelular los cuales se observan en la tercera etapa del desarrollo de un nevus sebáceo

<sup>162</sup> **Coristoma:** los coristomas son, tras los melanocíticos (70%), los tumores conjuntivales más frecuentes (10%) ocupando el primer lugar entre los tumores oculares congénitos con una frecuencia de 1-3 por cada 10.000 nacimientos.

<sup>163</sup> **Estrato espinoso:** formado por queratinocitos en multiplicación lenta. Se encuentra superficial al estrato basal o germinativo.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

- **Diagnóstico diferencial:** nevo verrugoso epidérmico u otros nevos. Principalmente antes de la adolescencia, la imagen histológica puede superponerse a la del nevo epidérmico, porque no hay hiperplasia de las glándulas sebáceas; algunos autores describen estas dos lesiones como nevus organoide.

Además, se ha introducido el término nevus organoide con facomatosis<sup>164</sup> para englobar las alteraciones sistémicas propias de los síndromes del nevo sebáceo y del nevo epidérmico.

Cuando se asocia el nevo sebáceo con el nevo spilus, puede acompañarse de alteraciones neurológicas e hiperhidrosis<sup>165</sup>, y se conoce como facomatosis pigmentoqueratósica.

- **Datos de laboratorio y gabinete:** se recomiendan estudios radiográficos cuando hay síntomas, por ejemplo, dolor en las piernas como una manifestación de hipofosfatemia<sup>166</sup>.
- **Pronóstico:** en la tercera etapa puede sufrir transformación maligna, como se ha explicado anteriormente.

Según su localización también se puede hacer un pronóstico clínico: cuando se localiza en la línea media<sup>167</sup> puede coincidir con manifestaciones neurológicas, como crisis convulsivas<sup>168</sup> o retraso mental, y formar parte del síndrome neurocutáneo; el síndrome del nevo sebáceo (de Schimmelpening-Fevertein-Mims), en el cual, además del nevo, que por lo general es más extenso, hay trastornos vasculares, oculares, musculoesqueléticos y del

---

<sup>164</sup> **Facomatosis:** las facomatosis o síndromes neurocutáneos se caracterizan por presentar anomalías del desarrollo, principalmente en los tejidos neuroectodérmicos, favoreciendo la aparición de tumores neurológicos y cutáneos.

<sup>165</sup> **Hiperhidrosis:** sudoración excesiva, especialmente en los pies y las manos.

<sup>166</sup> **Hipofosfatemia:** es un nivel bajo de fósforo (función estructural, energética...) en la sangre.

<sup>167</sup> **Línea media perpendicular:** línea media perpendicular al plano longitudinal es la que divide el cuerpo humano en dos partes iguales.

<sup>168</sup> **Crisis convulsiva:** actividad eléctrica anormal del cerebro, que provoca contracciones musculares involuntarias; también se denomina convulsión epiléptica.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

sistema nervioso central que se manifiestan por retraso mental y convulsiones; puede haber hipofosfatemia resistente a vitamina D<sup>169</sup>.



*Fotografía de un afectado del síndrome de Schimmelpenning-Fevertein-Mims*

- **Tratamiento:** extirpación amplia y profunda, porque la incompleta culmina en recidiva. Si bien se ha sobrestimado la tendencia a transformación maligna, se recomienda la extirpación temprana, que logra mejores resultados estéticos. Aunque actualmente hay un debate sobre si extirpar o no cuando el factor estético no entra en el problema. También se ha usado láser de CO<sub>2</sub> o terapia fotodinámica.

---

<sup>169</sup> **Vitamina D:** la vitamina D es una de las vitaminas liposolubles (soluble en grasas o aceites) imprescindibles para la formación normal de los huesos y de los dientes y para la absorción del calcio a nivel intestinal.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

### ✿ **NEVO COMEDÓNICO:**

- **Introducción:** el nevo comedónico fue descrito por primera vez en 1895 en Alemania por Kofmann, quien sugirió el término nevus comedo.



*Fotografía de un nevus comedoniano*

- **Características:** el nevo comedónico también conocido como nevo folicular queratósico, nevo zoniforme o nevo acneiforme<sup>170</sup> unilateral es un raro hamartoma congénito. Se presenta como poros dilatados que parecen comedones abiertos con tapones de queratina.
- **Patrón:** lineal o zosteriforme<sup>171</sup>.
- **Etiopatogenia:** se presenta a causa de una anomalía en la proliferación del tejido polisebáceo.
- **Localización:** predomina en el tronco, el cuello y las extremidades superiores; ocurre con menor frecuencia en la cabeza, palmas, plantas e incluso en el glande. Tiene una distribución zoniforme.

---

<sup>170</sup> **Acneiforme:** es una inflamación crónica de la unidad pilosebácea de la cara y de la parte superior del tórax.

<sup>171</sup> **Distribución zosteriforme:** la distribución zosteriforme es la afección que se localiza de forma similar al herpes zóster, el mismo virus que causa la varicela. La erupción generalmente involucra un área estrecha de la columna alrededor de la parte frontal de la región ventral o el pecho también puede comprometer la cara, los ojos, la boca y los oídos.



## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

- **Epidemiología:** se presenta desde el nacimiento en el 50% de los casos o a lo largo de la infancia (habitualmente antes de los 10 años de edad), de manera esporádica, afectando a niños y niñas por igual.
- **Evolución:** se trata de lesiones benignas persistentes que no mejoran con la edad (además pueden empeorar después de la pubertad). Estos nevos siguen una evolución no inflamatoria o inflamatoria.
  - No inflamatoria: suele ser asintomática
  - Inflamatoria: suele originar supuración, dolor y tendencia a dejar cicatrices importantes. Está descrita la formación de quistes en estas lesiones.
- **Histopatología:** alteración de la unidad pilosebácea.

Si se realiza una biopsia se verían unas invaginaciones epidérmicas llenas de queratina asociadas a glándulas sebáceas o folículos atróficos<sup>172</sup>. Esta entidad puede ser distinguida por su disqueratosis<sup>173</sup>, incontinencia pigmentaria, exocitosis eosinofílica<sup>174</sup> y vacuolización<sup>175</sup> de la capa basal.

- **Diagnóstico:** el diagnóstico clínico suele ser sencillo (claro que para ello hay que conocer la entidad). En ocasiones se puede requerir una biopsia.
- **Diagnóstico diferencial:** en ocasiones hay que diferenciarlo de un acné vulgar, acné neonatal, nevo sebáceo, cloracné<sup>176</sup> y enfermedad de Darier lineal.

---

<sup>172</sup> **Folículos atróficos:** falta de desarrollo de los folículos, es decir, de la estructura anatómica que tiene una disposición glandular, secretora o excretora, y forma de saco pequeño, depresión o cavidad, especialmente la situada en la piel o en las mucosas.

<sup>173</sup> **Disqueratosis:** alteración de la queratinización individual de las células de los epitelios planos poliestratificados, con aparición de células que contienen queratina antes de alcanzar su madurez completa y sin haber llegado a las capas superficiales.

<sup>174</sup> **Exocitosis eosinofílica:** aparición de células inflamatorias infiltrando la epidermis y a causa de ello una cantidad anormalmente alta de eosinófilos en la sangre. Los eosinófilos son leucocitos (glóbulos blancos, encargados de la defensa inmunitaria) que se diferencian visualmente del resto en que si se colorean antes de observarlos al microscopio tienen un color rojo-carmín.

<sup>175</sup> **Vacuolización:** formación de cavidades (vacuolas), p. ej. en el citoplasma de una célula.

<sup>176</sup> **Cloracné:** el Cloracné es una enfermedad del aparato pilosebáceo de la piel (el pelo y las glándulas que producen la grasa) similar al acné que está producida por la exposición a ciertos productos químicos.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

- **Patologías relacionadas:** el síndrome del nevo comedónico que se relaciona con alteraciones esqueléticas, neurológicas y oculares, en especial catarata ipsilateral<sup>177</sup>.
- **Pronóstico:** como se ha dicho anteriormente, aunque son lesiones benignas no mejoran con la edad.
- **Tratamiento:**
  - La variante no inflamatoria como suele ser asintomática el tratamiento se basa en los problemas estéticos para el paciente.
  - Por otro lado, la variante inflamatoria que como puede conducir a supuración y dolores importantes, requieren una intervención médica o quirúrgica:
    - ❖ La inflamación se controla con crema de tazaroteno<sup>178</sup> u otros retinoides<sup>179</sup>, pomada de tacrólimo<sup>180</sup>, crema de calcipotrieno<sup>181</sup> y corticoides intralesionales.
    - ❖ Los queratolíticos<sup>182</sup> son de cierta ayuda.
    - ❖ Los antibióticos sistémicos pueden colaborar con el control de la infección o la inflamación.
    - ❖ Las intervenciones quirúrgicas como extracción<sup>183</sup>, escisión<sup>184</sup>, dermoabrasión<sup>185</sup> o *resurfacing* con láser<sup>186</sup> pueden conducir a buenos resultados clínicos.

---

<sup>177</sup> **Ipsilateral:** relacionado con el mismo lado del cuerpo que otra estructura o un punto determinado.

<sup>178</sup> **Tazaroteno:** el tazaroteno es un medicamento para el tratamiento de la psoriasis y el acné. Su principio activo es el tazaroteno, que pertenece al grupo de los retinoides derivados de la vitamina A.

<sup>179</sup> **Retinoide:** tipo de compuesto químico que están relacionados químicamente con la vitamina A. Se emplean en medicina, principalmente debido a su acción sobre el crecimiento de las células epiteliales.

<sup>180</sup> **Tacrolímús:** el tacrolimus o tacrolímús es un fármaco inmunosupresor usado principalmente después de trasplantes alogénicos (provenientes de un donante genéticamente similar como un hermano o una hermana) para reducir la actividad del sistema inmunitario y así disminuir el riesgo de rechazo.

<sup>181</sup> **Calcipotriol:** el calcipotriol o calcipotrieno, es un fármaco derivado sintético del calcitriol, la forma activa de la vitamina D, que es utilizado en el tratamiento de la psoriasis.

<sup>182</sup> **Queratolíticos:** fármacos que reducen el espesor del estrato córneo (la capa más externa de la epidermis) que muestra un engrosamiento anormal, aumentando la eliminación de las escamas de dicho estrato.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

### **✿ NEVO ECRINO:**

- **Características:** el nevo ecrico es una lesión rara y la forma más simple de hamartoma ecrico.



*Fotografía de un nevo ecrico*

- **Localización:** se presenta clínicamente en extremidades inferiores.
- **Epidemiología:** aparece comúnmente en la infancia aunque el inicio varía desde el nacimiento hasta la octava década, con una incidencia similar en hombres y mujeres.
- **Evolución:** la morfología puede variar.
- **Histología:** alteración de la glándula ecrica.

Se presenta clínicamente como pápulas bronceadas o piel normal.

---

<sup>183</sup> **Extracción:** operación de separar y retirar manual o quirúrgicamente una determinada estructura del cuerpo.

<sup>184</sup> **Escisión quirúrgica:** es la extirpación de tejido utilizando un cuchillo afilado (bisturí) u otro instrumento cortante.

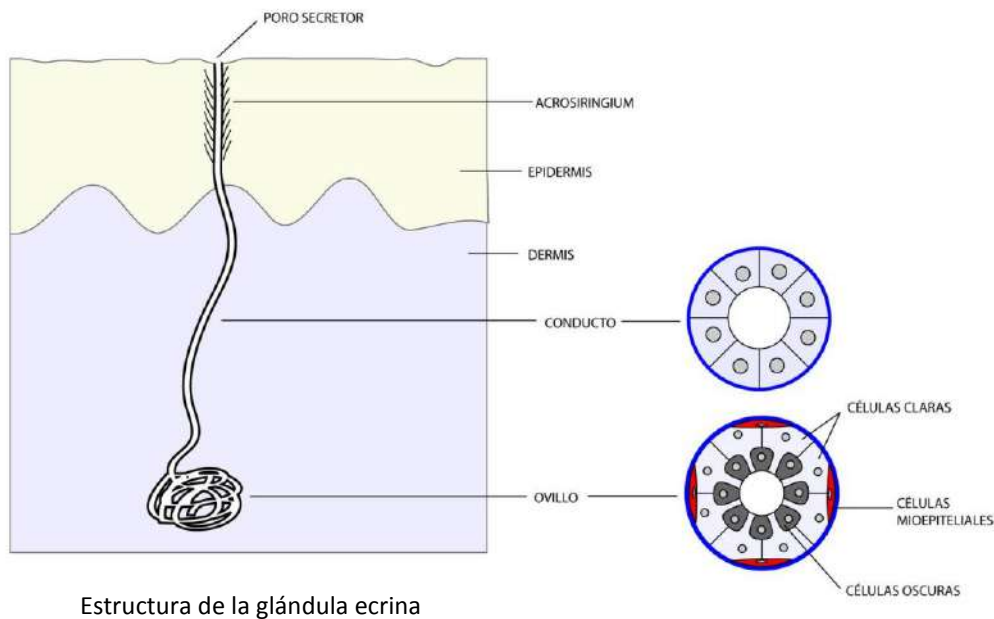
<sup>185</sup> **Dermoabrasión:** técnica que se utiliza para mejorar la apariencia de la piel, eliminando las capas más superficiales, trabajando el área a tratar con instrumentos quirúrgicos. Este tratamiento suaviza y elimina las asperezas e irregularidad de la piel dándole un aspecto más lozano.

<sup>186</sup> **Resurfacing con láser:** entendemos por *resurfacing* a la formación de una nueva piel después de eliminar la antigua mediante el uso de un láser.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

### ➤ **Clasificación:**

- El nevo ecrico común pasa generalmente inadvertida y no presenta espirales ecricas. Se caracteriza este nevo por un aumento en la cantidad o en el tamaño de los espirales ecricos.
- La variante de este nevo llamada nevo ecrico angiomatoso si se presenta una hiperhidrosis localizada, y a veces dolor. Hay un aumento de vasos capilares.



Estructura de la glándula ecrica

- **Diagnóstico:** el diagnóstico del nevo ecrico es sencillo debido a sus peculiares rasgos morfológicos: pápulas bronceadas.
- **Tratamiento:** el tratamiento está dirigido a controlar la hiperhidrosis con agentes como solución de cloruro de aluminio, anticolinérgicos<sup>187</sup>,

<sup>187</sup> **Anticolinérgico:** un agente anticolinérgico es un compuesto farmacéutico que sirve para reducir o anular los efectos producidos por la acetilcolina (sustancia química que actúa en la transmisión de los impulsos nerviosos) en el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

iontoforesis<sup>188</sup>, simpatectomía<sup>189</sup>... La resección quirúrgica de la lesión también es un tratamiento aceptable.

### **✿ NEVO APOCRINO:**

- **Características:** los nevos apocrinos son proliferaciones hamartomatosas extremadamente raras de las glándulas apocrinas maduras que se encuentran a menudo en un nevo sebáceo. Aparece en la pubertad.



*Fotografías de nevus apocrino*

- **Localización:** la topografía más común son las axilas y el tronco.
- **Histología:** alteración de la glándula apocrina.

Presencia de numerosas glándulas apocrinas que se extienden desde la dermis reticular hasta el tejido celular subcutáneo (es la capa más baja del sistema integumentario en vertebrados).

---

<sup>188</sup> **iontoforesis:** terapia que consiste en introducir en el organismo medicamentos en forma de solución, a través de la piel sana, por medio de la corriente eléctrica.

<sup>189</sup> **Simpatectomía:** la simpatectomía torácica endoscópica bilateral es un procedimiento quirúrgico indicado para el tratamiento de la hiperhidrosis primaria en la que se secciona (corta) algunas ramas de los ganglios de la cadena del sistema simpático, para dar solución a la hiperhidrosis primaria o sudoración excesiva de cara, manos y axilas, así como el rubor patológico (el problema de las personas que se ponen rojas ante cualquier situación aunque no estén avergonzadas).

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

- **Diagnóstico:** clínicamente se observa una neoformación poco evidente del color de la piel, asintomática, que se caracteriza por hiperhidrosis localizada.
- **Tratamiento:** estas lesiones pueden ser resecadas quirúrgicamente si se desea.

### **✿ NEVUS DE BECKER O MELANOSIS NEVIFORME:**

- **Introducción:** Samuel William Becker fue un dermatólogo americano (1894-1964) que describió esta entidad en 1949.



*Fotografía de un nevus de Becker*

- **Características:** trastorno de la piel frecuente que se clasifica como un hamartoma hiperpigmentado con bordes bien delimitados en el que frecuentemente crecen pelos.
- **Localización:** la localización más típica es el hombro o el omóplato.
- **Patrón:** las líneas de Blaschko.
- **Causa:** la causa exacta de por qué aparecen los nevus de Becker no se conoce, pero el hecho de que sean lesiones casi siempre esporádicas, con esa distribución asimétrica, en ocasiones siguiendo las líneas de Blaschko, hace pensar en un mosaicismo cutáneo.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

La mutación parece que podría predisponer no solo a la hiperpigmentación, sino también a una hipersensibilidad androgénica<sup>190</sup>, de ahí su tendencia a la hipertrichosis (síndrome del hombre lobo) y, en ocasiones, al acné.



*Fotografía de un hombre afectado del síndrome del hombre lobo*

- **Epidemiología:** el nevus de Becker es una anomalía relativamente común que es 5 veces más frecuente en varones.
- **Evolución:** aunque es presente en el momento del nacimiento lo más habitual es que el paciente no lo empiece a notar hasta la adolescencia, inicialmente como una mancha color marrón pálido que con el tiempo se va oscureciendo, sobre todo después de la exposición solar.

Clínicamente, la lesión empieza con un área irregular hiperpigmentada que se agranda hasta un diámetro variable, pero casi siempre de varios centímetros, con nuevas manchas periféricas que se van fusionando.

- **Histología:** al ser una lesión muy característica y frecuente, no es habitual tener que realizar una biopsia ni ninguna otra exploración complementaria para llegar al diagnóstico, pero en caso de practicar un examen histológico se observarían lesiones plenamente desarrolladas que muestran hiperqueratosis

---

<sup>190</sup> **Andrógeno:** los andrógenos son hormonas sexuales masculinas y corresponden a la testosterona, la androsterona y la androstenediona.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

y acantosis, con un incremento de células de los folículos pilosos y de las glándulas sebáceas.

Los queratinocíticos basales y suprabasales de la dermis, la cual se encuentra engrosada, se encuentran intensamente pigmentados y la densidad de los melanocitos es variable (normal o aumentada).

- **Diagnóstico:** el diagnóstico de una lesión totalmente desarrollada es clínico y muy sencillo. No obstante, en ocasiones se pueden confundir fácilmente con manchas café con leche o mosaicismos pigmentarios. En estos casos lo mejor es esperar para ver la evolución de la lesión.
- **Patologías relacionadas:** aunque el nevus de Becker es en la gran mayoría de los casos una patología aislada sin más repercusión que la estética, se han descrito en algunas ocasiones con asociación de otras anomalías. Es lo que se conoce con el nombre de síndrome del nevus de Becker (desarrollo incompleto de las extremidades, pezones supernumerarios...)
- **Pronóstico y tratamiento:** al ser una lesión asintomática sin una repercusión funcional, lo más habitual es la abstención terapéutica, una vez le hemos explicado al paciente la naturaleza de la misma.

Sin embargo, en el caso de que el paciente decida someterse a un tratamiento, algunos especialistas proponen tratamiento con láser switched; tanto para el exceso de vello como para la pigmentación.



Fotografía del láser Q-switched

### ✿ **NEVO ESPONJOSO BLANCO:**

- **Introducción:** fue inicialmente descrito por Hyde en 1909 y, posteriormente, por Cannon en 1935, por lo que también se llama nevus de Cannon.



## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

- **Características:** el nevus esponjoso blanco es una enfermedad que se caracteriza por producir un desarrollo anormal de la queratinización de la mucosa.

Se transmite de forma autosómica dominante, con expresividad variable y un alto grado de penetrancia (85%).

- **Localización:** sobre todo en la mucosa yugal. Con menos frecuencia puede aparecer en la mucosa genital, digestiva y de la respiratoria.

- **Etiopatogenia:** aunque la fisiopatología responsable de la alteración de las células epiteliales no está clara se han identificado mutaciones en los genes de la queratina K4 y K13.

- **Epidemiología:** casi siempre se presenta durante la infancia, aunque puede ser congénita, y afecta tanto a hombres como a mujeres.

- **Histología:** edema<sup>191</sup> intracelular, fundamentalmente de las células del estrato espinoso más superficiales, sin mitosis en número significativo ni alteraciones displásicas<sup>192</sup>.



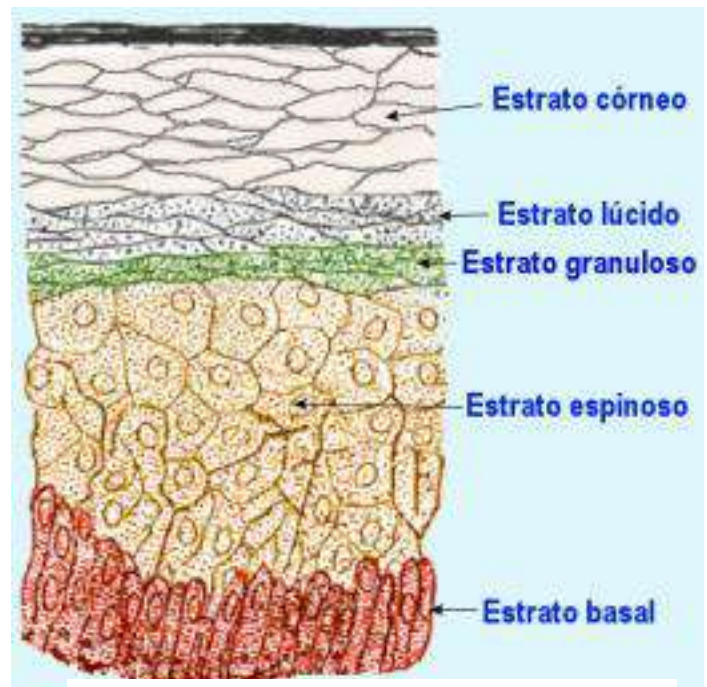
*Fotografía de un nevus esponjoso blancos situado en la mucosa yugal*

---

<sup>191</sup> **Edema:** presencia de un exceso de líquido en algún órgano o tejido del cuerpo que, en ocasiones, puede ofrecer el aspecto de una hinchazón blanda.

<sup>192</sup> **Displasia:** hace referencia a una anomalía en el aspecto de las células debido a alteraciones en el proceso de maduración de las mismas. Es una lesión celular caracterizada por una modificación irreversible del ADN que causa la alteración de la morfología y/o de la función celular.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***



*Estructura de las diferentes capas de la epidermis*

- **Diagnóstico:** clínicamente se puede manifestar por la aparición de máculas y placas blancas, queratósicas, bilaterales y simétricas en la mucosa.
- **Diagnóstico diferencial:** en el diagnóstico diferencial se incluyen las lesiones blancas de la mucosa oral de tipo queratósico.
- **Pronóstico y tratamiento:** el pronóstico del nevus esponjoso blanco es excelente y generalmente no presenta cambios tras los primeros meses de aparición. No requiere tratamiento, porque no se maligniza ni interfiere en la función masticatoria.

## 2.2.- TRABAJO PRÁCTICO

---

Esta parte que agrupa el trabajo de campo que he realizado se compone de cuatro objetivos. Se procederá a explicar de cada uno de ellos el objetivo, introducción, metodología, resultados, análisis y conclusiones.

### **2.2.1.- OBJETIVO: determinar la afectación de las personas afectadas con nevus y de su entorno familiar.**

*\*Véase la información del entrevistado y las entrevistas en el anexo.*

#### **2.2.1.1.- INTRODUCCIÓN**

Es un hecho que a día de hoy la sociedad es superficial y cuando alguien presenta alguna condición que se sale de lo común pueden surgir diferentes dificultades para el afectado tanto en su ámbito social, familiar o incluso personal. Las personas afectadas de nevus no son una excepción, es por ello que he decidido analizar su afectación en este caso a partir de 5 entrevistados, entre los cuales se encuentran afectados y familiares de 3 tipos diferentes de nevus.

#### **2.2.1.2.- METODOLOGÍA**

La metodología que he llevado a cabo para realizar este objetivo ha sido la de contactar con familiares y afectados de diferentes tipos de nevus. Yo soy socia de la asociación Asonnevus en la cual pude contactar con 6 personas directamente afectadas o madres de hijos con nevus melanocítico gigante de Cataluña, de las cuales se ha hecho la entrevista a 3 (dos madres y una afectada). Posteriormente, me puse en contacto con FEDER con tal de que me ayudaran a encontrar a una persona afectada de nevus epidérmico y así fue, gracias al ser insistentes por e-mail me pasaron el correo electrónico de una afectada de Zaragoza y finalmente

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

gracias a la difusión en las redes sociales de la encuesta un chico con nevos vascular se puso en contacto conmigo.

Es evidente en las entrevistas que según la personalidad y el entorno con el que ha tenido que convivir el individuo su afectación es diferente a otra persona con otro tipo de nevus o con su misma anomalía. Por este motivo, ahora procederé a categorizar los resultados de las entrevistas y posteriormente las analizaré entre sí según la afectación del mismo tipo y de los nevos en general. Finalmente se realizarán unas conclusiones que determinaran tras este procedimiento la influencia que puede llegar a ocasionar esta condición en la vida de las personas que lo presentan y de sus familiares más cercanos.

### **2.2.1.3.- RESULTADOS:**

#### **- AFECTADOS DE NEVUS MELANOCÍTICO GIGANTE:**

- **ANNA (AFECTADA):**

Repercusión...

- **Física:** Anna es una afectada de un nevus melanocítico gigante que en la zona de la frente y parte del cuero cabelludo sin presentación de satélites.
- **Clínica:** cuando tenía 2 años la trataron con expansores tisulares, sin embargo se le infecto cuando se lo extrajeron a los 3 años y el resultado fue antiestético. Por este motivo y el hecho de que posteriormente se cayera en bicicleta, la hicieron pasar por dos cirugías reparadoras a los 10 y 15 años para mejorar el resultado de la ceja que



*Fotografía con Anna a la derecha*

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

había quedado muy subida. Al extraer de raíz la lesión no ha vuelto a hacerse un control.

- **Familiar:** sus padres fueron los responsables de elegir si hacerle un tratamiento a Anna y en ese entonces no le dieron más opción que los expansores. Ella confiesa que está contenta de que estos hayan hecho esta decisión porque con el tiempo el resultado ha quedado bastante bien aunque confiesa que ella no se hubiera tratado si sólo tiene una afectación estética. Por otra parte, nunca entraron dentro del ámbito escolar por conflictos relacionados con el nevus también por el hecho que Anna nunca recurría a ellos cuando se sentía mal respecto a ello porque se sentía culpable.
- **Escolar:** Anna estuvo viviendo parte de su infancia y actualmente también en un pueblo pequeño. En parvulario la situación se gestionó bien. No obstante, fue en la etapa de primaria cuando empezaron a ver algunos comentarios despectivos en el colegio y en las calles. Aunque ella explicaba su condición mayoritariamente no lo entiendan y a consecuencia de ello se sentía bilateralmente incomprendida y extraña porque no conocía a nadie con su condición.

Años más tarde, cuando empezó el instituto y tuvo que mudarse a la ciudad, al estar rodeada de niños que no la conocían admite que fue su peor época e incluso una etapa de supervivencia. Esto es debido a los apodosos despectivos de sus compañeros respecto a su ceja y las miradas extrañas de sus profesores, los cuales nunca intervinieron cuando recibía insultos. La respuesta de Anna a estas situaciones era responder con una faceta desafiante porque quería que nadie se diese cuenta de que se sentía ofendida.

- **Social:** ha tenido el mismo grupo de amistades durante toda su vida, debido a que ha estado viviendo toda su infancia en un pueblo pequeño y son las mismas personas a las que recurría principalmente cuando se sentía triste o juzgada en el colegio. No obstante, cuando tiene que conocer gente nueva se siente insegura.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

- **Emocional y psicológica:** Anna se ha sentido prejuizada socialmente y eso le ha hecho aprender a escuchar a los demás sin juzgarlos por su aspecto. En la adolescencia no se aceptaba físicamente hecho que relaciona con el nevus debido a que era la época que le realizaban un injerto para mejorarle el resultado de la ceja, además y los comentarios que ha tenido que soportar durante muchos años y por ello, cayó en una anorexia. Motivo por el cual ha tenido que someterse a terapia psicológica, experiencia que la ayudó y por ello escogió cursar esta carrera.
- **Laboral:** Anna está trabajando con personas con discapacidad para integrarlas en el mundo laboral, algunas personas de las cuales tienen afectaciones físicas y cree que condición le ayuda a empatizar con ellas para hablar más sobre su discapacidad. A pesar de que en este trabajo la puede ayudar, en otro quizás la puede perjudicar.

Anteriormente, cuando iba a empezar a hacer prácticas habiendo acabado la carrera de psicología quizá resolver el asunto de la anorexia definitivamente para no verse reflejada en posibles afectados en un futuro y poder darles el tratamiento que requieren. Por ello esta situación, entre otras, fue clave para hacer un trabajo personal primero utilizando terapias psicológicas y dejar cerrado este asunto del pasado.

- **Opinión personal como psicóloga:** Anna como profesional opina que en el ámbito escolar estaría bien poner en práctica lo que se hace con los niños afectados con el síndrome de Asperger, por ejemplo. Lo cual es un psicólogo que con la finalidad de concienciar e informar explica a la clase que es la patología y como se puede ayudar al afectado.

- **GEMMA (MADRE DE JULIA, UNA AFECTADA DE 9 AÑOS):**

Repercusión...

- **Física:** Júlia es una afectada de nevus melanocítico gigante localizado en la zona facial que presenta satélites y sin otras alteraciones relacionadas.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

- **Clínica:** el embarazo de Júlia fue complicado debido a que su madre le falta un riñón y por ello tuvo complicaciones prematuramente. Nació por cesárea y al mes de vida le hicieron una resonancia la cual descartó la afectación neuronal. A los 6 meses le operaron de los hamartomas que presentaba en la espalda de lo que se recuperó rápidamente. Posteriormente la iban operando cada uno o dos años para extirparle los nevos de la cara con un total de 4 operaciones.



*Fotografía con Gemma a la izquierda*

Años después, también la han operado varias veces con láser lo que ha provocado una reducción de las capas del nevus y la eliminación de algunos satélites. Una vez, la operaron por un supuesto melanoma que al final no resultó serlo. Sin embargo, en las últimas sesiones le han quedado queloides y por ello sus padres han decidido parar el tratamiento porque le podrían molestar de más mayor.

Actualmente le hacen los seguimientos de diferentes especialidades: oncología, dermatología, cirugía y oftalmología.

- **Familiar:** no quieren realizarle más tratamientos porque opinan que mientras ella sea feliz es lo único que importa y si de más mayor quiero realizar algún tratamiento por descontado que la apoyaran. Además, para prevenir complicaciones Gemma intenta que se ponga camisetas con mangas para que su hija se proteja del sol y no tirantes que es lo que le gustaría.

Por otro lado, sus padres quieren evitar prejuicios aunque son inevitables y en el fondo lo entienden mientras no tengan malas intenciones.

- **Escolar:** cuando estaba en la guardería algunos padres preguntaron si Júlia tenía la varicela, a lo que la profesora explicaba era una condición de la piel. Posteriormente ya en el colegio, la respuesta de los compañeros de clase ha

## ***Nevus, mosaicism cutáneo en primera persona***

sido la apropiada y Júlia siempre se junta con ellos. Incluso cuando le diagnosticaron el melanoma la apoyaron mucho.

- **Social:** desde que nació la gente la suele mirar y preguntar sobre su condición en la piel, sobre todo cuando salen de su entorno habitual. A lo largo de los años han recibido comentarios como: “¿Qué tiene la varicela? ¿Qué te has pintado? ¿Qué te has manchado de barro?”
- **Psicológica:** según su madre Júlia nunca les ha preguntado acerca de su anomalía en la piel. No obstante, empieza a decir que no quiere realizarse tratamiento sobre todo quirúrgicos porque lo ve como un trauma. Tan sólo ha ido al psicólogo para el tema de la discapacidad pero ella jamás ha tenido hasta ahora problemas entre sus compañeros de colegio ni de autoestima.

Sin embargo, cree que su personalidad se verá marcada por ello en un futuro y cuando sea adolescente seguramente tendrá algunos problemas que resolverán cuando se presenten.

- **SONIA (MADRE DE ÁFRICA, UNA AFECTADA DE 6 AÑOS):**

*\*Véase el correo electrónico que me envió Sonia con la respectiva información después de la información de la entrevista en los anexos.*

Repercusión...

- **Física:** África tiene el 80% de su cuerpo afectado por un nevus melanocítico gigante y presenta satélites. Tiene una alteración musculoesquelética en la pierna izquierda que provoca que este atrofiada y una mancha en las meninges.
- **Clínica:** le hicieron un curetaje en la cara y en la parte centro superior de la espalda con una semana de vida. Le hicieron este tratamiento en repetidas



*Fotografía de Sonia*



## ***Nevus, mosaicism cutáneo en primera persona***

intervenciones y estuvo ingresada en la UCI.

Cuando empezó a caminar vieron que le pasaba algo en la pierna izquierda y al no tener una buena respuesta de los profesionales más próximas la derivaron a Sant Joan de Déu donde hasta hace año y medio le realizaban un control dermatoscópico con el MoleMax.

Actualmente, le realizan anualmente una resonancia para controlar una mancha que está localizada en las meninges; la llevan hasta 8 especialistas diferentes en Sant Joan de Déu y sus padres están gestionando una ayuda para que la seguridad sociales les pague las intervenciones láser.

- **Familiar:** cuando intervinieron a África con una semana de vida y estuvo ingresada en la UCI su madre intentaba estar las máxims horas con ella. Le daba el pecho y las horas que estaba ausente se sacaba la leche para que las enfermeras se la dieran a su hija cuando ella no estaba. Además, su hija mayor Zoe por aquel entonces tenía un año y medio y también la necesitaba.
- **Psicológica:** África es una niña muy feliz de por sí con mucha energía, muy extrovertida y presumida. Tan sólo tiene algún problema con sus manchas cuando alguien le dice algún comentario desagradable.

### **- AFECTADOS DE NEVUS EPIDÉRMICO:**

- **MARIA (AFECTADA):**

Repercusión...

- **Física:** Maria padece el síndrome de Solomon, es decir, un nevus epidérmico con afectación musculoesquelética a causa de que a través de la orina expulsa calcio y fosforo. El síndrome de Solomon es una patología muy minoritaria que según explica ella afecta a 12 o 13 personas en todo el mundo; siendo ella la única afectada de España.
- **Clínica:** empezó a realizarse tratamiento láser a los 12 años y a lo largo de los años iba cambiando de tipo de láser. Sin embargo después de unos 5 años se le volvió a presentar el 90% del nevus epidérmico.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

A los 20 el cáncer de vejiga el cual se repitió en diversas ocasiones pasó por diferentes procedimientos como el quirófano y los lavados de quimioterapia que no le provocaron efectos secundarios al no inyectárselos por vía sanguínea. Sin embargo, la primera vez padeció el



*Fotografía con María a la izquierda*

tipo de cáncer menos grave y las siguientes veces fueron mucho menos invasivos, incluso en ocasiones no hicieron falta ni los lavados de quimioterapia. Esta enfermedad no le complicó su situación con el síndrome de Solomon.

A los 22 años le diagnosticaron una endometriosis que se expandió por el ovario derecho, el pulmón y finalmente en la ingle. Tenía controles en ginecología, oncología... Donde le realizaban análisis, *scanners*, resonancias, entre otras pruebas.

A los 29 años al hacerle una ecografía vieron que había un problema con el uréter y el riñón derecho. No fue hasta cuando la operaron que pudieron ver que el nevus había crecido por esa zona del aparato urinario y que no se podía recuperar. Para extraérselos tuvieron que quitarle una costilla también y la recuperación fue de 2 meses dejándole una cicatriz de detrás hasta delante por las 40-50 grapas que tuvieron que ponerle.

Desde los 34 a los 37 años estuvo desplazándose de Zaragoza a Barcelona para hacerse un seguimiento dermatoscópico digital con el que nunca se le detectó ninguna anomalía.

Además, también se ha desplazado a diversos centros por voluntad propia como es la clínica Universitaria de Navarra para saber si la alimentación que le aconsejaban en Zaragoza era la apropiada. Allí le dijeron que todo estaba bien.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

- **Familiar:** sus padres decidieron someterla a un tratamiento láser durante unos 5-6 años y ella considera que no fue una buena decisión porque actualmente es como si no le hubieran tratado y fue un tratamiento muy duro ya que le quemaban muchas zonas de la piel.

Por otro lado, ellos han estado con Maria durante todo el proceso clínico apoyándola.

- **Social:** la respuesta de sus relaciones siempre han sido buenas aunque siempre ha recibido comentarios y preguntas respecto a ello que no venían al caso como: “¿Qué te has quemado?”. Según ella, dice que inapropiado porque venían de gente desconocida y ella siempre les respondía irónicamente.
- **Laboral:** ha realizado estudios de administrativo superior. Sin embargo, a causa de su condición con el síndrome de Solomon actualmente no trabaja y es ama de casa.
- **Emocional:** la afectación emocional a causa de los tratamientos que ha tenido que someterse como cuando le detectaron el cáncer de vejiga se quedó muy sorprendida porque esta patología es común en hombres de 40-50 años y no en una chica de 20. Sin embargo, ella cree que puede ser hereditaria a causa de que el hermano de su madre también lo padeció y no con el nevus; aunque ningún médico le informo de cuál podría haber sido la causa.

Cuando le diagnosticaron que tenía afectados el riñón y el uréter no se lo esperaba al no tener ningún síntoma de ningún tipo y fue un proceso muy duro a nivel emocional y físico. Sin embargo, toda su familia estuvo a su lado incluido su marido.

Ella explica que al ser una condición congénita nunca ha tenido ningún problema de aceptación, en parte también por su personalidad. Se lo ha tomado con total normalidad con sus seguimientos y tratamientos clínicos.

Por otro lado, en relación con su interés por la enfermedad, cuando tenía 17 y 18 años tenía mucho interés en buscar información por internet. Sin embargo, al ser una fuente pionera no encontraba apenas información sobre todo del síndrome de Solomon, del nevus ya que este es muchísimo más común. Sin

## ***Nevus, mosaicism cutáneo en primera persona***

embargo, por consiguiente a todo lo que ha pasado clínicamente prefiere no preocuparse a día de hoy por su patología y vivir con total normalidad. Aunque si surge alguna novedad tanto médica como tratamiento obviamente sí se informará sobre ello.

- **Psicológica:** niega que el hecho de tener este síndrome haya marcado su personalidad o algunas decisiones a lo largo de su vida porque considera haber hecho todo de forma absolutamente común.

### **- AFECTADOS DE NEVUS VASCULAR:**

- **XAVI (AFECTADO):**

Repercusión...

- **Física:** Xavi es un afectado de nevus vascular que se extiende des del glúteo hasta el pie de su zona derecha provocando un desnivel de 1,2 cm entre una pierna y otra al tener una masa musculoesquelética más grande en la que está afectada con nevus.



*Fotografía con Xavi a la izquierda*

- **Clínica:** cuando Xavi nació los médicos tuvieron una reacción mala y según Xavi no sabían que era su condición hasta que estudiaron su caso. Durante su desarrollo medían su altura y la de cada pierna. Posteriormente, hacían unos cálculos para saber la diferencia de la longitud de su masa muscular y ósea a causa del nevus.

A los 12-13 años le derivan del Hospital Sant Pau de Barcelona a Sant Joan de Déu donde a los 14 años le hacen 3 resonancias y pruebas de esfuerzo al salir todo bien le proponen hacerse una sesión laser a lo que él se niega al ser

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

un mero problema estético. A partir de ese momento no le han hecho ni un seguimiento dermatológico ni cardiovascular.

- **Familiar:** sus padres siempre lo han ido acompañando en este proceso y cuando se ha sentido mal solía acudir a estos, en especial a su madre. Por ello, Xavi opina que ha tenido suerte en este sentido porque sus padres han llevado la situación de la manera más apropiada para él.
- **Escolar:** respecto a la época escolar aunque ha recibido comentarios “mancha de vino” y “piel roja” nunca se lo ha tomado muy en serio. Sin embargo, en la época de la ESO, fueron los años en que lo pasó más mal con 11-12 años porque habían nuevos compañeros que hacían comentarios inapropiados al respecto. Por otro lado, la respuesta de los profesores no fue negativa una vez sus padres explicaron acerca de su condición y solían intervenir cuando algún compañeros empezaba a burlarse sobre ello.
- **Estudios:** en la ESO se empezó a interesar por la genética porque tenía interés en que momento había mutado parte de su genoma para dar lugar a su alteración en la extremidad derecha. Posteriormente, a causa de que no tuvo buenos resultados al haber acabado una escuela de adultos, decidió escoger un grado superior de diseño gráfico porque aparte de que siempre le ha gustado dibujar, siempre se ha sentido diferente al resto.
- **Social:** al tener el nevus en una zona poco visible no le ha sido un obstáculo a la hora de hacer amistades.
- **Emocional:** los controles que ha ido llevando tanto fisiológicos como psicológicos le han ayudado a que a día de hoy este más tranquilo en relación al nevus. Además, cree que si no se hubieran llevado a cabo en el supuesto caso de que sus padres no hubieran insistido tanto él cree que podría haber pasado dos cosas: que lo hubiera ignorado por completo o podría haber sido uno de los mayores dramas de su vida.
- **Psicológica:** al ser una anomalía sin repercusiones importantes salvo la estética Xavi dice que le gusta tenerla a causa de que se ha sentido siempre diferente respecto a los demás y cree que su nevus vascular lo complementa en este sentido.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

- **Planteamiento como diseñador gráfico:** Xavi tenía una idea para darle más belleza a su nevus, un punto más artístico según él. Había pensado en tatuarse una Carpa Koi, la cual es una carpa japonesa, y que el nevo fueran las olas rosadas que cubriesen el pez. Sin embargo, le recomendaron no llevarlo ya que no se han de tatuar alteraciones cutáneas.

### **2.2.1.4- ANÁLISIS**

Comparando los resultados de las entrevistas entre los diferentes afectados analizándolos entre sí sin importar la clase de nevus que presenta o examinando dentro de la misma clasificación de nevus, analizo los siguientes hechos en diferentes ámbitos:

- Análisis...
- Físico: analizo que de los 5 afectados que he entrevistado, 2 tienen una **alteración relacionada con el nevus** (la tercera y la cuarta persona entrevistada). Sin embargo, no coinciden con la misma clasificación de nevus.
- Clínico: analizo que 2 de nuestros 5 afectados **han tenido complicaciones mientras estaban en el proceso de embarazo**, 2 de las cuales están dentro de la misma clasificación de nevus melanocítico gigante y la otra de nevus vascular (segundo, tercero y quinto entrevistados); es desconocido si puede tener una relación. Además, analizo que 4 de los 5 entrevistados **se han realizado una cirugía**: 3 de los cuales están afectados de nevus melanocítico gigante y el restante de síndrome de Solomon (nevus epidérmico) por complicaciones respecto a la enfermedad. Adicionalmente, 2 de 5 afectados **se han realizado un tratamiento láser** (afectado de nevus melanocítico y síndrome de Solomon) y finalmente considerar que 3 de los 5 afectados que he entrevistado **no se hacen un seguimiento clínico actual básicamente** hay que considerar que son personas mayores de 20 años en cambio los que si se hacen una revisión son niños en proceso de desarrollo.
- Familiar: analizo que 4 de los 5 afectados sus familiares **han optado por elegir seguir un tratamiento en la infancia**. Observo que de estas 4

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

personas 3 **han presentado algún tipo de traumatismo físico y emocional por ello** (primer, segundo y cuarto entrevistados). Finalmente, 4 de los 5 entrevistados, sus padres han intervenido en el ámbito escolar (menos el entrevistado numero 4 al verlo como una condición totalmente corriente y sin necesidad de intervenir)

- Escolar: 2 de los 5 entrevistados **han empezado a tener problemas relacionados con la convivencia con otras personas en el ámbito escolar durante la etapa de primaria a causa de que les empiezan a poner apodos inapropiados relacionados con su condición en la piel** (el primer y último afectado). Adicionalmente, estos mismos comentan que **la ESO ha sido su peor época con diferencia** por su aspecto físico y sobre todo por la respuesta de sus compañeros.
- Estudios: 3 de los 5 entrevistados ya han finalizado sus estudios. De estas personas, 2 **han escogido sus estudios a causa de hechos relacionados con su forma de ser y su experiencia por su condición en la piel** (primer y último entrevistado).
- Social: de los 5 entrevistados observo que 4 presentan el nevus en una zona visible como es la cara, de estos 4 afectados: 3 viven en una ciudad (segunda, tercera y cuarta entrevistada) y 1 en un pueblo pequeño (primera entrevistada) **donde analizo que en las ciudades les suelen mirar preguntas más y mirar de manera extraña que en un pueblo pequeño** donde la persona afectada confiesa que todo el mundo la conoce y sólo ha padecido estas situaciones cuando ha salido de su entorno habitual.
- Emocional y psicológico: cabe destacar que 2 de nuestros 5 afectados son niñas de 6 y 9 años, por ello opino que de momento no se puede tener un criterio acertado al ser personas aún en desarrollo psicológico. Sin embargo, **ninguna de estas dos chicas han manifestado aún problemas emocionales** ni psicológicos y de las otras 3 personas restantes sólo 1 ha presentado **problemas de autoaceptación por su aspecto físico** por los comentarios que ha recibido, las operaciones que se tuvo que someter durante esa misma época... Sin embargo, tiempo después de la recuperación acabo agradecida por este proceso porque el resultado fue bastante mejorable.

**2.2.1.5.- CONCLUSIONES**

Mi conclusión después de analizar las entrevistas con los afectados de nevus y sus familiares más cercanos es que es poco común que una persona con esta condición presente una alteración fisiológica relacionada y que con estos resultados no sé puede categorizar en que tipo sería más común (2/5 entrevistados).

Seguidamente, se observa como las dos niñas afectadas se hacen un seguimiento clínico muy completo. Mientras que las personas mayores de 20 años no realizan ningún seguimiento clínico actual así que si no hay otras complicaciones médicas, al finalizar la adolescencia se suelen dejar las revisiones continuas.

Adicionalmente destaco que muchos de los afectados que se han realizado una cirugía (4/5 entrevistados) es mayoritariamente durante la infancia o la adolescencia que según mi criterio realizar estos tratamientos sobre todo durante la época natal es una respuesta muy acertada sobre todo en los nevus melanocítico gigante al haber posteriormente la posibilidad de complicaciones médicas. En cambio, en los nevus epidérmico y vascular si no hay otras alteraciones o problemas estéticos en sí, no es necesario. Con respecto al láser no es un tratamiento tan común como pensaba y el traumatismo físico y emocional por estos tratamientos es un hecho existente (3/4 entrevistados tratados).

Por otro lado, las dos niñas afectadas que actualmente están cursando primaria, según sus madres no dicen que hayan manifestado algún problema emocional o psicológico pero hay que tener en cuenta que estos conflictos se suelen manifestar en la adolescencia. Así mismo, observo que de las 3 personas mayores de 20 años, las dos que presentan una edad entre 20 y 30 (respectivamente, 27 y 23 años) si confiesan que a partir de esa época han tenido problemas relacionados con la convivencia con otras personas por su condición cutánea y posteriormente, fue a peor cuando empezaron la ESO a causa de que tuvieron que convivir con compañeros nuevos. Por este hecho, el problema puede desarrollarse si no hay una buena asistencia familiar, de profesorado e incluso psicológica a un conflicto grave como el de Anna que presento una anorexia a los



### ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

15 años. Así mismo, también se ha podido comprobar que en el tema de los estudios si puede tener una trascendencia debido a su experiencia con el nevus tanto social como personal (2/3 entrevistados que han acabado sus estudios).

Además, cabe destacar que aunque es un factor evidente, la menor repercusión social en poblaciones más reducidas como son los pueblos pequeños hace de estos ambientes un lugar más cómodo para las personas afectadas que las ciudades a causa de que mayoritariamente los habitantes de allí te suelen conocer.

En síntesis, después de concluir todas estas repercusiones que están presentes en la vida de un afectado y de sus familiares mi respuesta es que si hay una afectación clara en ámbitos como el clínico, escolar, social y emocional o psicológico. Sin embargo, las variables contundentes no dejan de ser las comunes en la trascendencia de una persona: el ambiente con el que crece la persona en sí, la respuesta de su entorno social, su personalidad... Respecto a mi opinión, coincido con la idea que ha aportado Anna en su entrevista de que sería recomendable que un psicólogo vaya a la clase de una persona con esta condición sobre todo para informar y concienciar a los compañeros para poder prevenir futuros problemas en la adolescencia y a lo largo de su vida. En definitiva, la difusión sobre estas patologías se tiene que mejorar rotundamente debido a que es una condición que presentan todas las personas y sobre todo las que están más afectadas tendrían que tener la oportunidad de vivir en un ambiente más reconfortante socialmente.

**2.2.2.- OBJETIVO: investigar cómo ha evolucionado la investigación de los nevus y cuáles son los conocimientos actuales en diferentes disciplinas médicas.**

*\*Véase la información del entrevistado y las entrevistas en el anexo*

### **2.2.2.1- INTRODUCCIÓN**

La investigación de los nevus es uno de los proyectos más presentes debido a que estos son una de las principales circunstancias que tienen que enfrentarse diariamente diferentes especialistas como son principalmente los dermatólogos y los oncólogos.

La investigación tanto de los nevus melanocíticos como no melanocíticos es un hecho. El pronóstico de supervivencia del melanoma ha mejorado gracias al precoz diagnóstico por campañas de difusión del cáncer de piel y cada vez la investigación avanza más. Por otro lado, en los nevus no melanocíticos en concreto, los queratinocíticos, se están descubriendo manifestaciones muy valiosas en el cáncer de no melanoma para el conocimiento de la expresión de los diferentes tejidos en el organismo.

### **2.2.2.2.- METODOLOGÍA**

La metodología que he llevado a cabo para realizar este objetivo de investigación acerca de la evolución de la investigación y los conocimientos actuales sobre estos tumores benignos ha sido básicamente la de contactar con dos oncólogos y dermatólogos para realizarles entrevistas filmadas audiovisualmente, uno relacionado con el nevus melanocítico y el otro con el nevus no melanocítico. De esta manera, además de realizar una recopilación de información con profesionales, se ha podido realizar una comparación entre estas dos grandes clasificaciones de nevus tanto en la investigación como en la consulta médica y por supuesto un análisis de la situación médica en las diferentes especialidades en los dos tipos.

## ***Nevus, mosaicism cutáneo en primera persona***

Adicionalmente, se ha entrevistado a un genetista debido a la realización del estudio genético pero la aportación del cual se explicará en el tercer objetivo.

### **2.2.2.3.- RESULTADOS**

En este apartado explico los resultados agrupándolos según los diferentes especialistas según su disciplina médica y posteriormente conforme las respuestas que he recibido de los diferentes especialistas se harán unas clasificaciones comunes para hacer más asequible la comparación de información para su posterior análisis.

#### **- ONCÓLOGOS:**

- **Nevus no melanocítico: Nevus epidérmico – Dr. Francisco Xavier Real (CNIO y catedrático de biología molecular en la UPF):**

#### **❖ INVESTIGACIÓN:**

- Descubrir algunos de los genes que causan los nevus ha sido de vital importancia para predecir los efectos patológicos que puede tener en las personas con esta condición como el FGFR2.
- Según el tejido difiere en su manifestación.
- Aunque el gen está en una región importante de la proteína se ha demostrado computacionalmente su funcionalidad.



*Fotografía con el Dr. Paco Real a la izquierda*

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

- Se ha observado experimentalmente que el nevus y el cáncer del sistema urinario, por ejemplo; tienen una relación.
- Se ha demostrado con estos estudios que el fenómeno de mosaicismo no es tan infrecuente como pensaba. Es más, todos poseemos distintas poblaciones de células pero diferentemente.

### **❖ VARIANTES EN LA PATOLOGÍA:**

- Cuanto más extenso y sobre todo cuanto más pronto haya tenido lugar el origen del nevus epidérmico más tejidos se verán afectados.
  - Cuanto más extenso y más afectación haya en otros tejidos más difícil es pensar en una terapia genética y más posibilidades hay de tener cáncer.
  - A estos pacientes se les ha de hacer un seguimiento más completo.
- Las personas con nevus epidérmico tienen la mutación somática generalmente en unas células y otras no debido a que es una mutación en el desarrollo embrionario espontánea. Sin embargo, cualquier otra mutación heredada estaría en el 100% de las células del individuo.
- Es muy posible que la manifestación de estos genes este marcada por la epigenética. Este material genético inactivado puede accionar por factores externos como los rayos UVA, fumar...

### **❖ INCÓGNITAS:**

Es un tema con muchos interrogantes tales como si la totalidad de células mutadas están presentes de manera congénita o post-natal; si las células con nevus tienen una ventaja respecto a las sanas...

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

- **Nevus melanocítico: Melanoma – Dra. Eva Muñoz (Vall d’Hebron):**

### ❖ **INVESTIGACIÓN:**

- Se ha avanzado mucho en relación con el melanoma gracias a la investigación de tratamientos tales como la inmunoterapia dirigida haciendo posible supervivientes longevos.
  - Hace 5 años la supervivencia global era de 6 meses sin opciones terapéuticas. Actualmente es de más de 5 años en el 90% de las mujeres y el 74% de los hombres.
- Actualmente se está aprendiendo a cronificar el melanoma.



*Fotografía con la Dra. Eva Muñoz a la derecha*

### ❖ **TRATAMIENTO:**

- El desarrollo de la inmunoterapia y de fármacos anti-diana están siendo revolucionarios para el tratamiento del melanoma.
  - El 10-12% de los pacientes con melanoma rechazan este tipo de tratamientos.
  - Hasta que no se logre entender porque hay paciente que responden y otros que no **la cirugía continuará siendo el tratamiento principal.**

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

- Actualmente el papel de la quimioterapia se intenta evitar todo lo posible pero en ocasiones se utiliza como inductor de respuesta a la inmunoterapia.

### **❖ PREVENCIÓN:**

- La mejor prevención es la fotoprotección y la autoexploración.
- Exponerse al sol en períodos, es decir en invierno no y en verano sí, durante varios años favorecen la aparición de melanoma sobre todo si hay quemaduras.
- En hábitos de vida ha dado resultados.

### **❖ DATOS:**

- La incidencia ha aumentado pero la mortalidad ha disminuido.
  - La incidencia se ha incrementado a causa de que España es un país con mucha exposición solar y la capa de ozono cada vez protege menos.
- Exponerse al sol en períodos durante varios años y sobre todo las quemaduras solares favorecen la aparición del melanoma.
- Pacientes con antecedentes familiares sobre todo directos (melanoma familiar) que hayan padecido un melanoma de primer o segundo grado tienen más posibilidades de padecer la enfermedad (representan el 6,6% de los diagnósticos de melanoma en España).
- El tratamiento de melanoma con mosaicismo es mucho más difícil.

### **❖ INCÓGNITAS:**

Nos queda mucho para saber cuál es la mejor manera de favorecer al paciente y ser capaces de adaptar la situación en relación al melanoma.

**- DERMATOLÓGOS:**

- **Nevus no melanocítico: Nevus epidérmico – Dr. Agustí Toll (Hospital del Mar):**

❖ **INVESTIGACIÓN:**

- Actualmente se lleva a cabo una importante investigación terapéutica dermatológica que se centra en la investigación de tratamientos no agresivos a diferencia de muchos actuales (quemar, bisturí...) como son las dianas terapéuticas directas a la mutación que se utilizan en cáncer de piel.

- En unos años, las lesiones cutáneas benignas podrían tratarse mediante tratamientos sistémicos, es decir, por vía oral; intravenosa o cutáneamente.
- En el estudio que realizó junto al oncólogo Paco Real se concluyó que las mutaciones de lesiones benignas en la piel se podían encontrar en cáncer de vejiga, pudiendo progresar e incluso dar lugar a metástasis, lo que significa que actúan distintamente según el tejido.

- Hay interés en poder diseñar un *screening*<sup>193</sup> para poder predecir la posibilidad de los nevus epidérmicos extensos a tener alteraciones relacionadas.
- El comprender molecularmente los nevus epidérmicos es útil para el estudio del cáncer de piel para establecer las diferencias entre lesiones que no progresan y las que si no las tratas te pueden matar.



*Fotografía con el Dr. Toll a la izquierda*

---

<sup>193</sup> **Screening:** *screening* es una estrategia aplicada para detectar una enfermedad en individuos sin síntomas de tal enfermedad.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

### **❖ PREVENCIÓN**

En relación con la prevención de padecer manifestaciones malignas de estas mutaciones...

- Un estudio genético es necesario para las personas con nevus epidérmicos extensos.
- Un estudio genético para personas con nevus epidérmicos localizados, los cuales representan la gran mayoría, no es necesario ya que están muy limitados y no están presentes en otros tejidos u órganos del afectado a no ser que se realizará un tratamiento genético.

### **❖ EPIDEMIOLOGÍA**

Parece haber una mayor incidencia en mujeres por factores hormonales y también una respuesta un poco mejor a la inmunoterapia.

### **❖ DATOS:**

- Los nevus epidérmicos son alteraciones relativamente frecuentes y es por ello que interesa investigar las mutaciones causantes.
- Una misma mutación puede dar lugar a alteraciones diferentes en el organismo.
- Las mutaciones más prevalentes son: RAS, PIK3CA, FGFR2 y FGFR3; los cuales son de una misma vía compleja y pueden dar lugar a una enfermedad similar.
- Los pacientes con nevus epidérmicos que tienen antecedentes familiares son extraordinarios.



## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

### **❖ INCÓGNITAS**

Hay bastantes factores desconocidos aún como: la relación entre la mutación y su manifestación clínica (algunas expresan más verrugosidad que otras, por ejemplo); el porqué de que unas mutaciones progresan en unos tejidos y en otros no; la correlación de tener una enfermedad en la piel y predecir la respuesta del organismo y el riesgo de tener una descendencia afectada...

- **Nevus melanocítico principalmente y no melanocítico – Dra. Mercè Planaguma (Hospital de Palamós):**

### **❖ FRECUENCIA CLÍNICA**

- Los nevos son un problema frecuente de consulta debido a que actualmente, mucha gente está informada de que los nevos se tienen que revisar o valorar por el riesgo que tienen de malignización.
- En la consulta dermatológica del Hospital de Palamós que engloba una población de 150.000 habitantes del Bajo Ampurdán, hay una incidencia de 10 afectados de melanoma por año y es el estudio histológico el que determinara el tratamiento a seguir.
  - Suelen presentarse *in situ* entonces se procede a hacer una revisión, valoración y extracción del melanoma con un bisturí. Posteriormente, se hace un seguimiento con una placa de tórax<sup>194</sup>, radiografías...
  - Sin embargo, cuando en el sistema de Breslow sale más de 1 mm de profundidad se deriva a la Unidad de Melanoma del Hospital Trueta.
  - La incidencia del melanoma ha aumentado en parte porque la gente los detecta más rápidamente y consulta más; la mortalidad en las mismas cifras.

---

<sup>194</sup> **Placa de tórax:** la radiografía de tórax, comúnmente llamada placa de tórax, es el examen de diagnóstico por rayos X más comúnmente realizado. Una radiografía de tórax genera imágenes del corazón, los pulmones, las vías respiratorias, los vasos sanguíneos y los huesos de la columna y el tórax.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***



*Fotografía con la Dra. Planaguma*

### **❖ EPIDEMIOLOGÍA:**

- Los nevos más conocidos y frecuentes son los melanocíticos a causa que todos con menos o menos cantidad tenemos dentro de un promedio de 10 a 20.
- Hay un porcentaje equilibrado del nevus melanocítico común entre ambos sexos y otros problemas como los lentigos o queratosis seborreicas.

### **❖ DIAGNÓSTICO:**

- El instrumento más utilizado para observar los nevos tanto melanocíticos como no melanocíticos es el dermatoscopio dentro del cual se encuentra el manual y el digital que permite realizar un mapa de la localización y distribución de los nevos: MoleMax y FotoFinder.
- El microscopio confocal, el cual no es muy frecuente en las consultas clínicas a no ser que sean de prestigio, puede ser de gran ayuda cuando se desea observar las estructuras de la piel a nivel molecular.
- Hay muchos diagnósticos que se pueden realizar a simple vista, aunque la dermatoscopia siempre es de ayuda para decidir el tratamiento de una lesión que a simple vista quizás se extirparía.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

### **❖ AVANCES TERAPEUTICOS:**

- El avance quirúrgico más importante es que los márgenes en la extirpación del melanoma se han ajustado mucho y eso ha supuesto una mejoría a nivel estético.
- A nivel de otras patologías como los nevus epidérmicos queratinocíticos y sebáceos se ha introducido la luz pulsada<sup>195</sup> o el láser de CO2.
  - Sin embargo, estos tratamientos no erradican completamente y se han de hacer varias sesiones para mejorar a nivel estético. Así que lo más radical es una cirugía aunque eso supone más cicatrices y deformidades.

### **❖ CÁNCER DE MELANOMA Y CÁNCER DE NO MELANOMA**

Independientemente del tipo de cáncer, las personas con el tipo de piel 1 y 2 (hay 6 tipos) son las que han de tener más cuidado con su piel.

#### **➤ Cáncer de melanoma - Factores de riesgo:**

- Personas con más de 50 nevus melanocíticos.
- Personas con antecedentes familiares directos que hayan padecido un melanoma de 1º o 2º grado.
- Personas con inmunodeficiencia tienen cierto riesgo debido a que el organismo no se defiende como debería.
- Los anticonceptivos y sobre todo durante el embarazo, las hormonas de la melanogénesis pueden cambiar y por consiguiente también los nevus melanocíticos (color, tamaño...).

---

<sup>195</sup> **Luz pulsada:** tratamiento que acaba con las irregularidades o lesiones oscuras de la piel a través de una fuente lumínica de alta intensidad que actúa como bisturí inteligente, disminuyendo el tamaño del poro y la profundidad de las arrugas, así como generando nuevo colágeno y dando lugar a una mejora de la textura cutánea.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

- Personas con nevus atípicos o displásicos.
- Exposición al sol por periodos y las quemaduras agudas sobre todo en etapa infantil y adolescencia.
- **Recomendaciones para evitarlo:**
  - ☑ Evitar la exposición solar en las horas punta de 12:00h a 16:00h.
  - ☑ Exponerse al sol poco tiempo, 2 horas máximo.
  - ☑ Visitar anualmente a un profesional sobre todo según la cantidad de lunares o si se produce cualquier o se presenta una lesión.
  - ☑ Autoexploración y autoconocimiento de la piel.
  - ☑ Protegerse con ropa, por ejemplo: sombreros.

### ➤ **Cáncer de no melanoma cutáneo – Factores de riesgo**

Vivir en un lugar con exposición solar y por consiguiente padecer exposición a lo largo de los años: pescadores, granjeros, deportes al exterior... Personas que han padecido una gran radiación y pueden dar lugar a vasos escamosos, carcinomas basocelulares, lentigos, entre otros.

### ❖ **DATOS:**

- La única malignización que puede tener un nevus melanocítico es el melanoma.
- Actualmente el tratamiento de melanoma es más un proceso estético que de cáncer.
- Hay tantos tipos de nevus como estirpes celular<sup>196</sup>, es decir, tipos de células.

---

<sup>196</sup> **Estirpe celular:** células derivadas de un cultivo primario o una línea celular, que tienen propiedades o marcadores específicos...

#### **2.2.2.4.- ANÁLISIS**

Comparando la investigación entre el cáncer de no melanoma y el melanoma establezco las siguientes diferencias:

- ☞ Investigación: en los nevos epidérmicos descubrir algunos de los genes que los causan ha sido de vital importancia para predecir futuras complicaciones como el cáncer ya que este es benigno en la piel por ejemplo, pero en otros tejidos como el urotelial no y se investiga para tratar de forma no agresiva, es decir, con terapias moleculares estas mutaciones pero se tendrían que hacer más estudios, tanto para las lesiones benignas como el cáncer derivado del nevus epidérmico. En cambio, en el melanoma se sabe con certeza la prevalencia de los genes afectados desde hace tiempo (BRAF, MEK y C-KIT); pudiendo generalizar la terapia dirigida, inmunoterapia o anti-diana, aunque el 10-15% de los pacientes los rechazan; otra divergencia es el hecho que el melanoma siempre se manifiesta como un cáncer en cualquier estructura del organismo.

En segundo lugar, en el melanoma es muy importante el estudio histológico con el índice de Breslow o los niveles de Clark, sistemas para establecer la extensión del melanoma. En cambio, en los nevos no melanocítico hay interés en poder diseñar un *screening* para predecir la posibilidad de alteraciones relacionadas pero que aún no está realizado.

Adicionalmente, en el la investigación del melanoma se está aprendiendo a cronificar la enfermedad. A diferencia del nevus epidérmico, el cual ya lo es de por sí.

- ☞ En las variantes patológicas coinciden ambos que cuanto más extenso y más afectación se presenta más difícil es la terapia génica.
- ☞ La prevención es totalmente diferente: en el melanoma lo mejor es la fotoprotección y la autoexploración, no exponerse al sol en períodos durante varios años... En el cáncer de no melanoma sobre todo en nevos extensos un estudio genético es necesario para la prevención aunque este también es indispensable en melanomas familiares.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

- ☞ La herencia de estas enfermedades es mucho más común en el melanoma (6,6% de los afectados totales en España) que en el cáncer de no melanoma ya que estos son extraordinarios.
- ☞ En el diagnóstico el instrumento más utilizado tanto en los nevos melanocíticos como en los nevos no melanocíticos el instrumento más utilizado es el dermatoscopio.
- ☞ Los avances terapéuticos en el melanoma han sido sin lugar a dudas el avance de los fármacos biológicos y en cirugía el ajuste de los márgenes en la extirpación de este. Por otro lado, en los nevos no melanocíticos se ha introducido la luz pulsada o el láser de CO2.
- ☞ En la epidemiología parece ser que las mujeres tienen más prevalencia a padecer complicaciones tanto en el cáncer de melanoma como de no melanoma por cuestiones hormonales.
- ☞ Las incógnitas más relevantes que se plantea en la investigación del nevus no melanocítico se basa en conocer más la enfermedad en sí: mutación y expresión clínica, predecir la respuesta del organismo, riesgo de tener una descendencia afectada... En cambio, en el melanoma se busca saber la mejor manera para favorecer al paciente y ser capaces de adaptar la situación para su tratamiento.

### **2.2.2.5.- CONCLUSIONES**

Mi conclusión después de analizar las entrevistas con diferentes especialistas de cada tipo de nevus es que realmente la investigación en estas patologías es sumamente vigente en el ámbito de la dermatología y la oncología.

No obstante, aunque los nevos melanocíticos y no melanocíticos estén dentro de un mismo grupo como son los nevos tienen bastantes divergencias en el campo de la investigación. Es decir, es evidente que el estudio del melanoma y de los nevos melanocíticos en sí está más desarrollada que los nevos no melanocíticos y se investiga más debido a que es más común; aunque la investigación de los segundos está yendo actualmente por buen camino. Mientras en la investigación

### ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

de los no melanocíticos están descubriendo recientemente las diferentes manifestaciones que puede presentar la enfermedad y por qué y los genes que la originan; los nevos melanocíticos ya han desarrollado tratamientos efectivos para la mayoría de los afectados de melanoma con los conceptos sobre el origen y el desarrollo bastante claros.

Aunque también son divergentes en la mayoría de factores para la prevención de su malignización, ambos coinciden en que la terapia génica es el mejor tratamiento para evitar la proliferación de la enfermedad aunque en los nevos no melanocíticos como he dicho anteriormente, se ha de investigar más sobre la enfermedad en sí al tiempo que el melanoma ya está empezando a explorar el mejor tratamiento en particular para cada afectado y aprendiendo a modificar el organismo de este.

### **2.2.3.- OBJETIVO: realizar mi propio estudio genético.**

#### **2.2.3.1- INTRODUCCIÓN**

Los nevos, sobre todo congénitos, no son tan sólo alteraciones cutáneas sino también genéticas. En el caso de los nevos epidérmicos sistematizados realizar un estudio genético es de suma importancia para conocer y prevenir las alteraciones que pueden desarrollarse sabiendo de esta manera que clase de seguimiento es el más apropiado para el paciente.

Yo, soy una afectada de nevus epidérmico sistematizado y únicamente me habían informado durante mi transcurso clínico que era una condición cutánea, sin mencionarme su origen genético. Así fue como decidí llevar a cabo uno de los objetivos más fundamentales en la parte práctica de mi trabajo: realizar mi propio estudio genético ¿Cómo? contactando con especialistas que me ayudaran a llevarlo a cabo y no tan sólo para tener más conocimiento sobre mi propia patología sino también para enriquecer mi saber en el campo de la genética y su relación con la dermatología.

### **2.2.3.2.- METODOLOGÍA**

La metodología que he seguido para realizar este objetivo ha sido realizar una biopsia cutánea de piel sana y piel afectada con nevus gracias a mi dermatólogo Dr. Toll del Hospital del Mar. En principio esta piel iba a ser para futuras investigaciones pero quise tomar la iniciativa y le comenté, a mediados de febrero, mis intenciones acerca de realizar estos estudios con ellos para el trabajo. Sin embargo, su respuesta fue que yo no tenía los conocimientos necesarios para estar en un laboratorio tan especializado y tampoco había alguien que me pudiera supervisar.

En consecuencia a esta respuesta no cedi y empecé a buscar personas que me pudiesen ayudar a llevar a cabo mi objetivo. Recerqué por internet y encontré al Dr. Luis Alberto, a finales de abril, coordinador de un grupo de investigación genética en el PRBB donde se dedica a aportar datos desde esta disciplina médica en organizaciones de enfermedades minoritarias como el CIBERER, RECGEN... Le envié un correo electrónico sin embargo, acto seguido decidí llamarlo desde un número de contacto que encontré en su perfil de la UPF<sup>197</sup> y del IMIM. Por consiguiente le expliqué que estaba realizando mi trabajo de investigación sobre los nevus, le informé sobre mi caso, en qué consistía (origen genético y condición en la piel)... Además de que me gustaría mucho poder colaborar en su investigación para poder presenciar en primera persona el trabajo que se realiza en un proyecto que aporta información a enfermedades minoritarias o poder realizar un estudio genético de mi caso. La respuesta del Dr. Luis Pérez fue que su grupo de investigación no investiga mi patología pero que estaba dispuesto a concederme una entrevista como también le había propuesto.

Después de 5 minutos, recibí un correo electrónico del doctor, donde me informaba acerca del Dr. Paco Real coordinador del grupo de carcinogénesis epitelial en el CNIO y catedrático de la UPF también, oncólogo que ya había oído hablar gracias al Dr. Toll puesto que había hecho investigaciones junto a él. Le

---

<sup>197</sup> **UPF:** la Universidad Pompeu Fabra (UPF) es una universidad pública ubicada en Barcelona, Cataluña (España). Académicamente se trata de la única universidad española entre las 200 mejores del mundo según la clasificación académica de universidades del THE (The Times Higher Education World University Rankings), y es una de las siete universidades jóvenes que progresa más rápidamente a nivel mundial. Es la universidad española más eficiente y más productiva según distintos rankings nacionales e internacionales. Ocupa el primer lugar en el ranking nacional de productividad científica desde el año 2009.



## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

envié un e-mail al Dr. Paco Real, explicándole que le escribía gracias al Dr. Luis Alberto y le informé sobre mi patología, el tema de mi trabajo de investigación y mi interés en realizarle un entrevista e incluso una investigación junto a él sobre ello si me pudiera hacer un hueco. La respuesta del doctor fue que estaba dispuesto a ayudarme tanto con la entrevista como con mi proyecto.

Tres días después, el miércoles día 26 de abril, nos reunimos en el PRBB y le realicé la entrevista en la cafetería (véase en el anexo). Al finalizar me pregunto acerca del trabajo de investigación y le expliqué la estructura que quería seguir en la parte teórica como la práctica: entrevistas a especialistas y afectados, difundir la patología, realizar una aportación científica al poder ser en un laboratorio... Me dijo que le acompañará, él conoce al Dr. Luis Alberto y al Dr. Toll a causa de que ha estado muchos años trabajando en el PRBB y en el IMIM. Me llevó al despacho del Dr. Luis Alberto, donde hablamos los tres acerca de realizar un estudio genético y que yo pudiera colaborar en la PCR en el mes de julio. La cuestión es que el laboratorio del Dr. Real se encuentra en Madrid y se lo propusimos al genetista quien estaba de acuerdo mientras el Dr. Paco Real pudiera aportar los reactivos. Posteriormente hablamos acerca de las muestras, a lo que yo respondí que ya me habían hecho dos biopsias de piel sana y piel con nevus. Propusimos hablar con el Dr. Toll de todo esto primero, para proponerle si podría realizar esta idea en su laboratorio del IMIM debido a que ellos sí que investigan con esta patología. Quedamos en que el Dr. Real le escribiría informándole de todo al dermatólogo esa misma noche y que nos adjuntaría en el e-mail también.

Al día siguiente, el Dr. Toll nos respondió diciéndonos que era una buena idea pero que tendría que preguntar a su grupo de investigación la disponibilidad en ese mes. Una semana después, nos informó que no había disponibilidad en su laboratorio.

A continuación, a lo largo de ese par de meses iba escribiéndoles e-mails para que me confirmaran si finalmente iba a realizar la PCR en el laboratorio de genética del PRBB, al no tener una respuesta definitiva iba informándome sobre el Instituto de Oncología Catalán en Gerona, entre otros. Sin embargo, a finales de junio obtuve una respuesta donde finalmente el Dr. Luis Alberto me adjunto el

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

correo electrónico de la Srta. Raquel Flores, técnica de laboratorio que me iba a tutelar los días de la PCR, para poder concertar los días.

Al concluir el procedimiento, el cual fue sumamente enriquecedor al poder realizar en primera persona la práctica sobre la extracción de mi propio ADN con una profesional que me iba explicando en qué consistía cada paso, lo enviamos a Alemania debido a que allí es donde realizan la secuenciación de Sanger<sup>198</sup>, teniendo los resultados en un máximo 48 horas.

Una semana después, el Dr. Luis Alberto me llamó des del PRBB para reunirnos junto con el Dr. Toll y mis padres o uno de ellos. Nos encontramos el día 28 de julio, 10 días después, donde me informaron acerca de los resultados genéticos informándome sobre el gen que tenía mutado, el HRAS<sup>199</sup> y algunas de las alteraciones que podría padecer como es el cáncer principalmente o si tenía descendencia en un futuro que podría haber la posibilidad que también presentará la mutación en las células sexuales y tener hijos con enfermedades como es el síndrome de Costello<sup>200</sup>. Por estos motivos, hablamos que el seguimiento que se me tendría que realizar sería más cuidadoso para prevenir la posible formación de un cáncer y más estudios genéticos para poder hacer una estima sobre la afectación del nevus en mi organismo.

Posteriormente, volví una vez más al laboratorio de genética del PRBB junto con el Dr. Luis Alberto donde después de realizarle la entrevista para el trabajo, me adjunto en un pendrive el Word donde habían las imágenes de los resultados de la Sanger de la piel sana y la piel con nevus con el fin de que yo pudiera analizar la mutación de este gen e hiciera mis propias conclusiones según los cambios que se presentarán. De este modo, cuando realizará este paso podría enviárselo y comprobar si las hipótesis concluidas eran las acertadas.

---

<sup>198</sup> **Secuenciación de Sanger:** método que consiste en la polimerización del ADN y el uso de dideoxinucleótidos que sirven como terminadores de la reacción y detienen la elongación.

<sup>199</sup> **HRAS:** un gen que puede causar cáncer cuando muta (cambia). El gen H-ras elabora la proteína HRAS, la cual participa en las vías de señalización celular, crecimiento celular y apoptosis (muerte celular). Las sustancias que impiden la acción del gen H-ras mutado o sus proteínas en las células cancerosas podrían detener el crecimiento del cáncer.

<sup>200</sup> **Síndrome de Costello:** el Síndrome de Costello (SC) es una enfermedad congénita (que está presente desde el nacimiento) y multisistémica (que afecta a varios aparatos o sistemas del organismo), extremadamente rara, de la que hay descritos en la literatura menos de un centenar de casos, el origen genético parece involucrar una disfunción genético-metabólica.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

Sin embargo, no fue correcto debido a una confusión entre secuencias pensando que la de referencia era la secuencia sana y de nevus debido a que había dos líneas. Deduje entonces en los gráficos de la Sanger donde había el error debido a que se detectaban dos nucleótidos en los respectivos resultados de los fluorocromos. Entonces sí detecte bien donde había el error pero volví a utilizar mal el código genético debido a que confundí a la hora de realizar este proceso la transcripción en lugar de la traducción. Por este motivo volví al laboratorio y allí Raquel me explico que se hacía de esta manera y cómo.

### **2.2.3.3.- PROCEDIMIENTO:**

Los pasos a seguir en este procedimiento los clasifíco en:

1. Purificación del ADN
2. Cuantificación del ADN
3. Procedimiento de la PCR
4. Electroforesis en gel de agarosa
5. Purificación en columna
6. Método de secuenciación Sanger

1) Purificación del ADN en sangre congelada:

#### **➤ Introducción**

Para empezar, debido a que en el mismo laboratorio de la biopsia iban a extraer el ADN de las muestras de piel e interesaba poder observar la extracción del material genético decidimos, la técnica de laboratorio que me tutelaba y yo, llevar a cabo una extracción de sangre total. Utilizamos los pasos a seguir del protocolo de la compañía QIAGEN<sup>201</sup>: ADN purificación de sangre pura. Todas las fotos que

---

<sup>201</sup> **QIAGEN:** proveedor de muestras y tecnologías de ensayo para el diagnóstico molecular, pruebas aplicadas, investigación académica y farmacéutica. La compañía opera más de 35 oficinas en más de 25 países.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

presentan junto al texto son hechas durante los diferentes pasos que se llevaron a cabo.

El protocolo en sí está desarrollado para la purificación de ADN genómico de muestras frescas o congeladas de 300  $\mu$ l, 3 ml o 10 ml. En este caso, se procederá a realizar el procedimiento con 3 ml.



*Fotografía de Gentra Puregene Blood Kit*

**MATERIAL:** Gentra Puregene Blood Kit.

**Antes de comenzar el procedimiento,** la sangre congelada debe dejarse a temperatura ambiente. A continuación se explicarán los pasos a seguir para la extracción del ADN que en sí es muy similar al que se utiliza para la purificación en muestras de piel sólo que en este caso se debe licuar.

### **PROCEDIMIENTO:**

- 1.- Dispensar 9 ml de *RBC Lysis Solution*<sup>202</sup> en 15 ml de un tubo centrífugo.
- 2.- Añadir los 3 ml de la sangre pura y mezclar invirtiendo 10 veces.
- 3.- Incubar durante 5 minutos a temperatura ambiente (15-25°C).



*Fotografía del pellet totalmente disperso*

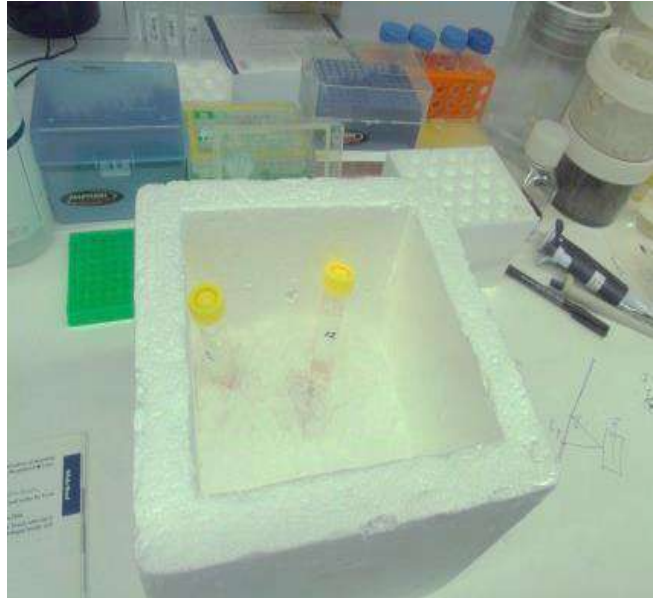
<sup>202</sup> ***RBC Lysis Solution:*** Red Blood Cell (RBC) ha sido diseñado, formulado y probado para asegurar una lisis (disolución) óptima de los glóbulos rojos en suspensiones de células individuales con efectos mínimos sobre leucocitos.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

Invertir al menos una vez durante la incubación.

4.- Centrifugar por 2 min en 2000 x g para obtener el sedimento o pellet<sup>203</sup> de los glóbulos blancos.

5.- Deseche cuidadosamente el sobrenadante<sup>204</sup> pipeteando o vertiendo, dejando aproximadamente 200 µl del líquido residual y el sedimento de glóbulos blancos.



*Fotografía de la muestra incubada en hielo*

6.- Mezclar en vórtice<sup>205</sup> el tubo vigorosamente para resuspender el pellet en el líquido residual debido a que un buen vórtice facilita la lisis celular del paso siguiente y el pellet por consiguiente, debería quedar totalmente disperso.

7.- Añadir 3 ml de *Cell Lysis Solution*<sup>206</sup> y pipetear arriba y abajo para lisisar las células.



*Fotografía del pellet comprimido después de la incubación en hielo*

8.- Paso opcional y que se realizó: Si se requiere ADN libre

de ARN, añadir 15 µl de *RNase A Solution*<sup>207</sup>, y mezclar invirtiendo 25 veces. Incubar por 15 minutos a 37 grados. Posteriormente, incubar por 3 minutos en hielo para enfriar rápidamente la muestra.

<sup>203</sup> **Pellet:** el término pellet (también pelet) es una denominación genérica, utilizada para referirse a pequeñas porciones de material aglomerado o comprimido de diferentes materiales. En los procesos de centrifugado son cada una de las porciones de material sedimentado.

<sup>204</sup> **Sobrenadante:** líquido que queda sobre un sedimento o precipitado, después de producida la sedimentación.

<sup>205</sup> **Vórtice:** un vórtice es un flujo turbulento en rotación espiral con trayectorias de corriente cerradas. Como vórtice puede considerarse cualquier tipo de flujo circular o rotatorio que posee vorticidad.

<sup>206</sup> **Cell Lysis Solution:** las soluciones de lisis celular son soluciones basadas en detergentes, tampones y conjuntos de reactivos que han sido optimizados para aplicaciones de lisis de células particulares.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

9.- Añadir 1 ml de *Protein Precipitation Solution*<sup>208</sup> y mezclar en vórtice vigorosamente por 20 segundos en alta velocidad.



*Fotografía de un agitador vórtice*

10.- Centrifugar por 5 minutos en 2000 x g. Las proteínas precipitadas deben formar un comprimido, marrón oscuro pellet. No obstante, si es el resultado no es así, debe procederse a incubar la muestra en hielo por 5 minutos y repetir la centrifugación, pero en este caso no fue así.

11.- Pipetear 3 ml de isopropanol<sup>209</sup> en un tubo limpio de 15 ml y añadir el sobrenadante del paso anterior vertiéndolo cuidadosamente. Se debe asegurar que la proteína pellet no se disuelva mientras se vierte el sobrenadante.



*Fotografía del ADN visible en hilos*

12.- Mezclar invirtiendo suavemente 50 veces hasta que el ADN sea visible como hilos o un grupo.

13.- Centrifugar por 3 min en 2000 x g. El ADN podría ser visible como un pellet blanco y pequeño.

---

<sup>207</sup> ***RNase A Solution:*** la RNasa A es una endoribonucleasa (enzima de restricción: es aquella que puede reconocer una secuencia característica de nucleótidos dentro de una molécula) que hidroliza específicamente ARN 3' de residuos de pirimidina (citosina, timina y uracilo) y escinde (separa) el enlace fosfodiéster al nucleótido adyacente. La RNasa A se utiliza para eliminar el ARN durante los procedimientos para el aislamiento del plásmido y del ADN genómico.

<sup>208</sup> ***Protein Precipitation Solution:*** la precipitación de proteínas es ampliamente utilizada en el procesamiento de productos biológicos con el fin de concentrar las proteínas y purificarlas de diversos contaminantes.

<sup>209</sup> ***Isopropanol:*** el isopropanol, también llamado alcohol isopropílico, 2-propanol, propan-2-ol, es un alcohol incoloro, inflamable, con un fuerte olor y muy miscible con el agua.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

14.- Descartar cuidadosamente el sobrenadante, y escurrir el tubo invirtiendo en una pieza limpia con papel absorbente, teniendo cuidado de que el pellet permanezca en el tubo.

15.- Añadir 3 ml de etanol<sup>210</sup> en 70% e invertir varias veces para lavar el pellet de ADN.

16.- Centrifugar por 1 minuto en 2000 x g.

17.- Descartar cuidadosamente el sobrenadante. Escurrir el tubo en una pieza limpia con papel absorbente, teniendo cuidado de que el pellet permanezca en el tubo. Dejar que el aire seque el pellet de 5 a 10 min.

18.- Añadir 300 µl de *DNA Hydration Solution*<sup>211</sup> y mezclar en vórtice por 5 segundos con una velocidad media para mezclar.

19.- Incubar a 65°C por 1 hora para disolver el ADN.

20.- Incubar a temperatura ambiente durante la noche con agitación suave. Asegurándose de que la tapa del tubo esté bien cerrada para evitar fugas. Las muestras se pueden centrifugar brevemente y transferir posteriormente en un tubo de almacenamiento.



*Fotografía del pipeteo del ADN con DNA Hydration Solution*

---

<sup>210</sup> **Etanol:** el compuesto químico etanol, conocido como alcohol etílico, es un alcohol que se presenta en condiciones normales de presión y temperatura como un líquido incoloro e inflamable con un punto de ebullición de 78,4 °C.

<sup>211</sup> **DNA Hydration Solution:** la hidratación de los ácidos nucleicos controla su estructura y función. El cambio en la energía libre del agua circundante ayuda a la conversión del ADN monocatenario en ADN bicatenario.

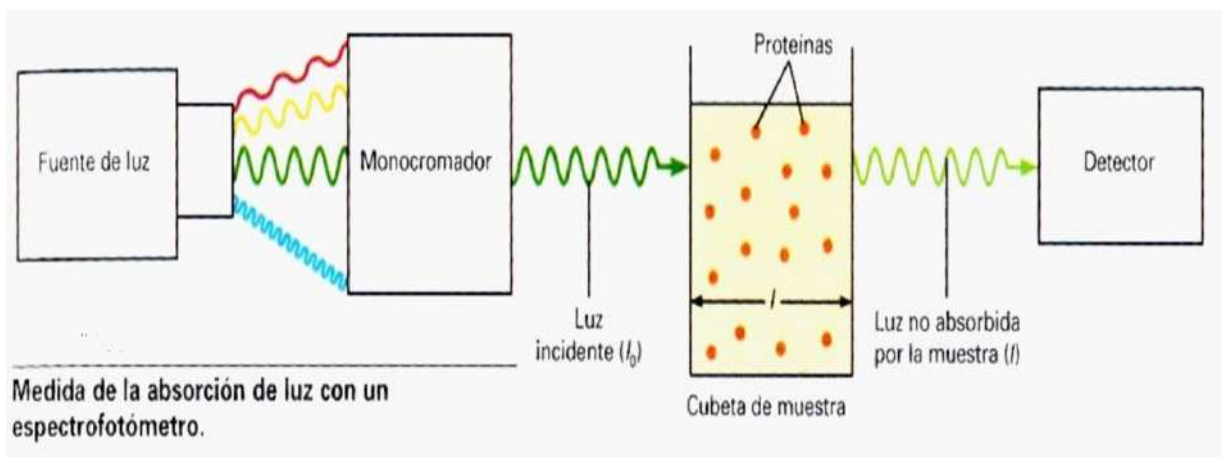
## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

### **2) Cuantificación del ADN**

Este procedimiento se realizó en el laboratorio del Hospital del Mar por lo tanto vimos innecesario volver a repetirlo. Sin embargo explicaré la práctica que se ha de realizar para llevar a cabo la cuantificación del ADN:

Existen diferentes técnicas para realizar este procedimiento pero el método de análisis óptico más utilizado hoy en día es la **espectrofotometría**. Este método es utilizado para identificar compuestos por su espectro de absorción<sup>212</sup> y conocer la concentración de un material o sustancia; así como los ácidos nucleicos, proteínas y enzimas. En el caso para realizar la PCR la espectrofotometría UV/Visible nos permite confirmar que se cuenta con la cantidad suficiente de ácidos nucleicos (ADN/ARN) de calidad datos que también son muy útiles para posteriores PCR como la cuantitativa en tiempo real (QRTPCR).

**¿Cómo funciona?** El espectrofotómetro, en general, consta de dos dispositivos; un espectrómetro y un fotómetro. Un espectrómetro es un dispositivo que produce, dispersa y mide la luz. Un fotómetro tiene un detector fotoeléctrico que mide la intensidad de la luz.



*Esquema de la cuantificación del ADN mediante espectrofotometría*

<sup>212</sup> **Espectro de absorción:** el gráfico de la cantidad de radiación absorbida respecto a la longitud de onda para un compuesto particular se conoce como espectro de absorción.



## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

- **Espectrómetro:** produce un rango deseado de longitud de onda de luz. Primero un colimador (lente) transmite un haz recto de luz (fotones) que pasa a través de un monocromador (prisma) para dividirlo en varias componentes de longitudes de onda (espectro).



*Fotografía de un espectrómetro*

Entonces un selector de longitud de onda (ranura) transmite sólo las longitudes de onda deseadas.

- **Fotómetro:** después de que el rango deseado de longitud de onda de luz pasa a través de la solución muestra en la cubeta, el fotómetro detecta la cantidad de fotones que se absorbe y luego envía una señal a un galvanómetro o una pantalla digital.



*Fotografía de un fotómetro*

Sin embargo, un nuevo método el cual es resultado de esta metodología tradicional es el **NanoDrop** que es la versión más innovadora utilizada en muchos laboratorios de la espectrofotometría. Su mejora consiste en que permite a los científicos cuantificar rápida y fácilmente y evaluar la pureza de muestras tales como proteínas y ácidos nucleicos.



*Fotografía de un NanoDrop*

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

Estos son los resultados de la cuantificación de las muestras de piel sana y de piel con nevus:

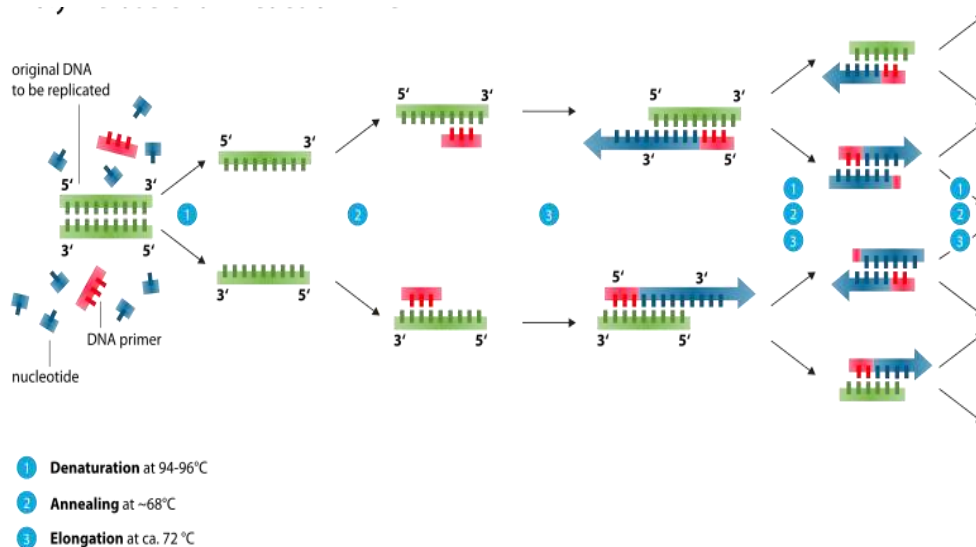
TIPO MUESTRA		ng/ $\mu$ l	260/280	260/230
BIOPSIA / OCT	Nevus epidérmico	401.95	1.98	2.35
BIOPSIA / OCT	Piel sana	64.5	1.95	2.05

*Tabla que representa los resultados de la cuantificación de las muestras de piel sana y de piel con nevus*

### **3) Procedimiento de la PCR – Duración 2h y media**

En este apartado antes de explicar el procedimiento que se llevó a cabo en el laboratorio explicaré los principales conceptos de la PCR para que se pueda comprender posteriormente la práctica que realicé:

- **¿Qué es la PCR?** La reacción en cadena polimerasa (PCR) es una técnica de laboratorio común utilizada para hacer muchas copias (millones o miles de millones) de una región particular de ADN que le interese al experimentador.



*Esquema del mecanismo de la PCR*

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

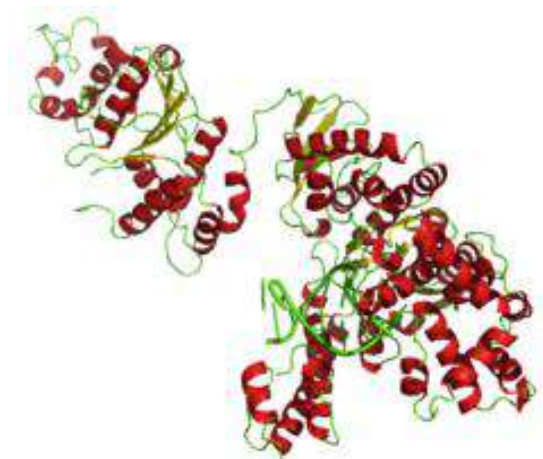
Por lo general, el objetivo de la PCR es producir suficiente ADN de la región para que pueda analizarse. Por ejemplo, el ADN amplificado por PCR se puede secuenciar, visualizar por electroforesis en gel...

La PCR se utiliza en muchas áreas de la biología y la medicina, como la investigación en biología molecular, el diagnóstico médico e incluso algunas ramas de la ecología.

- **La Taq polimerasa**

Al igual que la replicación de ADN en un organismo, la PCR requiere de una enzima ADN polimerasa que produzca nuevas cadenas de ADN mediante el uso de las cadenas existentes como molde. La ADN polimerasa que normalmente se utiliza en la PCR se llama *Taq polimerasa*, por la bacteria tolerante al calor de la que se aisló (*Thermus aquaticus*).

*T. aquaticus* vive en aguas termales y fuentes hidrotermales. Su ADN polimerasa es muy termoestable y su mayor actividad se presenta cerca de los 70°C (temperatura a la que la ADN polimerasa del ser humano no funcionaría). La Taq polimerasa es ideal para la PCR gracias a esta estabilidad térmica. Como se explicará a continuación, la PCR utiliza altas temperaturas repetidamente para desnaturalizar el molde de ADN o separar sus cadenas.



*Imagen del ADN polimerasa unido a un octámero de ADN*

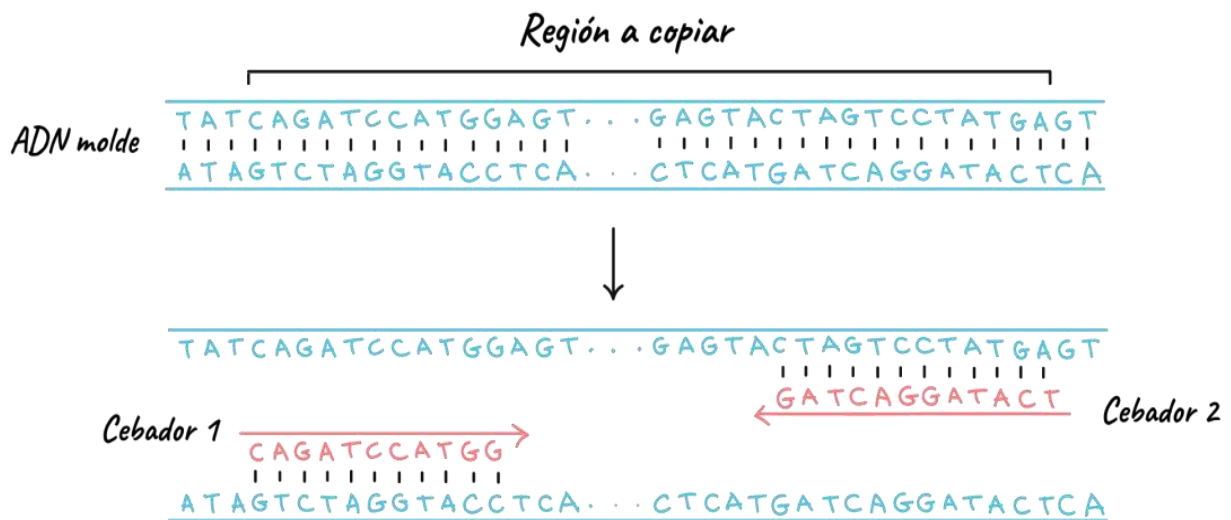
- **Cebadores para PCR**

Al igual que otras ADN polimerasas, la Taq polimerasa solo puede hacer ADN si hay un cebador, una corta secuencia de nucleótidos que proporciona un punto de partida para la síntesis de ADN. En una reacción de PCR, la región de ADN que

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

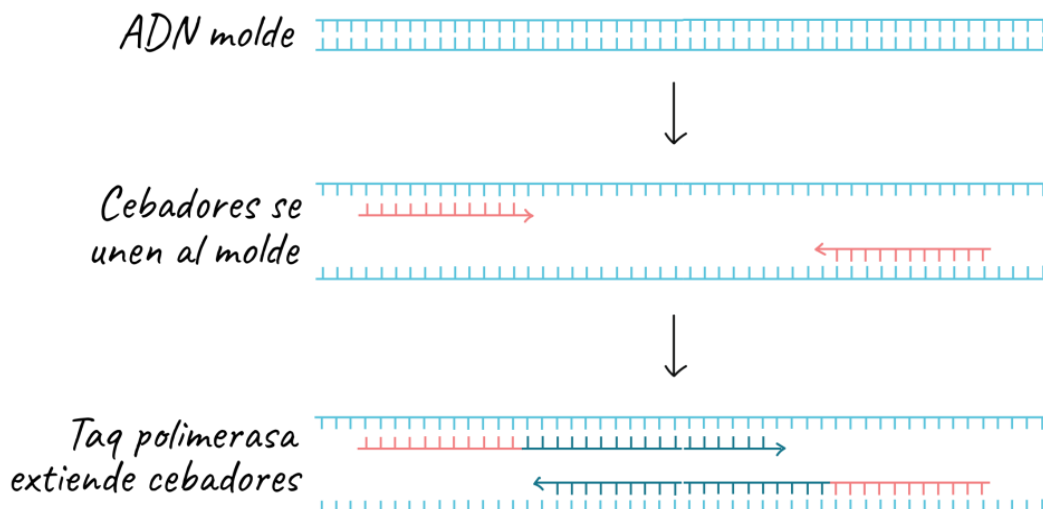
será copiada, o amplificada, se determina por los cebadores que el o la investigadora elija.

Los cebadores para PCR son pedazos cortos de ADN de cadena sencilla, generalmente de unos 20 nucleótidos de longitud. En cada reacción de PCR se utilizan dos cebadores que están diseñados para flanquear la región blanco (la región que debe ser copiada). Es decir, les agregan secuencias que harán que se unan a cadenas opuestas del molde de ADN solo en los extremos de la región a copiar. Los cebadores se unen al molde mediante complementariedad de bases.



*Esquema que muestra el mecanismo de los cebadores*

Cuando los cebadores se unen al molde, la polimerasa los extiende y la región que se encuentra entre ellos se copia.



*Diagrama que muestra con más detalle el ADN y la direccionalidad del cebador*

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

- **Los pasos de la PCR:** los ingredientes clave para una reacción de PCR son Taq polimerasa, cebadores, ADN molde y nucleótidos. Estos se colocan en un tubo, junto con los cofactores<sup>213</sup> que necesite la enzima y se someten a ciclos repetidos de calentamiento y enfriamiento que permiten la síntesis del ADN.

Los pasos básicos son:

1. **Desnaturalización (96°C):**

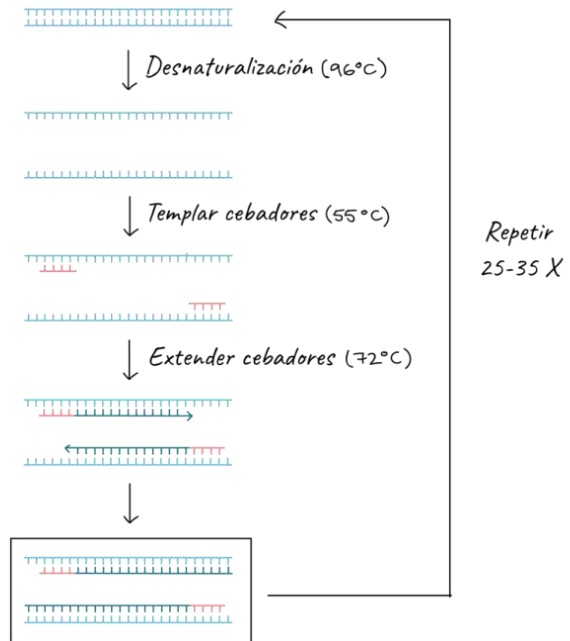
la reacción se calienta bastante para separar, o desnaturalizar, las cadenas de ADN. Esto proporciona los moldes de cadena sencilla para el siguiente paso.

2. **Templado (55 - 65°C):**

la reacción se enfría para que los cebadores puedan unirse a sus secuencias complementarias en el molde de ADN de cadena sencilla.

3. **Extensión (72°C):** la temperatura de la reacción se eleva para que la Taq polimerasa extienda los cebadores y sintetice así nuevas cadenas de ADN.

Este ciclo se repite 25 - 35 veces en una reacción de PCR típica, que generalmente tarda 2-4 horas, según la longitud de la región de ADN que se copia. Si la reacción es eficiente (funciona bien), puede producir miles de millones de copias a partir de una o unas cuantas copias de la región blanco.

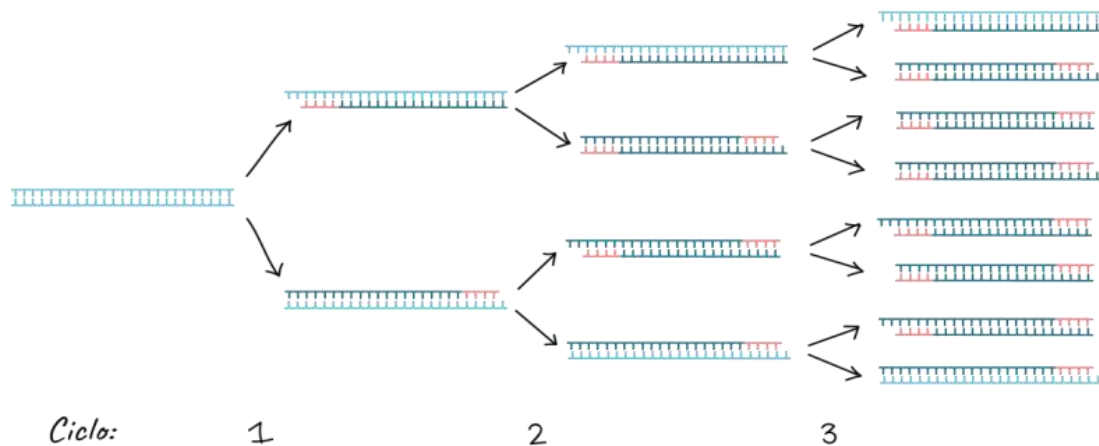


*Resultado después de un ciclo  
# de moléculas de ADN duplicado*

*Representación de los pasos de la PCR*

<sup>213</sup> **Cofactor:** elemento que junto con otros causa o produce alguna cosa.

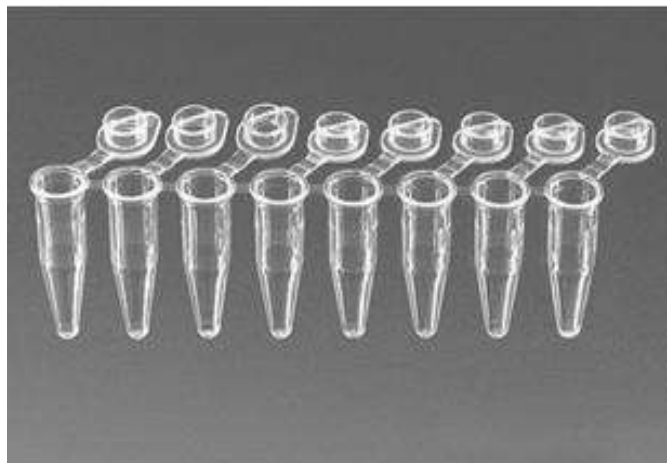
## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***



*Diagrama del crecimiento exponencial de las muestras de ADN en la PCR*

Eso es porque no solo se usa el ADN original como molde en cada ciclo. En realidad, el nuevo ADN que se produce en una ronda puede servir como molde en la siguiente ronda de síntesis de ADN. Hay muchas copias de los cebadores y muchas moléculas de Taq polimerasa flotando en la reacción, por lo que el número de moléculas de ADN casi puede duplicarse en cada ciclo. La siguiente imagen muestra este patrón de crecimiento exponencial.

**MATERIAL:** 2 strip de 8 tubos, micropipeta con punta sin filtro y con filtro, guantes de látex, el ADN de los respectivos genes de exón 1 y 2 y los reactivos (mencionados estos dos últimos en la tabla anterior), microcentrífuga rotor, termociclador y agitador vórtex para PCR.



### ➤ **Antes de empezar la PCR**

Hay que tener en cuenta que la enzima Taq polimerasa se ha de mantener en hielo durante el proceso.

*Fotografía de un strip de 8 tubos*

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

### ➤ **Introducción**

Se han de hacer 6 PCR debido a que se va a realizar el estudio de 3 genes candidatos (HRAS, NRAS y KRAS) los cuales cada uno de ellos posee 2 exones. Estos son los genes candidatos para estudiar mi nevus y son con los que se han diseñado los primers o cebadores, las condiciones de los cuales nos la han facilitado des del CNIO.

En este caso la temperatura para los reactivos es la misma así que no sé tiene que utilizar diferente maquinaria. A continuación se presentan las diferentes condiciones de los reactivos según el perspectiva exón de los tres genes:

	<b>PRIMERS</b>		<b>PRIMERS</b>		<b>PRIMERS</b>
<b>REACTIVOS</b>	HRAS – Ex 2 KRAS – Ex 1 KRAS – Ex 2	<b>REACTIVOS</b>	NRAS – Ex 1 NRAS – Ex 2	<b>REACTIVOS</b>	HRAS – Ex 1
1.5 <u>Butter</u>	x3 = 4.5	1.5 <u>Butter</u>	x3 = 4.5	1.5 <u>Butter</u>	4.5
0.45 MgCl <sub>2</sub>	x3 = 1.35	0.45 MgCl <sub>2</sub>	x3 = 1.35	0.45 MgCl <sub>2</sub>	1.35
2 <u>NTPs</u>	x3 = 6	2 <u>NTPs</u>	x3 = 6	2 <u>NTPs</u>	6
0.75 F	x3 = 2.25	0.45 F	x3 = 1.35	0.9 F	2.7
0.75 R	x3 = 2.25	0.45 R	x3 = 1.35	0.9 R	2.7
0.75 DMSO	x3 = 2.25	0.75 DMSO	x3 = 2.25	0.75 DMSO	2.25
0.1 <u>Tag</u>	x3 = 0.3	0.1 <u>Tag</u>	x3 = 0.3	0.1 <u>Tag</u>	0.3
7.7 H <sub>2</sub> O	x3 = 23.1	1 DNA	x3 = 3	7.4 H <sub>2</sub> O	22.2
VOLUMEN FINAL:15 µl	42/ 3= 14	8.3 H <sub>2</sub> O	x3 = 24.9	1 DNA	42/3 = 14+1
		VOLUMEN FINAL= 15 µl	14 +1	VOLUMEN FINAL= 15	

Tabla que representa las diferentes condiciones de los reactivos según el perspectiva exón de los tres genes

Se observa que se ha multiplicado cada condición por tres debido a que se presentan tres muestras: el control negativo para validar que el ensayo de laboratorio es correcto, la piel sana y la piel con nevus.

Como he mencionado anteriormente se han diseñado diferentes primers<sup>214</sup>, diferentes cebadores para seleccionar la región de ADN molde que nos interesa y amplificarla muchas veces para enviar a secuenciar y observar si hay algún cambio en esta ¿Las condiciones de los primers siempre son las mismas? Las condiciones cambian según las características del primer para hacerlo más

<sup>214</sup> **Primer:** un partidador, cebador, iniciador o primer es una cadena de ácido nucleico o de una molécula relacionada que sirve como punto de partida para la replicación del ADN.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

específico. Luego se puede jugar con la temperatura o la concentración del cloruro de magnesio que es un buffer<sup>215</sup> o tampón de la Taq-Polimerasa<sup>216</sup>.

A continuación de haber comprobado que las condiciones y la temperatura sean las correctas, se realizan las mix con mi ADN para ponerlas en el termociclador<sup>217</sup>.

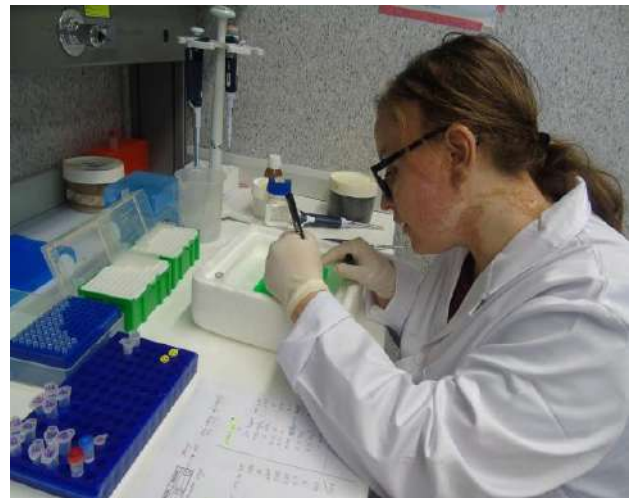
En la PCR se ha de utilizar 100 ng/μl. En las dos muestras se ha de utilizar la misma cantidad de ADN.

TIPO MUESTRA		ng/ μl	260/280	260/230
BIOPSIA / OCT	Nevus epidérmico	401.95	1.98	2.35
BIOPSIA / OCT	Piel sana	64.5	1.95	2.05

*Tabla con las cantidades que se han hecho servir de las muestras de nevus epidérmico y piel sana*

### **PROCEDIMIENTO:**

- 1.- Alicuotar<sup>218</sup> el ADN en los strips correctamente etiquetados.
- 2.- Proceder a pipetear el ADN de la piel sana y abocar en el tubo correspondiente de los strip que están marcados con este nombre. Al ser el



*Fotografía mientras etiquetaba los strips*

<sup>215</sup> **Buffer:** solución que contiene un ácido débil y una base conjugada, o una base débil y un ácido conjugado. Es utilizada para estabilizar el pH de un líquido tras la dilución.

<sup>216</sup> **Taq-Polimerasa:** es un tipo de ADN polimerasa termoestable, nombrada de esta forma debido a que es producida por la bacteria *Thermus aquaticus* (T-aq) y a partir de la cual fue aislada en el año 1968 por Thomas D. Brock.

<sup>217</sup> **Termociclador:** también conocido como máquina de PCR o reciclador térmico de PCR es un aparato usado en Biología Molecular que permite realizar los ciclos de temperaturas necesarios para una reacción en cadena de la polimerasa de amplificación de ADN o para reacciones de secuencia con el método de Sanger.

<sup>218</sup> **Alícuota:** la alícuota es una parte que se toma de un volumen (alícuota líquida) o de una masa (alícuota sólida) iniciales, para ser usada en una prueba de laboratorio, cuyas propiedades físicas y químicas, así como su composición, representan las de la sustancia original.

Normalmente las alícuotas son el resultado de repartir un volumen inicial en varias partes iguales. Se suele medir en mililitros (mL) o gramos (g).

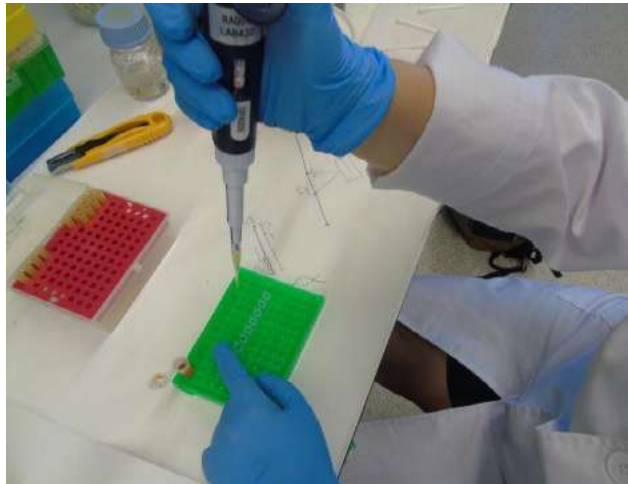


## ***Nevus, mosaicism cutáneo en primera persona***

mismo ADN no es necesario cambiar la punta de la micropipeta. Finalmente se cierran los tubos para evitar contaminación.

3.- Pipetear el ADN de la piel con nevus y abocar en los tubos de los strip correspondientes.

Estos controles son negativos y tienen que estar limpios al no tener que amplificar nada. Se comprueba a simple vista por debajo de la punta de los strip que se ha puesto vertido el ADN correctamente.



*Fotografía mientras abocaba en los tubos de los strip el ADN de la piel con nevus*

4.- Preparar las mix que en este caso son de 15  $\mu$ l en 6 tubos de 1.5  $\mu$ l y proceder a hacer las mix con la respectiva cantidad de los reactivos.

La mix es la mezcla de todos los reactivos que se necesitan para hacer la PCR en los respectivos tubos según el exón del gen que se corresponde. Estos reactivos cuando se pipetea hay que tener en cuenta que se tiene que multiplicar la cantidad por tres por las muestras mencionadas anteriormente: control negativo, piel sana y piel con nevus. En este caso se sigue un orden de más grande a más pequeño. Hay que tener en cuenta que en este paso si se requiere cada vez que se cambie de ADN sustituir la punta de la pipeta la cual debe ser con filtro.



*Fotografía mientras preparaba las mix*

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***



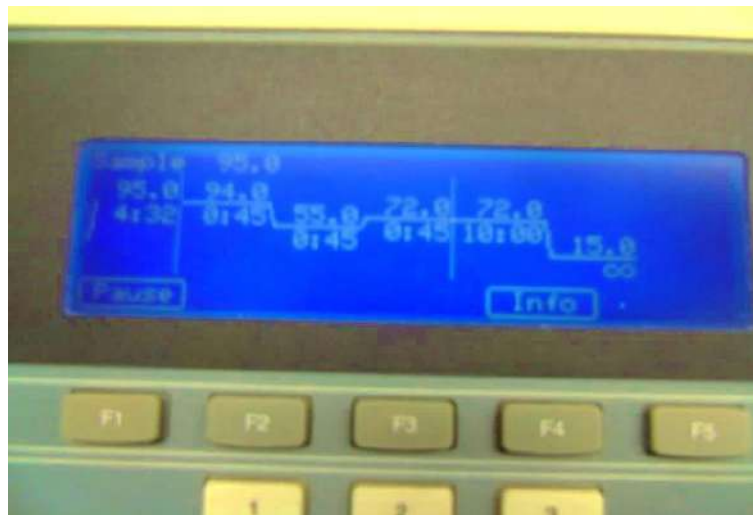
*Fotografía mientras se realizaba el vortex a la izquierda y el spin a la derecha*

5.- Proceder a hacer un *vortex* para mezclar y un *spin* con una microcentrifuga rotor. Finalmente se dejan en hielo hasta que se reparta posteriormente las mix.

El volumen final de la PCR es 15  $\mu$ l. Al poner un 1  $\mu$ l de ADN se repartirán 14  $\mu$ l.

6.- Poner la mix en el respectivo strip con su respectivo exón posteriormente abocar la mix en los dos strips que se encuentran a continuación de piel sana y piel nevus de la misma fila.

7.- Preparar el termociclador con el ADN alicuotado con sus respectivas mix preparadas con sus respectivas condiciones y de manera que se repitan 35 ciclos.



*Fotografía de la preparación del termociclador para la realización de la PCR*

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

<b>TEMPERATURA</b>	<b>TIEMPO</b>	
95°C – Desnaturalización del ADN	5 minutos	→ 1 ciclo
94°C – Extensión del ADN	45 segundos	} x35 ciclos para generar + copias.
55°C – Temperatura primer	45 segundos – Dependerá del tamaño que se quiere amplificar	
72°C	45 segundos	
72°C – Extensión final	10 minutos	→ 1 ciclo
15°C	∞	→ 1 ciclo

*Condiciones del termociclador para la realización de la PCR*

7. Proceder a poner el ADN molde en el termociclador y cuando se caliente a 95°C se ponen las muestras.

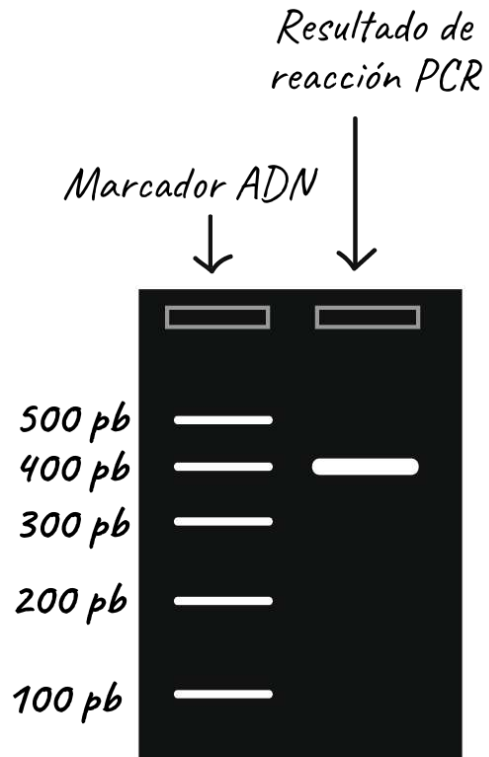
### **4) Electroforesis en gel de agarosa**

En este apartado antes de explicar el procedimiento que se llevó a cabo en el laboratorio explicaré los principales conceptos de esta técnica de laboratorio:

- **¿Qué es la electroforesis en gel?** La electroforesis en gel se utiliza para visualizar los resultados de una reacción de PCR.
- **¿Cómo funciona?** La electroforesis en gel es una técnica en la que una corriente eléctrica impulsa fragmentos de ADN a través de una matriz de gel y los fragmentos de ADN se separan según su tamaño.

Los fragmentos de ADN de la misma longitud forman una "banda" en el gel que se puede identificar a simple vista si el gel se tiñe con un pigmento que se une al ADN. Por ejemplo, una reacción de PCR que produce un fragmento de 400 pares de bases (pb) se vería así en un gel:

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***



*Imagen que muestra como los fragmentos de ADN forman "bandas" en el gel de agarosa*

Una banda de ADN contiene muchas, muchas copias de la región blanco de ADN, no solo una o unas cuantas copias. Dado que el ADN es microscópico, deben existir muchas copias de este para poder verlo a simple vista. Esto es una parte importante de por qué la PCR es una herramienta importante: produce suficientes copias de una secuencia de ADN para poder ver o manipular esa región de ADN.

**MATERIAL:** Agarosa en polvo, 100 ml de tampón o buffer TBE<sup>219</sup>, bromuro de etidio<sup>220</sup>, balanza, matraz de Erlenmeyer, equipo de electroforesis horizontal, peines para sistema de electroforesis, fuente de corriente continua, micropipetas automáticas con puntas, microondas o placa de calentamiento, baño de agua o bloque de calefacción, guantes anticolor, lentes protectoras y

<sup>219</sup> **Buffer TBE:** disolución tampón formada por Tris (regulación del pH), borato (ajustar al pH deseado y mantenerlo) y EDTA (evita que las nucleasas presentes degraden los ácidos nucleicos de la muestra), de uso frecuente en electroforesis, en especial en gel de agarosa para separar ácidos nucleicos.

<sup>220</sup> **Bromuro de etidio:** es un agente intercalante usado comúnmente como aclarador de ácidos nucleicos en laboratorios de biología molecular para procesos como la electroforesis en gel de agarosa. Cuando se expone esta sustancia a luz ultravioleta, emite una luz roja-anaranjada, que se intensifica unas 20 veces después de haberse unido a una cadena de ADN.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

guantes de laboratorio desechables y sistema de visualización (transiluminador de luz blanca).

### **PROCEDIMIENTO:**

1.- Preparar la cubeta con los dos peines que son para cargar la muestra de la PCR y visualizar si esta ha salido bien.



*Fotografía de la cubeta con los peines que utilicé para cargar la muestra de la PCR*

2.- Preparar el gel al 1.3%, es decir, se pesan 1.3 gramos en 100 ml de tampón TBE al 1%

3.- Coger una probeta de 100 ml y abocar 100 ml de tampón TBE al 1%, mezclar con la agarosa en un matraz de Erlenmeyer y poner en el microondas durante un minuto para que se disuelva el polvo y forme una gelatina.



*Fotografía mientras abocaba en una probeta de 100 ml, 100 ml de tampón TBE al 1%*

4.- Posteriormente poner una gota de bromuro de etidio y mezclar, este agente químico nos permitirá la posterior visualización de la PCR.

5.- Poner en gel una cantidad pequeña de la muestra para comprobar que ha salido bien la PCR debido a que después hay que secuenciarla y la que se vierte ahí no se puede. En esta ocasión los guantes han de ser de nitrilo azul y no de látex para protegernos del bromuro de etidio y las puntas de la pipeta sin

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

filtro. Coger una cantidad de 5 µl de buffer y se descarga en los pocillos o ranuras donde se ha puesto el reactivo, se cargan las muestras directamente.

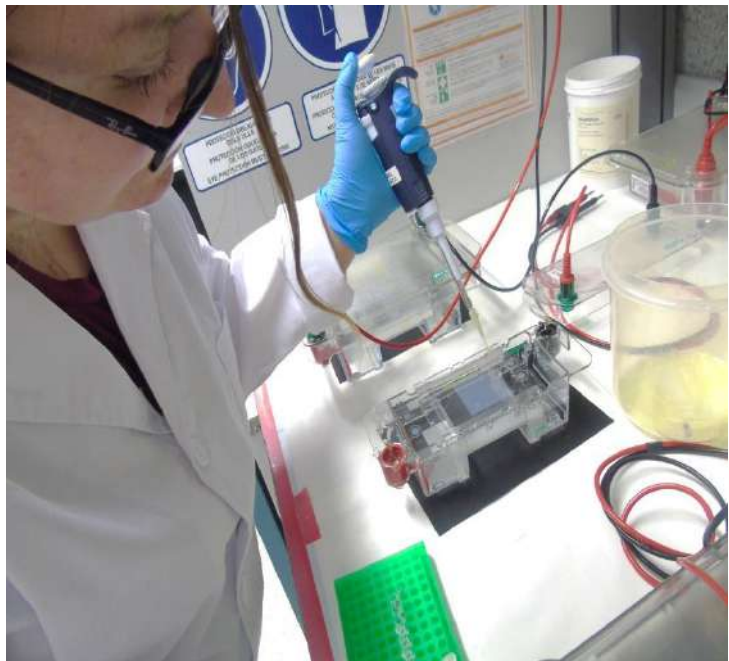
6.- Abocar la mezcla del buffer y copias del ADN en el gel de agarosa ubicada en la cubeta de electroforesis horizontal.



*Fotografía mientras descargaba el buffer en uno de los pocillos donde se había puesto el reactivo*

La electroforesis consiste en una separación del buffer y el ADN a causa de que en la cubeta por la presencia de electricidad se presentan dos polos, el positivo y el negativo. El ADN se dirigirá al polo positivo al tener una carga eléctrica negativa y el buffer al contrario.

7.- Mirar las bandas de los resultados de la PCR mediante una fuente de luz ultravioleta que gracias al bromuro de etidio que se ha



*Fotografía mientras abocaba el buffer y las copias de ADN en el gel de agarosa ubicada en la cubeta de electroforesis horizontal*

añadido anteriormente se observa la altura en que han corrido las bandas de ADN y de manera que se comprueba que ha salido bien en este caso.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

La velocidad de migración de las moléculas de ADN en el gel es inversamente proporcional a su tamaño. En este caso se pudo presenciar e imprimir una imagen del gel.



*Fotografía de la imagen impresa de las bandas con los resultados de la reacción de la PCR donde se señala posteriormente la respectiva muestra de que provienen*



*Fotografía del transiluminador de luz blanca donde se pudo visualizar las bandas de los resultados de la PCR en el gel de agarosa*

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

### **5) Extracción del ADN en gel de agarosa – Purificación en columna**

Existen muchos métodos de purificación pero en este caso se ha utilizado el método de la purificación de banda por medio del gel de agarosa ¿Por qué se ha utilizado esta técnica? Porque dos de los reactivos que se han utilizado no son lo suficientemente específicos y por ello si se enviará a secuenciar así, los resultados serían de un individuo no afectado y en este caso, interesa saber la afectación del nevus. Una opción sería diseñar unos reactivos más específicos no obstante esto conllevaría tiempo, por ello se ha optado por cortar banda que es un método que se ha hecho en el mismo laboratorio donde se ha realizado todo el procedimiento explicado. Este método se lleva a cabo posteriormente de la electroforesis.

**MATERIAL:** QIAquick Gel Extraction Kit: Etanol (96-100%), Buffer QG<sup>221</sup>, Buffer PE<sup>222</sup>, Buffer EB<sup>223</sup>, isopropanol (100%), bloque de calefacción o baño de agua a 50%, microcentrífuga y acetato de sodio<sup>224</sup> 3M (pH 5.0).

#### **PROCEDIMIENTO:**

- 1.- Extraer el fragmento de ADN del gel de agarosa con un bisturí.
- 2.- Pesar el trozo extraído en un tubo incoloro de Matrix. Añadir 3 volúmenes de Buffer QG a 1 volumen de gel (100 mg – 100 µl), por ejemplo: añadir 300 µl de Buffer QG a cada 100 mg de gel.

Dato: La máxima cantidad de gel que se puede utilizar por QIAquick es de 400 mg, para geles de >400 mg se utiliza más de un QIAquick.

---

<sup>221</sup> **Buffer QG:** el tampón QG es un tampón de solubilización y unión (con indicador de pH), para uso en procedimientos de limpieza de ADN.

<sup>222</sup> **Buffer PE:** el tampón PE es un tampón de lavado para uso en procedimientos de limpieza de ADN. Se suministra como concentrado 5x de 100 ml, proporcionando un volumen final de 500 ml de tampón.

<sup>223</sup> **Buffer EB:** el tampón EB es un tampón de elución utilizado en la QIAquick PCR, Extracción de Gel, Kits de Eliminación de Nucleótidos, MinElute Kits para limpieza de ADN y los QIAprep Miniprep Kits para la purificación de plásmidos a pequeña escala.

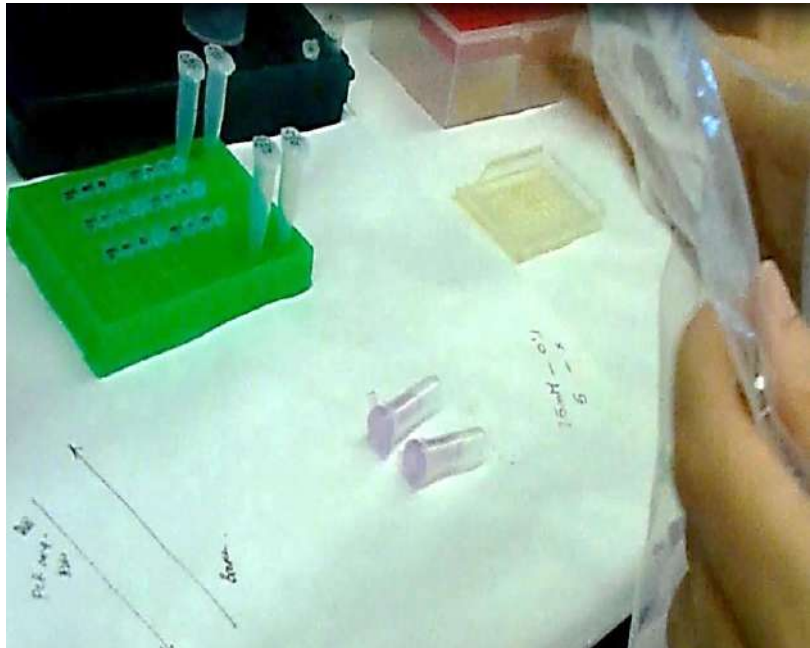
<sup>224</sup> **Acetato de sodio:** el acetato de sodio es la sal de sodio del ácido acético. Es un producto químico económico producido en cantidades industriales para una amplia gama de usos.



## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

3.- Disolver el gel de agarosa en un baño de agua a 50°C durante 10 minutos o hasta que el gel se haya disuelto completamente. Se puede ayudar a disolver con un vortex cada 2 o 3 minutos.

4.- Comprobar que el color de la mezcla es amarillo, similar al color del Buffer QG sin agarosa disuelta. Si el color es naranja o violeta añadir 10 µl de acetato de sodio 3M (pH 5.0).



Fotografía de los Matrix donde posteriormente se añadió el gel y el Buffer QG

¿Por qué? La adsorción de ADN es

eficiente sólo a un pH de 7.5, el Buffer QG contiene un indicador de pH amarillo de este pH lo que permite un pH óptimo para la unión del ADN.

5.- Añadir 1 volumen de gel por isopropanol y mezclar. Por ejemplo: Si el gel de agarosa es de 100 mg, añadir 100 µl de isopropanol.



Fotografía mientras añadía Buffer QG al gel en un tubo incoloro

6.- Coger un *spin column* de 2 ml de capacidad y la disolución.

7.- Aplicar la muestra en el *spin column* para unir el ADN y centrifugar durante 1 min.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

8.- Desechar el flujo y colocar el *spin column* en el mismo tubo de recogida para reducir los residuos de plástico.

9.- Añadir 0,5 ml de Buffer QG a un *spin column* y centrifugar 1 min para eliminar todos los rastros de agarosa.

10.- Añadir 0,75 ml de Buffer PE para lavar los y centrifugar durante 1 minuto.

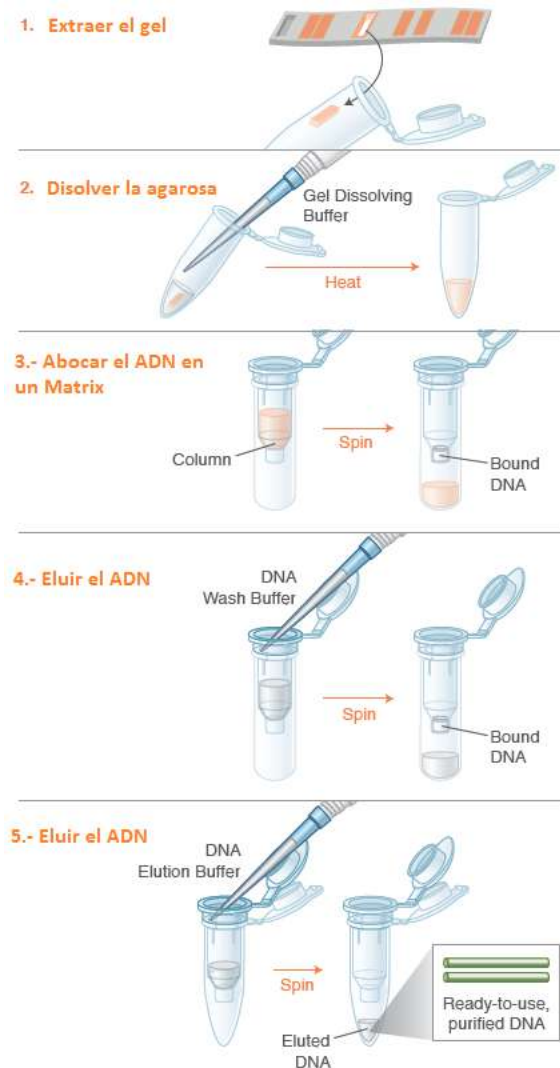
11.- Desechar el flujo y centrifugar durante 1 min a 10.000 x g, es decir, a 13.000 rpm. Es importante desechar el flujo antes de la centrifugación para eliminar el etanol residual del Buffer PE en su totalidad.

12.- Colocar el *spin column* en un microcentrifugadora de capacidad 1.5 ml.

13.- Añadir 50 µl de Buffer EB para eluir<sup>225</sup> ADN o H<sub>2</sub>O y centrifugar 1

minuto a máxima velocidad.

14.- Añadir 30 µl de buffer de elución y dejar reposar por 1 minuto y posteriormente centrifugar durante 1 minuto.



*Imagen en que se representa la extracción del ADN en gel de agarosa por medio de purificación en columna*

<sup>225</sup> **Eluir:** extraer, mediante un líquido apropiado, una sustancia del medio sólido que la ha absorbido.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

### **6) Método de secuenciación de Sanger por electroforesis capilar**

**Una vez obtuve el resultado de interés amplificado purificado del ADN** se envió a secuenciar mediante método de Sanger.

- **Introducción:** mediante la secuenciación mediante electroforesis capilar basada en la metodología de Sanger se puede determinar la secuencia nucleotídica de cualquier gen que sea de interés, es decir, la secuencia en bases (timina, guanina, citosina y adenina) tanto de origen animal como vegetal. Cuando se obtiene esta secuencia se puede comparar seguidamente con una secuencia nucleotídica patrón para saber si presenta nuestra muestra candidatas alteraciones.

**MATERIAL:** picos de fluorescencia correspondientes a cada nucleótido, capilar de electroforesis y secuenciador de ADN.

**PROCEDIMIENTO:** se adopta el método Sanger en que cada fragmento acabado en dideoxinucleótido está marcado fluorescentemente utilizando 4 fluorocromos (uno por cada base), estos están incorporados en el “dye primer kit” o bien en los ddNTPs o terminadores “dye terminator kit”.

Posteriormente, los fragmentos de ADN se inyectan en el capilar de electroforesis, y los picos de fluorescencia correspondientes a cada nucleótido llegan a un detector en tiempo real, y cuyo datos se transforman informáticamente en un cromatograma que nos da los datos de la secuencia de nuestra muestra de ADN.

### **2.2.3.4.- RESULTADOS**

Me informaron de los resultados el día 28 de julio en el Hospital del Mar donde me citaron el Dr. Toll y el Dr. Luis Alberto para comunicar los resultados genéticos. Me informaron que de los tres genes candidatos (HRAS, NRAS y KRAS) el que estaba afectado era HRAS, un oncogén, lo que significaba que había posibilidades de que se extendiera en otras partes del organismo y

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

causar cáncer como el cáncer de vejiga, entre otros. Adicionalmente, se habló sobre el posible riesgo aunque ínfimo de tener descendencia afectada con el síndrome de Costello por ejemplo, esto es por tener tan expandido el nevus y por consiguiente el origen de este fuera en las primeras semanas del desarrollo embrionario.

Por otra parte, el Dr. Luis nos hizo preguntas para poder hacer un árbol genealógico descartando cualquier probabilidad de antecedentes idea que tiene lugar por tenerlo sistematizado. Además, ambos doctores estuvieron de acuerdo que a partir de ahora se me va a hacer un seguimiento más cuidadoso para poder prevenir o al menos ser conscientes del desarrollo de estas alteraciones relacionadas con ecografías y ecocardiograma. Sumamente, se me realizarán más pruebas genéticas de pelo, orina... Para poder hacer una estima de la afectación total del nevus en el organismo en otros tejidos que no son la piel.

Posteriormente de la consulta volví al laboratorio de genética del PRBB como he explicado anteriormente en el apartado de metodología de este objetivo. Allí realicé una entrevista y los resultados de la cual se muestran a continuación:

### **-GENETISTA:**

- **Nevus no melanocítico: Nevus epidérmico – Dr. Luis Alberto Pérez Jurado (PRBB y catedrático de la UPF):**
- ❖ **TRATAMIENTO GENÉTICO:**
- Los nevus epidérmicos extendidos en los cuales también hay afectación en otros tejidos no serían candidatos para la terapia génica porque los efectos secundarios no lo harían rentable.

## ***Nevus, mosaicism cutáneo en primera persona***

- Es por ello que estos tipos de nevus se tendrían que hacer estudios genéticos de distintas zonas del organismo: pelo, saliva... Para estimar el número de células afectadas.
- Llegado el momento es posible el tratamiento con algún tipo de medicación o tratamiento específico si se requiere pero con mayor posibilidad de efectos importantes, por ello no está clara la resolución en estos casos.
- En los nevus epidérmicos localizados si se sabe la mutación y la función de esta existe la posibilidad de que pueda ser mejorado o controlado con algún tipo de inhibición.



*Fotografía con el Dr. Luis Alberto Pérez Jurado*

### **❖ VARIANTES:**

- Hay cambios que simplemente son polimorfismos que condicionan que simplemente no seamos exactamente iguales.
- Los polimorfismos que afectan a una función importante pueden representar alteraciones como en este caso el desarrollo de los nevus y que el funcionamiento de la célula no sea el correcto.

### **❖ DATOS:**

- La mutación HRAS (véase en el siguiente apartado) puede ir relacionada con el síndrome de Costello en anomalías del desarrollo.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

- En los nevus epidérmicos extensos lo más importante es hacer un buen seguimiento clínico e intentar que no aparezcan complicaciones que se pueden presentar.

### **2.2.3.5.- ANÁLISIS**

En el mismo laboratorio de genética del PRBB me dieron los resultados de la Sanger, es decir, la secuencia nucleotídica de mi propio material genético de la piel con nevus y de la piel sana del gen HRAS. De esta manera, analizaré la secuencia nucleotídica y los aminoácidos del código genético resultantes comparándola con la secuencia patrón de este fragmento del gen para saber la afectación en sí de la piel sana y de la piel con nevus. Adicionalmente, se buscará información sobre los aminoácidos que están modificados determinando con una búsqueda de la información del que está y el que debería estar en su lugar, el grado de afectación y sus consecuencias. Por otro lado, también se analizará los resultados del apartado anterior de la entrevista con el genetista.

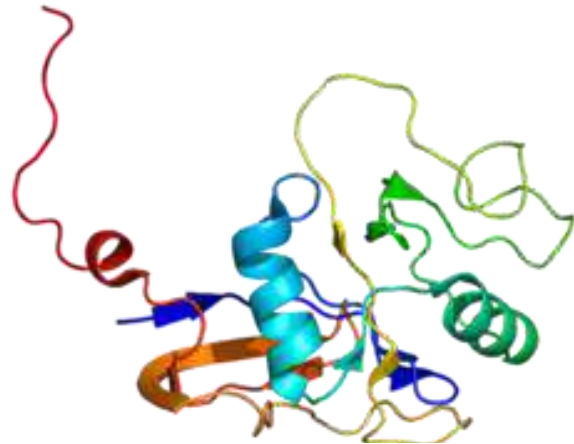
Para empezar, gracias a los resultados de la Sanger que me hicieron llegar se procederá a escribir la función y la localización del gen HRAS; una breve explicación sobre qué es el ARN, la transcripción y traducción (para comprender el proceso de la traducción de los aminoácidos en las secuencias y las conclusiones); la secuencia patrón del gen HRAS del fragmento genético analizado, la secuencia de la piel sana y de la piel con nevus. De esta manera se podrán observar el o los aminoácidos cambiados en estos dos últimos en comparación con la secuencia nucleotídica patrón.

#### ➤ **GEN HRAS**

- **Localización:** el gen HRAS se localiza en el brazo corto del cromosoma 11 en la posición 15.5, desde el par de bases 522.241 hasta el par de bases 525.529.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

- **Función normal:** el gen HRAS proporciona instrucciones para hacer una proteína llamada H-Ras que está implicada principalmente en la regulación de la división celular. A través de un proceso conocido como transducción de señal, la proteína H-RAS transmite señales desde fuera de la célula hasta el núcleo de la célula. Estas señales instruyen a la célula a crecer o a dividirse.



*Imagen del gen HRAS*

- **Clasificación y efectos cuando tiene lugar una mutación:** el gen HRAS pertenece a una clase de genes conocidos como oncogenes. Cuando se mutan, los oncogenes tienen el potencial de hacer que las células normales se vuelvan cancerosas. El gen HRAS está en la familia Ras<sup>226</sup> de oncogenes, que también incluye otros dos genes: KRAS y NRAS. Las proteínas producidas a partir de estos tres genes son GTPasas. Estas proteínas juegan un papel importante en la división celular, el proceso por el cual las células maduran para llevar a cabo funciones específicas (diferenciación celular), y la autodestrucción de células (apoptosis).
- **Funcionamiento normal:** la proteína H-RAS es una GTPasa lo que significa que convierte una molécula llamada GTP<sup>227</sup> en otra molécula llamada PIB<sup>228</sup>. Para transmitir señales, la proteína debe activarse uniéndose a una molécula

---

<sup>226</sup> **Ras:** las proteínas Ras junto con el gen que lleva el mismo nombre, son un conjunto de interruptores-reguladores moleculares muy importantes en una gran variedad de rutas de transmisión de señales celulares que controlan diferentes fenómenos: integridad del citoesqueleto; proliferación, diferenciación, adhesión y migración celular y la apoptosis. Tanto el gen como las proteínas RAS relacionadas, a menudo están alterados en los tumores malignos, provocando un aumento en la capacidad de invasión y metástasis, y una disminución de la apoptosis.

<sup>227</sup> **GTP:** nucleótido cuya base nitrogenada es la purina guanina. Su función es similar a la del ATP, dado que también es utilizado como moneda energética.

<sup>228</sup> **PIB:** el compuesto de Pittsburgh B (PiB) es un análogo radioactivo de la tioflavina T, que puede usarse en tomografías de emisión de positrones para visualizar placas de beta-amiloide (microproteína conocida por su relación con el Alzheimer) en el tejido neuronal.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

de GTP y para que reste inactivada se convierte de GTP en GDP<sup>229</sup>. Cuando la proteína está unida al PIB, no transmite señales al núcleo de la célula.

- **Condiciones de salud relacionadas con este cambio genético:**

- **Síndrome de Costello**
- **Nevus epidérmico**
- **Cáncer de vejiga**
- **Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello**
- **Otras alteraciones:** las mutaciones del gen HRAS somático también están implicadas en el desarrollo del síndrome de Schimmelpenning,



*Fotografía de un afectado de Síndrome de Costello*

que es un tipo de síndrome de nevus epidérmico de tipo sebáceo. Además de anomalías en el cerebro, los ojos o los huesos. Los problemas con otros sistemas pueden incluir convulsiones, discapacidad intelectual, trozos de tejido extra o faltantes en estructuras oculares, huesos subdesarrollados y un trastorno llamado raquitismo que conduce al ablandamiento y debilitamiento de los huesos.

El síndrome de Schimmelpenning es causado por las mismas mutaciones genéticas implicadas en el nevo epidérmico. Se cree que los signos y síntomas adicionales ocurren porque la mutación somática afecta a otros tejidos además de la piel.

- **Otros tipos de cáncer:** mutaciones somáticas en el gen HRAS están probablemente involucrados en el desarrollo de varios tipos adicionales de

---

<sup>229</sup> **GDP:** el guanosín difosfato (abreviado GDP) es un nucleótido difosfato. Es un éster de ácido fosfórico con el nucleósido guanosa. El GDP posee un grupo funcional pirofosfato, un azúcar pentosa, que es la ribosa, y la base púrica guanina. GDP es el producto de la defosforilación del GTP por parte de GTPasas, como, por ejemplo, las proteínas G implicadas en la transducción de la señal.



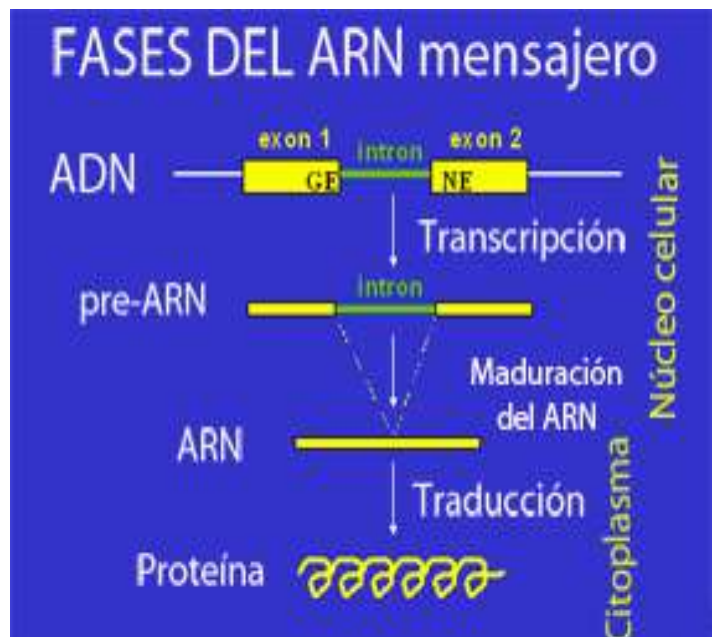
## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

cáncer. Estas mutaciones conducen a una versión de la proteína H-Ras que está siempre activa y puede dirigir las células a crecer y dividir sin control. Estudios sugieren que las mutaciones genéticas de HRAS pueden ser comunes en cánceres de tiroides y de riñón. El aumento de la actividad (expresión) del gen HRAS también se ha informado en otros tipos de cáncer.

### ➤ **ARN, TRANSCRIPCIÓN Y TRADUCCIÓN:**

- **ARN:** el ácido ribonucleico es un ácido nucleico formado por una cadena de ribonucleótidos. Está presente en las células procariotas y en las eucariotas. El ADN no puede actuar solo, y se vale del ARN para transferir esta información durante la síntesis de proteínas.

- ARN mensajero (ARNm): ácido ribonucleico que contiene la información genética procedente del ADN para utilizarse en la síntesis de proteínas, es decir, determina el orden en que se unirán los aminoácidos. El ARN mensajero es un ácido nucleico monocatenario, al contrario que el ADN que es bicatenario.



*Esquema de las fases del ARN mensajero*

- ARN de transferencia (ARNt): es un simple transportador de cadenas polipeptídicas de un lugar de la célula a otro. Principalmente, es el encargado de transportar los aminoácidos a los ribosomas para incorporarlos a las proteínas, durante el proceso de síntesis proteica.
- ARN ribosomal: es el tipo de ARN más abundante en las células y forma parte de los ribosomas que se encargan de la síntesis de proteínas según la secuencia de nucleótidos del ARN mensajero.

## Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona

- **Transcripción del ADN:** es el proceso por el que se transmite la información contenido en el ADN al ARN. Este proceso se lleva a cabo por la ARN polimerasa que utiliza como molde una de las dos hebras del ADN, la denominada hebra codificante. Durante el proceso de transcripción se reconoce un sitio específico de la molécula de ADN en el que se van unir las enzimas.
- **Traducción del ADN:** es el proceso por el que la información genética contenido en el ADN y transcrita en un ARN mensajero va a ser utilizada para sintetizar una proteína. El proceso se lleva a cabo con los ribosomas.

Estos son los pasos que se van a llevar a cabo a continuación para determinar en qué lugar de la secuencia se encuentra mutación y cuál.

1.- Marcar los tripletes en las secuencias (continuando lo iniciado)

2.- Marcar debajo de cada triplete el aminoácido (aa) correspondiente (utilizando la tabla del código genético).

3.- Localizar las secuencias del cromatograma en la secuencia de referencia.

4.- Comparar la secuencia de piel sana con la secuencia de piel con nevus.

5.- Anotar la mutación (aa de referencia –número de referencia- aa mutado).

6.- Conclusiones.

		Segona lletra				
		U	C	A	G	
Primera lletra (extrem 5')	U	UUU } Phe UUC } UUA } Leu UUG }	UCU } UCC } Ser UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC } stop UAA } stop UAG }	UGU } Cys UGC } UGA } stop UGG } Trp	U C A G
	C	CUU } CUC } Leu CUA } CUG }	CCU } CCC } Pro CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGU } CGC } Arg CGA } CGG }	U C A G
	A	AUU } AUC } Ile AUA } AUG } Met	ACU } ACC } Thr ACA } ACG }	AAU } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGU } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	U C A G
	G	GUU } GUC } Val GUA } GUG }	GCU } GCC } Ala GCA } GCG }	GAU } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGU } GGC } Gly GGA } GGG }	U C A G
						Tercera lletra (extrem 3')

Tabla del código genético

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

### **★ SECUENCIA NUCLEOTÍDICA PATRÓN:**

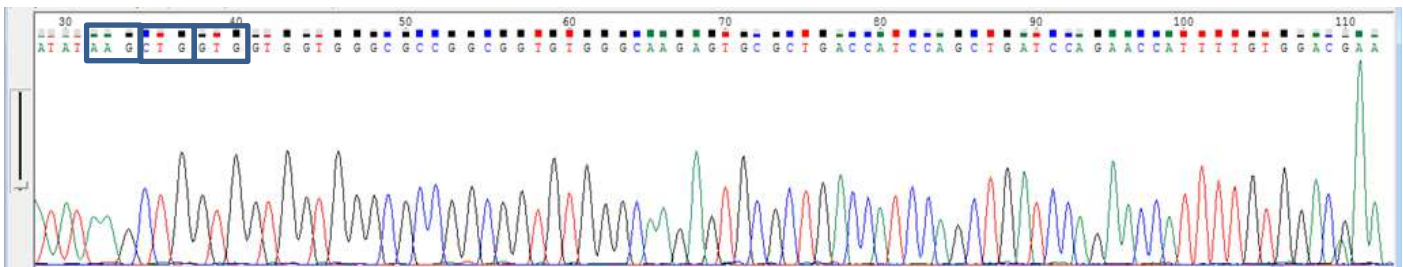
cDNA	.....ATGACGGGAATATAAGCTGGTGGTGGTGGGCGCCGGCGGTGTGGGCAAGAGTG	52
aa	.....-M--T--E--Y--K--L--V--V--V--G--A--G--G--V--G--K--S--	17
53	CGCTGACCATCCAGCTGATCCAGAACCATTTTGTGGACGAATACGACCCCACTATAGAGG	112
18	A--L--T--I--Q--L--I--Q--N--H--F--V--D--E--Y--D--P--T--I--E--	37
113	ATTCTACCGGAAGCAGGTGGTCATTGATGGGGAGACGTGCCTGTTGGACATCCTGGATA	172
38	D--S--Y--R--K--Q--V--V--I--D--G--E--T--C--L--L--D--I--L--D--	57

*Imagen de la secuencia nucleotídica patrón*

cADN: Cadena ADN simple

aa: Aminoácidos

### **★ SECUENCIA NUCLEOTÍDICA DE LA MUESTRA DE PIEL SANA:**



*Imagen de la secuenciación nucleotídica de la muestra de piel sana*

→ Se procederá a escribir la secuencia de la imagen de la Sanger de piel sana que se ve en el gráfico y su respectiva traducción de manera que se cambiaran las timinas por los uracilos.

Se observa que en el gráfico que se ha obtenido por el método de Sanger no se detecta a través de los fluorocromos una mutación por lo que es correcta.

## Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona

<b>cADN</b>	AAG	CTG	GTG	GTG	GTG	GGC	GCC	GGC	GGT	GTG	GGC	AAG
<b>ARNt</b>	AAG	CUG	GUG	GUG	GUG	GGC	GCC	GGC	GGU	GUG	GGC	AAG
<b>aa</b>	Lys	Leu	Val	Val	Val	Gly	Ala	Gly	Gly	Val	Gly	Lys

Tabla que representa la secuencia de la imagen de la Sanger de piel sana

## ★ SECUENCIA NUCLEOTÍDICA DE LA MUESTRA DE PIEL CON NEVUS:

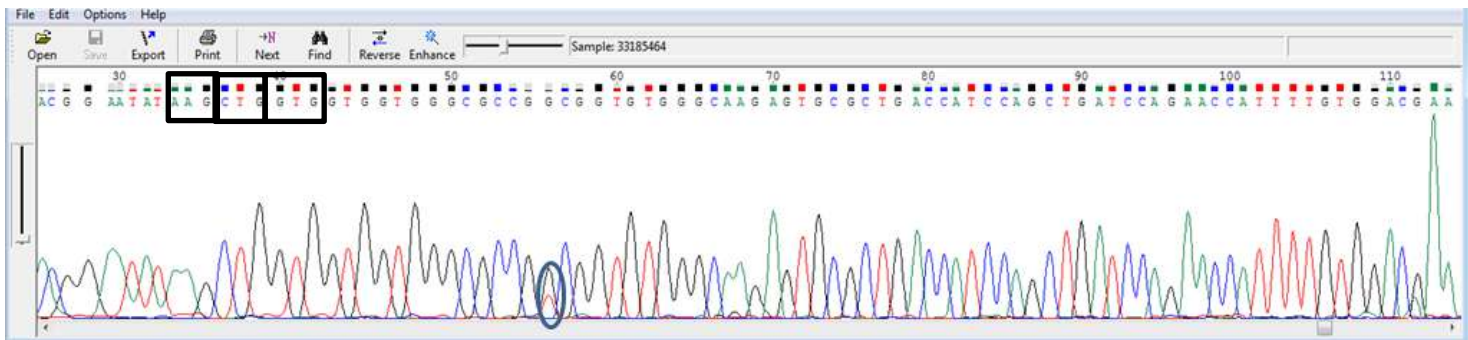


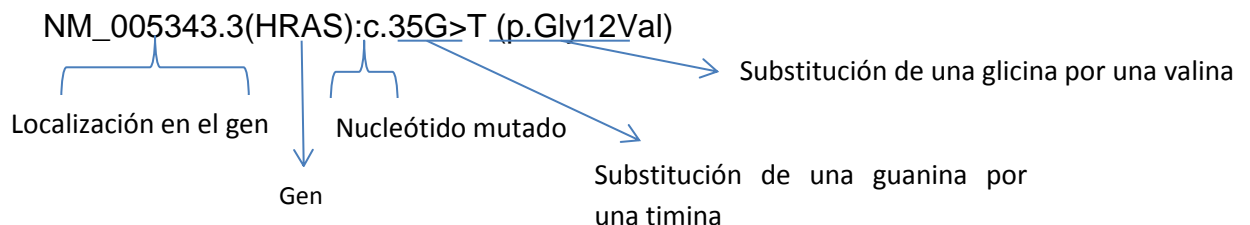
Imagen de la secuenciación nucleotídica de la muestra de piel con nevus

→ Se observa en el gráfico que obtenido por el método de Sanger que si se detecta a través de los fluorocromos una mutación en un nucleótido que se procederá a averiguar si comporta una sustitución de un aminoácido por otro.

<b>ADNc</b>	AAG	CTG	GTG	GTG	GTG	GGC	GCC	<b>GTC</b>	GGT	GTG	GGC	AAG
<b>ARNt</b>	AAG	CUG	GUG	GUG	GUG	GGC	GCC	<b>GUC</b>	GGU	GUG	GGC	AAG
<b>aa</b>	Lys	Leu	Val	Val	Val	Gly	Ala	<b>Val</b>	Gly	Val	Gly	Lys

Tabla que representa de la secuenciación de la imagen de la Sanger de piel con nevus

- Sustitución de una glicina (Gly) por una valina (Val):



## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

### **CLASIFICACIÓN DE LA MUTACIÓN**

Mutación génica<sup>230</sup> por substitución de bases en este caso de transversión porque se ha substituido una purina (G) por una pirimidina (T).

→ A continuación se analizará los efectos que puede presentarse en la proteína la substitución del aminoácido glicina por una valina:

La sustitución de glicina por valina es la sustitución de un aminoácido no esencial (puede fabricar o sintetizar nuestro cuerpo) por un aminoácido esencial (se obtiene de fuentes externas).

Examinando detalladamente este cambio la deficiencia de glicina puede dar lugar a:

- Alteraciones del crecimiento.
- Contracciones musculares bruscas.
- Movimientos exagerados.
- Espasticidad<sup>231</sup>.
- Retraso en la restauración de los tejidos dañados.
- Debilidad del sistema inmunológico.
- Trastornos de la glucosa.

Por otro lado, al sustituirse por la valina esta aporta las siguientes propiedades:

- Ayuda en la formación de tejido muscular.
- Ayuda a evitar las lesiones hepáticas y de la vesícula biliar.
- Colabora en la síntesis de algunos opiáceos endógenos<sup>232</sup>.

---

<sup>230</sup> **Mutación génica:** alteración de la secuencia de nucleótidos de un gen.

<sup>231</sup> **Espasticidad:** se refiere a músculos tensos y rígidos.

<sup>232</sup> **Opiáceo endógeno:** compuesto que tiene afinidad por receptores opioides (receptores celulares para neurotransmisores presentes en el sistema nervioso de los grandes mamíferos).

### ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

- Ayuda en el correcto mantenimiento de la salud mental.
- Participa en el balance del nitrógeno.
- Ayuda a mantener equilibrados los niveles de azúcar en sangre.
- Previene la atrofia muscular que precede a una inmovilización.
- Promueve el vigor mental y las emociones tranquilas.
- Ayuda a reducir el estrés.
- Favorece el sueño.

#### **2.2.3.6.- CONCLUSIONES:**

Mi conclusión después de realizar mi propio análisis de los resultados de la Sanger es que la piel sana no presenta ninguna mutación en cambio la piel con nevus sí, una mutación génica de sustitución de bases por transversión, como se ha explicado anteriormente. Teniendo en cuenta que algunas de las deficiencias que se presentan por la falta glicina se ven compensadas por la valina estos son los efectos que se presentan:

- Movimientos exagerados
- Debilidad del sistema inmunológico
- Alteraciones del crecimiento
- Cooperación para evitar lesiones hepáticas y de la vesícula
- Promover la salud mental
- Mantener el balance de nitrógeno en el organismo.

Por otro lado, teniendo en cuenta la localización de la mutación en el gen, el número de nucleótido que se ha sustituido en la cadena y la sustitución de

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

glicina por valina se escribe de esta manera: NM\_005343.3(HRAS):c.35G>T (p.Gly12Val) que puede conllevar las siguientes condiciones:

- Tumor maligno de la vejiga urinaria
- Síndrome de Costello
- Nevus epidérmico
- Miopatía<sup>233</sup> congénita, con exceso de hilos musculares
- Melanoma
- Neoplasia de la glándula tiroides

Para terminar, en la entrevista con el genetista puedo concluir que el tratamiento del nevus epidérmico sistematizado actuando directamente en el origen de la enfermedad, es decir, genéticamente no está adaptada para su mejoría sobre todo si hay muchos tejidos involucrados. Actualmente, un buen seguimiento para la prevención es el mejor método a seguir.

### **2.2.4.- OBJETIVO: divulgar el concepto de nevus en ambientes no clínicos.**

**\*Véase los resultados de la encuesta en el anexo.**

#### **2.2.4.1.- INTRODUCCIÓN**

Los nevus son patologías muy comunes, básicamente todas las personas con más o menos cantidad poseemos sobre todo los nevus de tipo melanocíticos, también conocidos coloquialmente como lunares. Sin embargo, pocas personas conocen el término nevus y que no solamente existen estos sino muchos otros que posiblemente hayan visto alguna vez pero desconociendo que era. Por otro

---

<sup>233</sup> **Miopatía:** enfermedad del músculo.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

lado, el rechazo de los afectados socialmente es muy común cuando les afecta en zonas visibles de cara al público.

Este objetivo consiste en descubrir realizando una encuesta hasta dónde llega la ignorancia sobre este tema en ambientes no clínicos y junto con dos blogs y las redes sociales adjuntos al mismo cuestionario divulgar esta patología de manera que todos los encuestados al finalizar el formulario sabrán que son los nevos y algunos tipos. Además, también se ha tenido en cuenta la posibilidad de si llega a personas afectadas que quieran contactar conmigo.

**2.2.4.2.- METODOLOGÍA:** la metodología que he llevado a cabo ha sido en primer lugar la de realizar un blog que se puede acceder mediante este enlace: <http://nevus-epidermico-y-sebaceo.webnode.es/>, realizado mediante el editor de blogs, Webnode, debido a que permite realizar un diseño atractivo de manera muy manejable. El objetivo de este blog era difundir el término nevus, los diferentes tipos y en sí la finalidad era la voluntad de reunir afectados de nevus epidérmicos para fundar una asociación a nivel estatal. Fue entonces cuando lo tuve finalizado que creí que era necesario crear un perfil en Facebook (enlace: [https://www.facebook.com/NevusEpidermico/?ref=br\\_rs](https://www.facebook.com/NevusEpidermico/?ref=br_rs)) y Twitter (enlace: <https://twitter.com/NevusEpidermico>) de esta patología con la misma finalidad de encontrar afectados.

No obstante, mientras investigaba sobre ello me di cuenta que no es nada fácil porque aunque los nevus epidérmicos son en sí una patología que afecta a 1 de cada 1000 personas suelen encontrarse de forma localizada y no sistematizada. Así que el blog no solamente tenía que llegar a personas con esta enfermedad sino que quisieran contactar conmigo para fundar una asociación. Fue por este motivo que decidí continuar mi trabajo de campo y envié un correo electrónico a FEDER (Federación Española de Enfermedades Raras) explicando que soy una afectada de nevus epidérmico sistematizado y que además de que estaba realizando mi trabajo de investigación sobre este tema también intentaba reunir a afectados y a partir de ahí si les parecía bien fundar una asociación.



## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

Días después me respondieron y me facilitaron el correo electrónico de una afectada de Zaragoza de nevus epidérmico llamada Maria (véase en el primer objetivo y en el anexo), realmente fue muy emocionante para a causa de que nunca había contactado con nadie con mi misma enfermedad aunque siempre había mostrado mi interés a los médicos para conocer a algún afectado. Le escribí un correo electrónico y posteriormente nos intercambiamos los números, cuando mantuvimos una conversación le pregunte acerca de fundar una asociación y a causa de las alteraciones causadas por el nevus que la llevaron a estar muchos años de su vida de visita en visita no se mostró interesada. Además, también me informo que durante toda su vida no había conocido a ningún afectado excepto a los padres de un bebé con esta patología pero que no ha vuelto a saber nada sobre ellos.

Así que a partir de ese momento decidí dejar de lado este objetivo debido a la dificultad de llevarlo a cabo. Decidí entonces crear una encuesta sabiendo que de todo lo que había hecho hasta momento para difundir sería lo mejor, la idea ha sido crear un formulario con la finalidad de que la persona que lo completa utilice su conocimiento previo a la encuesta, es decir, contestando sin utilizar ningún medio que proporcione a la persona información mientras lo realiza y que posteriormente añadiendo el blog que se ha mencionado en primer lugar y el siguiente: <http://econevus.blogspot.com.es/>, realizado mediante Blogger. Este blog está hecho para saber la información de todas preguntas que se presentan en la encuesta posteriormente de realizarla. De esta manera se han preguntado para determinar el grado de conocimiento y de rechazo: que creen que significa el término nevus, cuáles son los nevus que han visto alguna vez los entrevistados, cuáles creen que son los más y menos comunes, su origen y las alteraciones que derivan con más frecuencia y cuáles son sus pensamientos o sensaciones al observar las imágenes con los diferentes nevus.

Adicionalmente, gracias a las redes sociales la encuesta ha conseguido un total de 157 respuesta sobre todo por Whatsapp y Facebook. Sin embargo este no es el único logro que se ha conseguido, la encuesta ha llegado a un afectado de nevus vascular y que me permitió entrevistarle (véase en el primer objetivo y en el anexo). Tiempo después gracias a Twitter una madre con una niña de 6 años afectada de nevus epidérmico me contacto.

### **2.2.4.3.- RESULTADOS**

\*Véase en el anexo los resultados de la encuesta.

### **2.2.4.4.- ANÁLISIS**

**Encuesta:** la gran mayoría de las personas encuestadas oscilan entre 14 y 30 años. Sin embargo, ha habido personas de entre 31 a 52 años. Por otro lado, el país donde residen los encuestados principalmente es España, aunque también muy pocas respuestas provenientes de Argentina, Bolivia, Francia y Chile. Estos son datos importantes a tener en cuenta debido a que son variables a la hora de analizar los datos resultantes.

Para empezar, en la primera pregunta, una inmensa mayoría (94.3%) ha sabido contestar correctamente sobre cuál es la definición correcta del termino nevus, resultado que me sorprende gratamente porque pensaba que se equivocaría mucha más gente.

En la segunda pregunta como era de esperarse el nevus que han visto alguna vez la mayoría de los encuestados ha sido el nevus melanocítico con un 60.5% de los encuestados, porque es el lunar que todos conocemos y tenemos. En segundo lugar se encuentra el nevus vascular con un 43.9% lo cual tampoco me sorprende. No obstante, me impresiona que posteriormente se encuentre con bastantes respuestas el nevus epidérmico sistematizado con un 16.6% por delante que el nevus melanocítico gigante (13.4%).

En el apartado b de la segunda pregunta indiscutiblemente los encuestados han marcado de una escala del 1 al 6 (1 más común y el 6 menos) el nevus melanocítico con el 1 con un 86%, resultado que obviamente es correcto y era de esperar (afecta a un 100% de la población mundial). El nevus vascular lo han marcado con el 2 con un 39.2%, este resultado también me lo esperaba y es correcto (afecta a un 70% de los bebés); el nevus de tejido conectivo lo han marcado con el 4 el 24.2% y el 5 el 23.5%, resultado que tampoco me extraña debido a que por ser localizado es lógico marcar esta opción y es muy posible que sea correcto; el nevus melanocítico gigante lo han marcado con el 5 el 27.3% y

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

con el 3 el 25.3% y finalmente al nevus epidérmico queratinocítico sistematizado lo han marcado con el 6 y al nevus sebáceo de Jadassohn también con un 36.8% y 26%, respectivamente. De estos resultados últimos resultados me sorprende que no hayan marcado el nevus sebáceo con el 3 o 4 debido a que es localizado y eso es una pista para marcarlo entre estos números (afecta a un 0.3% de la población mundial) intuyo que los encuestados se han guiado para marcar los nevus más comunes con los más localizados, hecho que es correcto. En relación con el resultado con el nevus epidérmico queratinocítico sistematizado es correcto y no me impresiona (el nevus epidérmico afecta a un 0.001% de los recién nacidos).

En el apartado c de esta pregunta el 89.8% han respondido de los encuestados que los pensamientos o sensaciones que han tenido al ver las imágenes de los nevus ha sido tolerancia y aceptación o curiosidad y desconocimiento, resultado sin lugar a dudas positivo. Sin embargo, el 10.2% restante ha elegido rechazo y repugnancia lo cual me preocupa bastante porque en esta opción mis expectativas eran mucho menores, así que basándome en estos resultados, estadísticamente 1 de cada 10 personas marcarían esta opción y probablemente actuarían de esta manera.

En la tercera pregunta las opciones con más votos han sido las dos correctas (154 respuestas), lo cual es un resultado satisfactorio. No obstante, el 25.5% (40 respuestas) ha marcado como correcta la opción que decía que los nevus melanocíticos gigantes son secuelas adquiridas por quemaduras o accidentes, cifra relativamente alta y que confirma la ignorancia acerca de este tema.

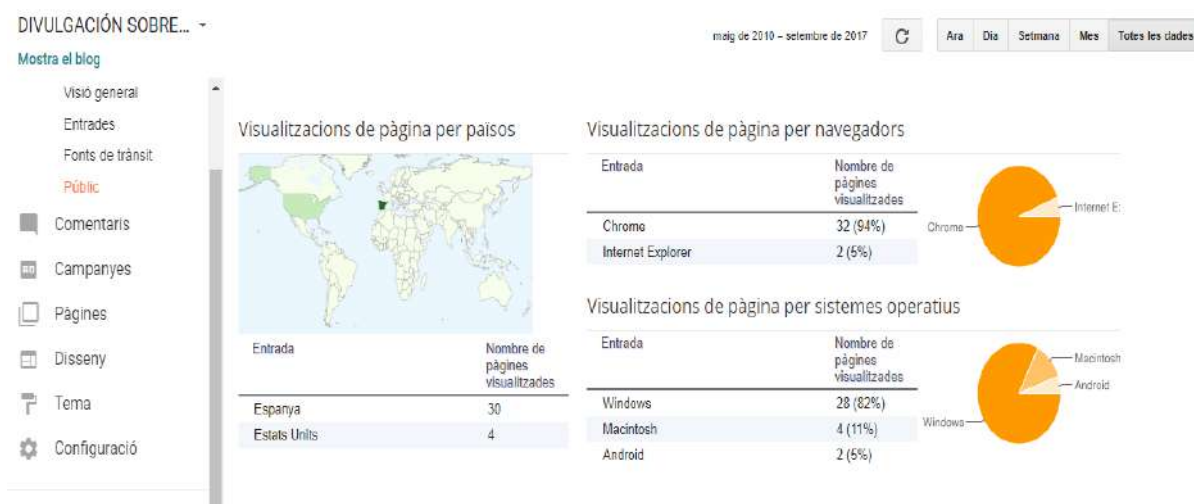
En la cuarta pregunta han enumerado del 1 al 3, es decir, de más a menos común respectivamente, las enfermedades que según ellos derivaban con más frecuencia. Marcando por este orden el cáncer con un 51.3% (1); las alteraciones musculares, óseas, oculares... con un 45.2% (2) y las alteraciones neurológicas, retraso mental... con un 64.3% (3). Este es un resultado totalmente correcto y que cumple con mis expectativas.

**\*No he analizado el blog 1 debido a que la página web no me permite obtener un contador de visitas y calculo que serán aproximadamente las mismas que en el**

## ***Nevus, mosaicism cutáneo en primera persona***

blog 2 porque estaban en la misma encuesta y las he publicado en las mismas páginas de las redes sociales.

**Blog 2 (blog diseñado posteriormente de contestar la encuesta):** este blog ha obtenido un total de 34 visualizaciones, principalmente entre junio y agosto. Las visitas provienen especialmente de gente de España (30 visitas) y según el contador de visitas de Blogger, también han visitado el blog pero con minoría personas de Estados Unidos (4 personas) y Alaska.



*Imagen de las visualizaciones en diferentes países en el blog 2*

**Redes sociales (Twitter y Facebook):** Tanto en Twitter como en Facebook se ha creado una página de nevus epidérmico. Respectivamente se han conseguido 7 y 10 seguidores, es decir, un total de 17 personas han comenzado a seguir las publicaciones de nevus epidérmico en estas redes sociales. De estas personas, una madre de una hija afectada de nevus epidérmico, gracias a la página de Twitter pudo encontrarme y ponerse en contacto conmigo.

## Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona



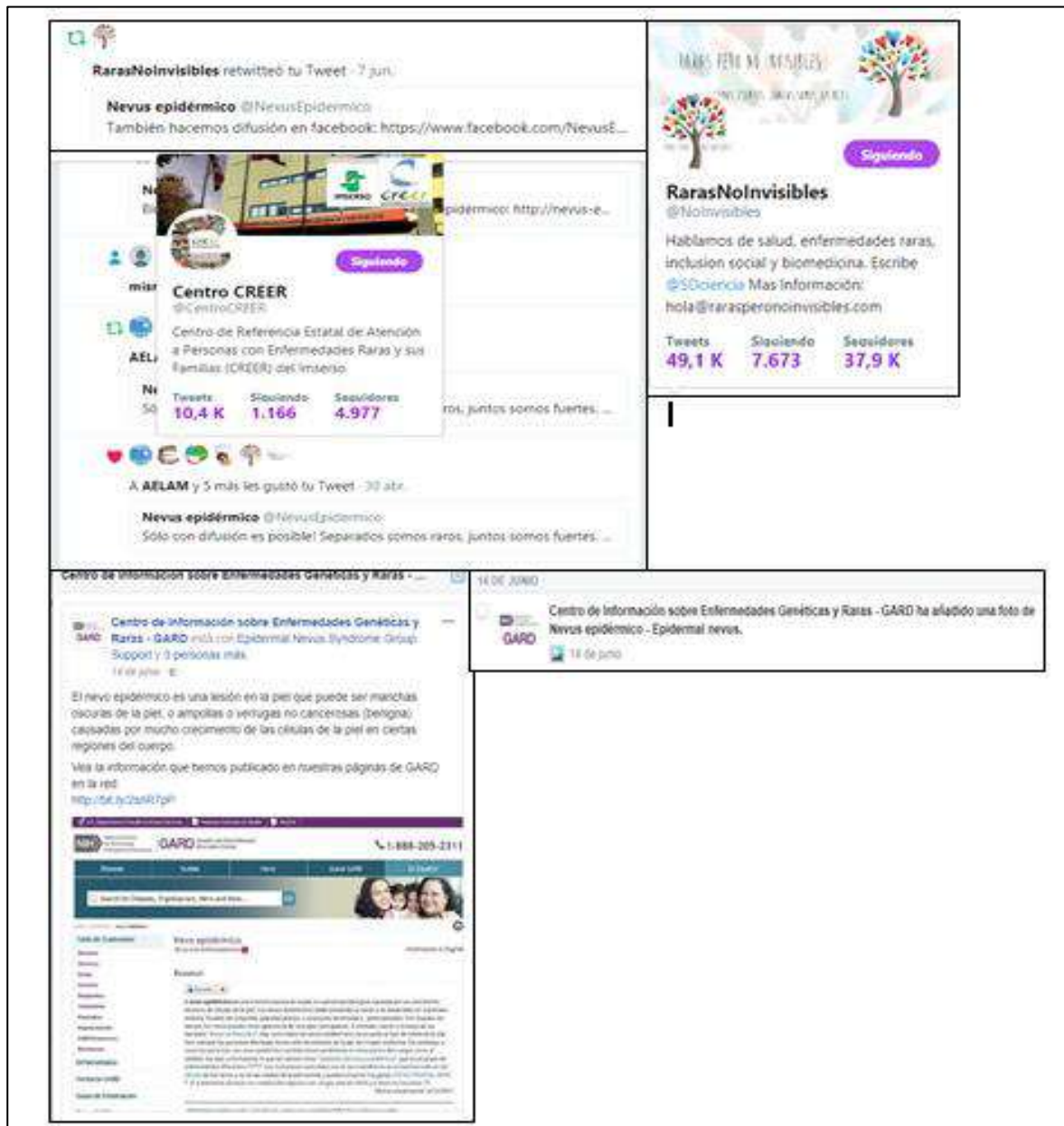
Imagen del perfil de nevus epidérmico en Twitter donde aparece el número de seguidores



Estadística que muestra el número total de seguidores de la página hasta el día 27 de diciembre

Por otro lado, perfiles de referencia en enfermedades raras a nivel estatal han interactuado como CREER y RarasNoInvisibles en Twitter y en Facebook destacablemente el Centro de Información sobre Enfermedades Raras (GARD).

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***



*Perfiles de referencia a nivel estatal de enfermedades raras que han interactuado en las redes sociales de nevus epidérmico*

### **2.2.4.5.- CONCLUSIONES**

Mi conclusión es que aproximadamente 9 de cada 10 personas (94.3% de los encuestados) saben qué significa el término nevus. Además, que los nevus más localizados se relacionan como los más comunes mayoritariamente, hecho que es correcto.

Además, 1 de cada 10 personas (10.2% de los encuestados) han marcado que al ver las imágenes de los nevus de la encuesta les ha causado rechazo y

### ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

repugnancia lo cual realmente me inquieta bastante y por ello opino que sería importante hacer una concienciación a nivel de convivencia y aceptación. Por ejemplo: cuando hay algún alumno en clase con esta condición. Cabe incluir en este hecho que un 25.5% (40 respuestas), la cual es una cifra alta de personas, ha marcado que los nevos melanocíticos gigantes son secuelas adquiridas por quemaduras o accidentes, esto confirma que el desconocimiento es vigente y que es importante hacer difusión para evitar la exclusión.

Por otro lado, en relación con el blog y las páginas que he realizado de nevos epidérmico en las redes sociales suman 50 personas entre seguidores y gente que ha visualizado el blog la cual una gran mayoría provienen de los encuestados los cuales han sido un total de 157. Adicionalmente, perfiles importantes sobre las enfermedades raras han interactuado y han mencionado la página. Concluyo así que ha sido una buena manera de hacer difusión sobre esta patología.

## 3.- CONCLUSIONES

---

Mi conclusión al finalizar este trabajo es que los cuatro objetivos generales que se han propuesto desde el inicio se han realizado con éxito. Por ello, creo decididamente que la metodología utilizada ha sido óptima a pesar de que en un principio no tenía la certeza de si el objetivo de agrupar en un trabajo afectados de diferentes tipos de nevus con tanta variedad de especialistas iba a ser posible y la duda era mucho mayor en el hecho de hacer una aportación científica útil como ha sido finalmente mi propio estudio genético. Pero ¿Cuál ha estado el procedimiento utilizado? Ha consistido en marcarme muy bien el camino a seguir para conseguir las metas propuestas y sin perder la fe en mi trabajo cada vez que algo no salía como esperaba, con una mentalidad original y atrevida desde el principio hasta el final.

No obstante, uno de los objetivos metodológicos que se recoge dentro del cuarto objetivo que consiste en fundar una asociación de nevus epidérmico no se ha realizado debido a que después de compartir esta idea con los afectados que he ido encontrando en este trabajo se decidió al ser un círculo reducido de personas que no procedía. Además cabe mencionar que la entrevista con Sonia, madre de una afectada de nevus melanocítico gigante se realizó por correo electrónico debido a que no fue posible filmarla como el resto por motivos personales.

En relación con las dos preguntas planteadas en el principio del proyecto, basándome en mi investigación, concluyo que los afectados de nevus extensos sí se ven afectados en diferentes ámbitos como el clínico, social, emocional, escolar... Sin embargo, existen factores variables entre los cuales destaca la personalidad y si viven en un pueblo o una ciudad, entre otros. Por otro lado, se deduce de la segunda pregunta la cual dice que el conocimiento de los nevus en ambientes no clínicos es carente que no es cierta debido a que según los resultados de la encuesta sí se presenta un conocimiento acerca de los nevus en la mayoría de los encuestados aunque superficialmente.

En cuanto a nivel personal, ha sido una experiencia sumamente enriquecedora. Este trabajo me ha marcado no solamente porque me ha hecho abrir los ojos ante



### ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

la realidad de mi propia patología que simplemente ignoraba, sino que me ha hecho valiente en este sentido y más fuerte porque decidí indagar como nunca antes lo había hecho: contactando con personas afectadas con mi misma patología y especialistas de diferentes disciplinas médicas que están involucrados en el estudio de esta patología por mi cuenta, investigando en un laboratorio mi propio ADN... En esta última experiencia he logrado determinar cuál es mi mutación genética y por ello la prevención de alteraciones desencadenantes será posible a lo largo de mi vida. Así que definitivamente, sí me ha resultado útil realizar este trabajo.

## 4.- BIBLIOGRAFÍA

---

-MELLONI, B.J.- *Melloni's Illustrated Medical Dictionary*. Baltimore, 1979-1982.

-*Guía Médica. El cuerpo humano y la enfermedad*. Madrid, 2001; v. 3.

-FERRÁNDIZ, C.- *Dermatología clínica*. Barcelona, 1996-2014; 4ª.

-ARENAS, R.- *Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento*. México, 1987-2013; 5ª.

-OLIVA VIRGILI, R; VIDAL-TABOADA J.M.- *Genoma Humano. Nuevos avances en investigación, diagnóstico y tratamiento*. Barcelona, 2006.

-UNITED STATES NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM). *Medline plus*, Estados Unidos, 2007, actualización: 22-12-2017. Disponible desde internet en <https://medlineplus.gov/spanish/>.

-U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. *Pubmed*, Estados Unidos, 1996, actualización: 22-12-2017. Disponible desde internet en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.

-NATIONAL CENTER FOR ADVANCING TRANSLATIONAL SCIENCES (NIH). *Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD)*, Estados Unidos, 2002, actualización: 20-12-2017. Disponible desde internet en <https://rarediseases.info.nih.gov/about-gard/pages/23/about-gard>.

-U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. *Genetics home reference*, Estados Unidos, 2003, actualización: 19-12-2017. Disponible desde internet en <https://ghr.nlm.nih.gov/>.

-NATIONAL CANCER INSTITUTE. *Cancer dictionary*, Estados Unidos, 2012, actualización: 5-12-2017. Disponible desde internet en <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario>.

-*Wikipedia, la enciclopedia libre*, Estados Unidos, 2001, actualización: 27-12-2017. Disponible desde internet en <https://es.wikipedia.org/wiki/Wikipedia:Portada>.

## ***Nevus, mosaicismo cutáneo en primera persona***

-REAL ACADEMÍA ESPAÑOLA. *Diccionario de la lengua española*, Madrid, 2015, actualización: 21-12-2017. Disponible desde internet en: <http://www.rae.es/>

-*WordReference*, Vienna (Virginia, Estados Unidos), actualización: 21-12-2017. Disponible desde internet en: <http://www.wordreference.com/es/>.

-BIOSCRIPITS. *Diccionario de Términos Biológicos (BioDic)*, Sevilla, 2004, actualización: 7-12-2017. Disponible desde internet en: <https://www.biodic.net/>.

-MÍA (revista), *Natursan*, España, 2008, actualización: 22-12-2017. Disponible desde internet en: <https://www.natursan.net/>.

-TABERNER, R. *Dermapixel*, España, Mallorca, 2001, actualización: 27-12-2017. Disponible desde internet en: <http://www.dermapixel.com/>.

-ASONEVUS, *Asociación Española de Nevus Gigante Congénito (Asonevus)*, Madrid, 2010, actualización: 12-11-2017. Disponible desde internet en: <http://www.asonevus.org/>.



**ANEXOS**



# ÍNDICE

<b>1.- Entrevistas realizadas a familiares y afectados de diferentes tipos de nevus .....</b>	<b>2</b>
1.1.- Entrevista con Anna .....	2
1.2.- Entrevista con Gemma .....	12
1.3.- Entrevista con Sonia .....	19
1.4.- Entrevista con Maria .....	23
1.5.- Entrevista con Xavi .....	34
<b>2.- Entrevistas a especialistas de diferentes disciplinas médicas sobre los nevus.....</b>	<b>41</b>
2.1.- Entrevista con el Dr. Francisco Xavier Real .....	41
2.2.- Entrevista con el Dr. Agustí Toll .....	49
2.3.- Entrevista con la Dra. Eva Muñoz .....	58
2.4.- Entrevista con el Dr. Luis Alberto Pérez Jurado .....	67
2.5.- Entrevista con la Dra. Mercé Planaguma .....	77
<b>3.- Resultados de la encuesta.....</b>	<b>86</b>

## **1.- Entrevistas realizadas a familiares y afectados de diferentes tipos de nevos:**

### **1.1.- ENTREVISTA CON ANNA**

Esta entrevista la realicé con Anna, una mujer de 27 años afectada de nevus melanocítico gigante. Trabaja como psicóloga para la reinserción de personas con discapacidad en el ámbito laboral.

-Para comenzar, me gustaría preguntarte sobre ti ¿Cómo estas actualmente Anna? Me gustaría que me explicaras sobre tu situación social y laboral.

-Bien. Ahora mismo estoy bien, estoy pasando en general una buena época a nivel social: tengo una buena relación con mis familiares, con mis amistades, en general con mi entorno... En el ámbito laboral ya sabes que los jóvenes lo tenemos un poco complicado a la hora de conseguir trabajo pero ahora mismo bien, me están alargando el contrato en el sitio donde trabajo y estoy contenta.

-Crees que el nevus... Bueno, a ti no te se nota ahora mismo pero ¿No te está afectando psicológicamente ahora mismo o sí?

-Yo creo que en el fondo como son tantos años pues puedes disimular pero en el día a día sí que hay gente que es más observadora y no ven el nevus pero ven las operaciones y la expresión un poco... Bueno, queda disimulado eso ya lo sé. En el día a día, claro también depende del trabajo ¿No? Según que trabajo tendría que disimularlo más. Sin embargo, ahora que estoy trabajando con personas con discapacidad incluso física, yo creo que me ayuda a que empaticen más y puedan hablar más sobre su discapacidad. No es algo que lleve mucho tiempo para comprobarlo pero bueno, yo creo que en este ámbito me puede ayudar pero quizás en otro me podría perjudicar.

-En el texto que me escribiste leí que cuando eras pequeña te trataron con expansores tisulares para eliminar el nevus melanocítico. Este tratamiento es la



opción más utilizada para esta condición de la piel y requiere dos intervenciones quirúrgicas por zona.

Gracias a este proceso que juntamente con otros tratamientos para mejorar el resultado final te han eliminado el 80% del nevus que presentabas en la frente. Aún así ¿Todavía presentas nevus en alguna parte del cuerpo?

-Bien. Pues el nevus como dices estaba localizado en la frente y como incluía parte de la zona capilar para no dejar un resultado más antiestético me extrajeron un trozo y en principio no he presentado satélites ni nada que los médicos dijeran que se tendría que relacionar alguna cosa con el nevus.

-¿Únicamente tenías un nevus gigante en la frente?

-Tenía una localización más azul en la espalda pero que los médicos no lo diagnosticaron como nevus ni satélite. En principio todo estaba localizado en la frente.

-A los 3 años, te operaron por segunda vez para extraer los expansores y se te infectó. A los 10 te tuvieron que hacer un injerto en la barriga para trasplantar la piel en la frente y mejorar el resultado que había subido demasiado la ceja. Finalmente a los 15 te hicieron una cirugía reparadora ¿En qué orden pondrías a cada una de estas intervenciones según lo mal que lo pasaste y por qué?

-Claro, las de pequeña no las puedo recordar. Es muy difícil...

-Me refiero a partir de los 3 años.

-La de los 3 años creo que fue la más aparatosa y complicada. Además, era la segunda vez que me operaban con expansores pero no puedo recordarlo demasiado. La segunda, yo creo que es la del injerto, si a mí me llegan a decir de hacerme esto no me lo hago, ya te lo digo. A mí me dijeron que si me lo fueran dicho no me lo hubiera dejado hacer y claro que no... Pero claro, quizás entonces era muy aparatoso y ahora con el tiempo sí que tengo cicatrices pero es más desapercibido, viendo fotografías era muy aparatoso. Y bien, la última que me subieron un poco la otra ceja para que no se viera tanto la diferencia y claro, lo

que también te dije que me caí de la bicicleta haciéndome un corte en esa zona y creo que esa fue la que hacía menos daño porque era como más externo.

-Entonces ¿Podemos decir que estás satisfecha de habértelo hecho y si no te hubieran obligado te lo hubieras hecho?

-Bien. Con esas edades no puedes decidir, te dicen que se tiene que extraer porque te dicen que tiende a crecer además que está como en la zona del ojo. Los médicos tampoco les dieron opción, simplemente dijeron que se tenía que extraer. Por el tema médico si tienes cualquier otro problema lo tienes que hacer, aunque en la piel... Es como si no lo contempláramos como un órgano todo y que lo es. Entonces si sólo fuera por lo estético, si fuera sabido que me caería en bicicleta y me haría una cicatriz en la ceja... Claro ahora ha pasado mucho tiempo, con el tiempo se arregla bastante y si además me han hecho cirugía reparadora pues quizás sólo por el tema estético fuera dicho que no hacía falta.

Sin embargo, a nivel médico se tendría que haber visto como evolucionaba el nevus. Por ejemplo en la asociación Asonvus conocí un caso que no era exactamente el mío de un chico que sus padres nunca se decidieron si operar o no y al final no se realizó. Cuando el chico tenía 18 años claro el resultado no fue el mismo, cuando eres pequeño es el tema que tus padres tienen que decidir por ti a diferencia de cuando eres mayor y a lo mejor quedan peores resultados.

-¿En algún momento mientras crecías se ha expandido?

-No me he hecho demasiado control pero en principio como se extrajo de raíz no he notado que creciera demasiado ya que si hubiera detectado alguna cosa hubiera hecho seguimiento.

-¿En qué centros se te realizaron estos tratamientos?

-Todos en el Hospital Josep Trueta de Gerona.

-Muy bien. Según tu experiencia, emocionalmente de pequeña te afectaban los comentarios y las miradas de la gente incluso aún más de adolescente ¿No?

-Sí, claro.

¿Podrías explicar con más profundidad esta experiencia? ¿Cómo eran los comentarios despectivos que te llegaron?

-Bien. Claro, yo vivo en un pueblo pequeño y la gente se va acostumbrando y también yo me he acostumbrado a quien me dirá un comentario y quien no. Sobre todo cuando era pequeña no me avergonzó porque fue en la adolescencia cuando sentí que tenía algo aparatoso en la cabeza. Creo que se gestiono bastante bien en el período de parvulario; después en la época de primaria en los 11-12 años había alguien, poca gente, los típicos niños como chulitos o gente del pueblo que decían comentarios pero no eran del nevus, era de la ceja. Y quizás, las personas no lo identificaban como un nevus y lo hicieron por la ceja. Yo lo explicaba pero claro, son niños y no lo entendían ¿No?

Lo peor para mí fue cuando cambie del pueblo a la ciudad y por consiguiente de instituto porque había gente nueva e incluso algún profesor que te mira de manera extraña. Tú puedes entender y más cuando te haces más mayor que te miran diferente e incluso cuando son niños pero cuando son adultos te sabe mal porque sabes que no te dirán nada pero te mirarán como un poco extraño. Claro, tampoco pienso que mis padres entraron en el tema escolar para decir: Mira... Estad atentos. Y bueno, yo tampoco dije nada de estos comentarios a mis padres para no dar más importancia al asunto.

Entonces fue comenzar el instituto y ya me pusieron algunos moles... Pero todos vinculados a la ceja y claro también tenía la cicatriz en la otra ceja y era como más aparatoso. Bueno, pues era eso. En ocasiones cuando me decían comentarios que me afectaban me ponía un poco más desafiante en general.

-Entonces esto es claramente fruto de la ignorancia porque si los adultos actúan así... Los niños son más inocentes y aún no han tenido tiempo para asimilar. Pero se podría hacer una difusión ¿Crees que sería factible hacer una difusión sobre el concepto de esto? Porque es más común de lo que parece, es muy común.

-Claro, yo lo que pensaba por ejemplo con los típicos amigos que alguno piensa que tiene sobrepeso ¿No? Pero claro hay mucha gente en cambio yo me sentía sola.

-Porque nadie lo conoce.

-Es la situación que no hay nadie que tenga lo mismo que tú y por ejemplo cuando vas al médico alguien dice había una niña que tenía alguna cosa en toda la frente; pero claro tú no conoces a nadie que tenga lo mismo y te sientes incluso más extraño. Tú quizás lo explicas como algo normal pero la gente no lo ubica y al final era más práctico decir que había caído en bicicleta que tener que explicarlo todo, aunque también era verdad.

A veces pienso en todo esto de las escuelas, ahora también trabajo con gente con autismo o síndrome de Asperger que es también poco común pero también estos niños tienen mucha dificultad a la hora de integrarse en las clases. Entonces van sin que se les señale porque un psicólogo asiste en las horas de tutoría, un día genérico para explicar que es lo que le pasa a este niño y como se le puede ayudar, a veces es muy productivo porque aparte de trabajar en la clase diferentes valores pues creo que también es una manera de explicar con la finalidad de concienciar e informar.

-¿Recuerdas haber tenido amigos de pequeña o fue de más mayor cuando hiciste amistades?

-En principio desde pequeña siempre he ido con el mismo grupo de amigas. Además, al haber vivido en un pueblo pues haces más amistad con la gente de tu edad porque haces todos los estudios juntos sin cambiar tanto de escuela y así. Eso pues siempre te dice que tienes como tu grupo ¿No? Claro que a la hora de conocer gente nueva pues te sientes más inseguro ya te digo intentaba no darle

demasiado valor, que no me vieran llorar para mí eso no podía ser. Aunque me hubiera gustado llorar en ese momento intentaba mostrar la otra parte.

-Siempre has tenido la cabeza bien alta ¿No?

-Bueno no, me acuerdo cuando levantaba lo típico del dedo cuando me insultaban y a día de hoy me sigue dando cosa hacer ese gesto y mira si hace tiempo... Porque pensaba que tenía que aguantar porque quizás me iba a ir a más. Tampoco tenía demasiada opción relacionado con esto, pensaba en las cicatrices que tenía y tampoco que tampoco puedo ni podía cambiar.

-La respuesta de los demás yo creo que no ha sido la correcta. Bueno, lo hiciste bien intentando no rebajarte.

-Pues tampoco, era desafiante con los profesores. Tampoco tenía mucho para remediarlo, era un poco como supervivencia.

-¿Podrías decirme a quién recurrías cuando te sentías mal a causa de esto?

-Bien. Quizás a mis amigas.

-Sobre todo ¿No?

-Sí, porque como siempre habíamos ido juntas. A lo mejor me sentía más culpable yendo con mis padres y explicarles mira me dicen esto en el colegio y no lo decía. En cambio con mis amigas, era como un grupo igual y se lo decía a ellas porque había tanta confianza que nunca me he sentido juzgada.

-Y lo que me has dicho antes que habían unos responsables en la escuela que tenían una respuesta no correcta ante esta situación pero ¿En general crees que fue una respuesta no efectiva o sí?

-La respuesta de los profesores.

-Sí.

-Pues yo creo que es un poco extraño no enterarte que te están insultando o que me tenga que defender yo tampoco me inspira demasiada confianza. Yo para ir a un profesor y decirle mira me está pasando esto pues también intentaba negarlo o hacer ver que no me importaba... Pero que no lo detectaran es un poco extraño

¿No? Tampoco es como si me tuvieran que venir a decir algo pero por ejemplo: “¿No notas que te están mirando un poco raro?” Es un poco extraño ¿No? Yo lo recuerdo así sobre todo los primeros años. Además, como me comportaba desafiante me dejaban más estar. Bueno no sé, son profesores...

-¿No intervinieron?

-Por esta cuestión no. Entonces más adelante estuve más afectada y se preguntaban que me pasaba porque estaba más triste. Entonces sí que hablaron más con mis padres. Aunque también hay colegios y colegios.

-Ahora me gustaría centrarnos más en tu profesión. Anna, usted es psicóloga de personas con discapacidad en recursos humanos con la finalidad de integrarlos en el ámbito laboral.

¿Crees que en parte tu experiencia con el nevus ha influido a la hora de escoger este trabajo?

-Bien, claro. Es todo un poco una historia... Yo al menos me he sentido prejuzgada, es decir: “Ah mira, tienes esto pues eres tal”, es algo que no me gusta nada. A mí me gusta escuchar y si tengo que pensar una cosa buena o mala pues lo haré después, pero no juzgar a las personas por su aspecto. Esto entonces te hace tener más interés por la otra gente y mirarla de otra manera ¿No? Entonces sí que de adolescente tuve más problemas psicológicos derivados de mi aspecto físico porque no me acababa de aceptar básicamente. En la adolescencia es cuando das más importancia al físico y al grupo, pues sí que hubo algún problema ahí y acabé yendo a una psicóloga que me ayudó.

Posteriormente, cuando tuve que escoger la carrera lo tenía claro, al principio pues quería escoger algo de filología pero después pensé que la psicología me había funcionado así que dije que iba a estudiar un poco porque funciona. El hecho de tener un nevus no significa estudiar psicología ya de por sí, pero como persona pues me ha influido. Además, como lo pasé un poco más mal a nivel social pues la psicología me ha influido.

-Entonces has recibido tratamiento psicológico.

-Sí, bien. Al principio mis padres empezaron con unas pautas porque yo empezaba a hacer el papel de adolescente y no les hacía caso, vinieron conmigo y hablamos y ya está. Después sí que desarrollé una anorexia porque era como que no distorsionaba mi cuerpo y con una terapia con un relativo tiempo pues ya se fue curando y recuperando.

-¿Fue más por este trastorno alimentario que no por el nevus?

-Claro es que es un trastorno psicológico sobre estar delgado, no comer... Pero detrás de esto es un problema psicológico, sí.

-Fue básicamente por esto ¿No?

-Bien. Dicen que cuando eres pequeño pues no gestionas lo que te pasa y es de adolescente cuando te sale todo porque ya empiezas a comprender la situación. Yo creo que sí estaba relacionado con mi aspecto físico y también fue cuando me realizaron la segunda operación y bien, es un tema cerrado para mí.

-Me comentaste que la metodología psicológica que utilizabas cuando hacías prácticas era la cognitiva conductual la cual consiste en entender como piensa una persona sobre sí misma, de otras personas y del mundo que le rodea, y como lo que hace el individuo afecta a sus pensamientos y sentimientos.

¿Crees que conocer esta y otras terapias psicológicas te ha sido beneficioso y las has utilizado personalmente?

-Claro. Es importante que cuando te planteas hacer un trabajo con otras personas tú hayas hecho un trabajo personal primero. Por ejemplo, cuando tuve este problema psicológico acabé estudiando psicología, acabé la carrera y todo. Después dije mira, me gustaría trabajar en una clínica y le dije a la psicóloga que me gustaría tener este tema cerrado ¿No? Porque si algún día me encontraba con un paciente que tenga este problema yo quiero realmente ayudarlo y no reflejarme yo en él, no quería decirle lo que a mí me sirvió porque cada uno es diferente ¿No? Entonces estuve un año haciendo prácticas con trastorno de

conducta alimentaria y por eso digo que es un problema cerrado porque cuando acabé la carrera pues ya lo expliqué y es una etapa que ya está finalizada.

Así que en principio es esto, estas técnicas también te pueden servir un poco para ti ahora no digo que por estudiar esta carrera no tenga problemas, ojalá. Sin embargo, si quieres estudiar técnicas con otra persona tienes que tener algunas cosas resueltas tú porque realmente dirías lo que tú piensas y tiene que ser lo que la otra persona requiera en ese momento.

**-Como psicóloga ¿Crees que sería beneficioso para una persona con una anomalía de la piel como son los diferentes tipos de nevus, tendría que someterse a terapia psicológica?**

-Bien. También depende mucho de cómo se enfoca la familia y el entorno social en general porque no es lo mismo un pueblo que una ciudad, cosas que parecen no tener relevancia acaban teniendo importancia. Además, también depende del carácter de las personas, no quiere decir que todo el mundo que tenga un nevus o una afectación grave en la piel acabe desarrollando un problema psicológico ¿No? Depende de muchos factores pero por ejemplo, a veces el trabajo es la diferencia. Trabajar la diversidad que ya se empieza a hacer... Pero por ejemplo englobar las anomalías de la piel: en la anomalía física-sensorial en el sector donde trabajo también tiene algo que ver con la piel y aunque la persona sea mayor también afecta: "No me dan trabajo porque tengo algo en la piel", a veces hemos visto cosas ¿No? Y creo que sí es bueno trabajarlo con psicología, orientación o psico-orientación pero sí, creo que siempre es beneficioso.

**-Finalmente, me gustaría comentar un último punto. Me explicaste que no te quieres volver a operar a causa de que no te ves con expansores actualmente ¿Con otros tratamientos como es el láser tampoco te volverías a tratar?**

-Cuando me hicieron la última operación me dieron la alta médica y por casualidad un día fui a un dermatólogo. A veces cuando voy pues les explico lo del nevus, a ver como lo ven y uno me dijo que me podría poner expansores para quitarme el resto y con lo que costó que la ceja cuadrara y todo, me quedé atónita. Y ahora que tengo unos compromisos pues si fuese una cosa...



-De salud.

-Sí, médica. Pues entonces no te lo planteas comparado con lo que a veces puedes llegar a tener ¿No? Pero si es puramente estético es lo que decíamos al principio de la entrevista es todo más complicado.

-Sin embargo, tú lo tienes muy bien.

-Claro, depende de con quién me compares. Si me comparo con alguien que no tiene nada pues yo me lo veo muy mal, muy aparatoso. Algunas personas cuando me ven dicen que suerte ¿No? Mi suerte sería no haberlo tenido, depende como lo compares. En el tema de tratamiento únicamente me han hablado de expansores.

-¿No te han dado otras opciones?

-No, claro es que hace 25 años que me han hecho esto. Ha pasado tanto... Fui a una reunión de la asociación y dijeron que rascando se podía quitar.

-Sí, eso se puede hacer y además los injertos, los expansores y el láser.

-Claro, el láser no estaba tan evolucionado hace tanto tiempo ¿No? Y es lo que decíamos hay que extraer el núcleo si no vuelve a desarrollarse y claro no sé si influye si es una zona donde se toca el cerebro y la médula que no el brazo, Quizás hay más riesgo en cuestión si las células van adonde tienen que ir.

-¿Actualmente no te hacen un seguimiento dermatológico?

-De momento no.

-Y ¿No crees que sería favorable para poder tener un control de melanoma?

-Pues si creciera quizás me lo acabaría cuidando más pero ahora es como que si no tuviera nada pero claro, nunca se sabe.

-De acuerdo, muchas gracias Anna por esta entrevista.

## 1.2.- ENTREVISTA CON GEMMA

Esta entrevista la realicé con Gemma, mujer de 42 años, enfermera y madre de una hija de 9 años afectada de un nevus melanocítico gigante. En esta entrevista me explicó tanto su experiencia como la de Julia.

-Hola Gemma.

-Hola Miriam.

-Para comenzar, me gustaría puntualizar que des del primer momento estabas preocupada por el embarazo de tu hija Julia ¿Podrías explicarme esta experiencia?

-Bien. Eso era porque yo ya sabía que era un embarazo de alto riesgo ya que sólo tengo un riñón. Además mi padre se puso enfermo y murió, así que todo se complico. Pero el embarazo de Julia iba bien, ya temprano hubo contracciones de parto pero igual que el mayor por el hecho de tener sólo un riñón.

-Pero todo salió bien ¿No?

-Sí, bueno cuando nació no sabíamos que vendría Julia así. Tan sólo nacer en el hospital nos dijeron lo que tenía, se pusieron vía Skype con Sant Joan de Déu y ya está. La pusieron en la incubadora para hacerle las pruebas que le tenían que hacer.

-Entonces se pusieron en contacto con Sant Joan de Déu vía Skype para...

-Sí, porque allí es donde la iban a llevar y hacerle todas las pruebas. En el hospital de Granollers que es donde nació le hicieron todas las radiografías y después las resonancias, la dermatóloga fue la de allí la que la llevo... Y fue desde allí. Después, en el Clínic es donde le hacen el MoleMax.

-En el e-mail que me enviaste, me explicaste que aunque tú eres enfermera nunca habías oído hablar del nevus congénito gigante.

-No porque es una enfermedad rara y en la enfermería se abarca muchos campos médicos pero es una enfermedad muy concreta.

-Los nevus melanocíticos gigantes, pero los nevus no ¿No?

-No, los nevus no. Yo los nevus los conocía, pero no conocía este tipo en concreto.

-Pero habías estudiado o tratado otros tipos ¿No?

-Sí, en el tema de dermatología sí.

-Me contaste que en los primeros días de vida de Julia lo que más te preocupaba era que estuviera bien y sobre todo del riesgo neuronal que es existente en los afectados de nevus congénito gigante ¿Me podrías explicar acerca de las posibles alteraciones que podrían haberse derivado neuronalmente?

-Pues si hubiera habido melanosis cutánea pues podría haber tenido consecuencias que igualmente no lo ven hasta que no se empieza a desarrollar el cerebro. Julia no tenía nada neuronal así que ha seguido las resonancias y ya está.

-Bien. Esto te lo pregunto como enfermera ¿Sabes qué es lo que determina que tengan lugar estas alteraciones o no?

-Uy, eso son estudios. En principio genético dicen que no es porque uno lo tiene y otro no.

-¿No está implicado con mutaciones genéticas?

-A ver, si que tienen un poco de componente genético hay el N-RAS que es el gen que representa que está mutado y a partir de ahí es como van siguiendo.

-Bueno, yo he leído en las 20 semanas de gestación.

-Sí porque es justamente cuando se está desarrollando el bebé: el sistema neuronal con el epidérmico.

-Muy bien. Entonces podemos decir que Julia no tiene ninguna anomalía aparte del nevus melanocítico gigante ¿Verdad?

-Si, en principio ella lleva una vida normal como cualquier otro crío pero desde que nació todo el mundo la mira y le pregunta. Y claro ha tenido controles además de los tratamientos que hemos intentado hacerle pero ya hemos dicho que si ella es feliz es lo único que nos importa y ya está. Además si ella quiere hacerse alguna cosa más con algún avance pues que se lo haga, nosotros la apoyaremos completamente.

-A Julia le han hecho diferentes intervenciones como la extirpación para los hamartomas, injertos con su propia piel, láser...

¿En qué centro o centros se le han realizado estos tratamientos?

-En Sant Joan de Déu porque es cirugía y luego también allí el láser con el Dr. Brualla porque pidió especialmente un láser; también en la clínica Tres Torres donde intentábamos hacer un convenio con la seguridad social pero últimamente hubo algunos problemas y lo dejamos al final porque lo hacía en privado y valía mucho dinero.

-En las cuatro sesiones láser que le han hecho a Julia ¿Alguna vez ha vuelto a parecer el nevus melanocítico?

-No, lo que es el pelo sí que le ha vuelto a salir pero mucho más débil. Lo que pasa es que ella el pelo rubio, el láser tiene más efecto con la piel clara y el pelo negro pero lo tiene mucho más fino y no tanta cantidad.

-¿Y la mancha en sí?

-La mancha también se la ha aclarado.

-Pero ¿Se ha reducido la melanina?

-Bueno, a ella le hacen láser y ves que aún sigue teniendo el nevus.

-¿Pero no está igual? ¿Hay una mejora?

-Sí, hay una mejora en la piel que no están porosa como si le hubieran reducido capas de nevus. Lo que pasa es que en las últimas que le hicieron pues le quedaban queloides y por eso dejamos de hacerlo porque para que le queden y a la larga le molesten decidimos que no valía la pena. A parte que ella tiene 9 años y ya empieza a decir que no quiere tratamientos con los cirujanos porque es como un trauma para ella y si no corre peligro su vida pues en principio ya está.

-¿Alguna vez le ha crecido el nevus mientras crecía?

-Bueno, cuando ella nació tenía tres nevus grandes en la cara pero no tenía satélites y le salieron a los 6 meses y con el láser es verdad que algunas se le han quitado y no le han vuelto a salir y las que tiene no están tan grandes.

-Pero ¿Eran satélites del nevus?

-Sí, ella tenía unos nevus más grandes... Y la gente decía si era varicela y bueno, esas cosas que pregunta la gente. Y ahora son más pequitas pero bueno, bien.

-¿Han existido antecedentes familiares?

-Que sepamos no.

-Es extraño que hayan antecedentes.

-Por eso no creo que haya disposición genética pero si una mutación.

-Entonces, después de estos tratamientos y de la cirugía que le tuvieron que hacer posteriormente para eliminar un bulto que acabo siendo benigno decidieron no operar más a Julia a no ser que fuera necesario.

¿Podemos decir que Julia lo lleva bien y nunca ha tenido complejos acerca de su imagen?

-Yo creo que sí, yo la veo con los niños. Y al contrario, yo creo que a lo mejor alguna vez... No sé, ella no nos ha preguntado nunca directamente hemos sido más nosotros que decimos: "Julia, ponte crema", a ella le gustaría ponerse

tirantes pero al ser la zona que tiene más afectada pues hay que evitarle que le dé el sol.

**-Es una prevención...**

-Si está por casa sí ¿Por qué no? Pero si está por la calle sí que intento que se proteja del sol. Los pantalones cortos es diferente porque son sólo satélites y puedes juntar la crema bien, en cambio la parte del brazo es más complicado y puedes poner la crema transparente pero se acaba pronto y es incómodo... Así que es complicado ponerle complicados en esa zona, así que una camiseta es mucho más fácil.

**-¿Ha tenido que ir alguna vez al psicólogo?**

-No, nunca. Cuando pedimos lo de la discapacidad pues se ve que éramos los primeros que lo pedíamos en Cataluña y se lo denegaron. Entonces, volvimos a insistir haciendo una reclamación y nos dijeron de ir al psicólogo; en ese momento la niña era un bebé y no tenía ningún trauma. Es la única vez que ha ido al psicólogo porque ella en clase es una más y por ejemplo cuando le diagnosticaron lo del melanoma todo el mundo se volcó con ella. Además, tiene mucho carácter pero como la mayoría de su clase.

**-Entonces la respuesta de los compañeros ha sido la apropiada, ¿no?**

-Sí.

**-¿Y la de los responsables de la escuela?**

-También, nunca hubo ningún problema. Cuando empezó la guardería sí que me encontré con algún padre que le estaba preguntando a la profesora si mi hija tenía la varicela y la profesora dio su explicación diciendo que está niña tenía una condición en la piel y ya está.

-De acuerdo. Aun así ¿No crees que también el hecho de tener una anomalía en la piel afecta a la forma de ser de una persona? ¿Cómo es el caso de Julia en un futuro?

-Yo creo que sí porque la gente no te trata igual en un principio porque te miran en la calle y te preguntan... Pero lo que yo creo es que como Julia ya ha nacido con esta anomalía no es como si me hubiera pasado ahora a mí y me tuviera que amoldar a la situación. Por ejemplo, si me quedará inválida la gente se me quedaría mirando y me preguntaría y yo también me tendría que acostumbrar. En cambio ella ya ha nacido con el nevus.

-Es normal para ella.

-Sí, supongo que cuando sea adolescente pues tendrá sus problemas también como adolescente pero ya lo trataremos en su momento.

-De acuerdo. Como bien me explicabas en el correo electrónico y ahora, siempre hay gente que es ignorante y tiene comentarios que no son apropiados.

-Sí, cada día te encuentras con alguien. Allí donde vivimos todo el mundo la conoce y bueno, siempre hay alguien nuevo ¿No? Pero cuando sale de su entorno más habitual las personas se la quedan mirando, le preguntan... La gente es un poco pesada, sinceramente.

-¿Esos comentarios cómo son?

-“Oh ¿Qué tiene la varicela?”; “¿Qué te has pintado?” o lo peor que le he escuchado decir a una persona mayor: “¿Qué te has manchado con barro?”. No obstante, es normal cuando tú ves a alguien en la calle y por mucho que quieras evitar la primera mirada, la haces porque es inevitable.

-Es ignorante.

-Sí, es la ignorancia. La diferencia ¿No? Pero también pasa cuando la gente va vestida y tú dirás que va un poco más exagerada. Claro, es normal. La curiosidad humana siempre ha existido y existirá, mientras no sea en tono despectivo...

-A lo mejor para saciar esa curiosidad se tendría que difundir más.

-Sí, hay estamos. Con tu trabajo porque nos gusta colaborar y que se haga.

-Muy bien. Finalmente me gustaría comentar un último punto. Me comentaste que Julia, me lo has dicho ahora mismo, se tiene que proteger mucho del sol...

-Sí, pero como todo el mundo. Ahora la gente se protege mucho más ahora, fíjate que en la televisión la gente va con sombrillas y en la playa se ven críos y personas mayores con camisetas solares. Además, la radiación no es la misma que antes porque yo antes no me ponía crema solar y no me quemaba, ahora no me la pongo y me quemo. También he de decir que soy de las personas que les gusta estar en el agua que es donde da más radiación.

-¿Julia se hace un seguimiento dermatológico actualmente?

-Sí, le hacen varios seguimientos: el oncólogo en Sant Joan de Déu; el dermatólogo ahí también y en el clínic; la cirugía en Sant Joan de Déu y el láser también ahí y en una clínica que está situada al lado de las Tres Torres y lo que es el oftalmólogo<sup>1</sup> en Granollers.

-De acuerdo. Muchas gracias Gemma por hacer posible esta entrevista.

-A ti por tu contribución.

---

<sup>1</sup> **Oftalmología:** la oftalmología es la especialidad médica que se encarga del tratamiento de las enfermedades de los ojos.



### 1.3.- ENTREVISTA CON SONIA

Esta entrevista la realicé con Sonia López, diseñadora de moda y madre de dos hijas una de la cuales llamada África de 6 años de edad padece un nevus gigante melanocítico.

-Para comenzar, me gustaría que explicarás como fue el embarazo y el parto de África.

-Cuando nació África yo estaba de 38 semanas con 4 días y el parto fue de nalgas, es decir, un parto natural y controlado. Los doctores porque la semana anterior intentaron girarla pero no pudieron porque estaba muy encajada. Por eso mismo, nos preguntaron si nos importaba que entrasen a ver el parto unos estudiantes y aceptamos.

-¿Cuándo pudisteis observar el nevus de África?

-Desde el momento en que África salió a luz, los médicos vieron que le pasaba algo en la piel. Una de las doctoras nos informó que había nacido con un nevus gigante melanocítico.

-¿Los médicos entonces tomaron alguna decisión acerca de su tratamiento?

-Sí, tuvimos que desplazarnos al Hospital Taulí de Sabadell donde encontraron camas allí encontramos a un dermatólogo que estuvo toda la noche pensando en que podía hacer por África. Solo llegar al hospital, vino a mi habitación y nos explicó que había la opción de hacerle el curetaje pero que tenía que convencer a todo el equipo de cirujanos y anestesistas. Así que después de una semana, le hicieron el curetaje en la cara y en el parte del centro superior de la espalda. Le hicieron varias intervenciones y durante el mes que estuvo ingresada estuvo en la UCI.

**-¿Cómo fue para ti esta experiencia?**

-Bueno, yo después del parto estuve una semana ingresada y el resto del mes iba cada día y volvía, estaba las máximas horas con ella y le daba el pecho. Las horas que dormía en casa, me sacaba la leche para llevársela al día siguiente al Hospital y que se la dieran las enfermeras cuando yo no estaba. Zoe también me necesitaba en casa que sólo tenía 1 año y medio cuando nació África. Así que tengo que decir que ese periodo fue duro para mí pero el trato de los especialistas del Hospital de Sabadell fue increíble.

**-¿Entonces podemos decir que todo salió bien al final?**

-Verás, a día de hoy seguimos estando muy contentos de haber tenido la suerte de caer en manos del Dr. Luelmo y que le hicieran el curetaje. Sin embargo, cuando África empezó a andar, vimos que algo le pasaba en una de las piernas, el pediatra de Igualada nos decía que podría ser una mala postura... Así que como vimos que en el Taulí de Sabadell, los especialistas que no eran dermatólogos no nos ayudaban. Pedimos el traslado al Hospital Sant Joan de Déu.

**-¿Cuál ha sido la situación clínica desde entonces?**

-Desde entonces la están llevando los especialistas en Sant Joan de Déu y hasta hace medio año le realizaban el MoleMax en el Clínic. Actualmente le llevan un control 8 especialistas en Sant Joan de Déu debido a que África tiene un 80% de su cuerpo afectado por el nevus y además tiene a causa de ello lo que te he comentado de la pierna, es decir, una alteración musculoesquelética en la pierna izquierda que hace que la tenga atrofiada y una mancha en las meninges, por la cual le tienen que hacer una resonancia cada año para controlársela.

**-Y ¿Cómo lleva África tener esta anomalía?**

-No tiene ningún problema con sus manchas excepto cuando alguien le dice algún comentario desagradable. Es una niña con mucha energía, muy extrovertida y presumida. Ella es muy feliz de por sí.

-De acuerdo ¿Actualmente se le está realizando algún tratamiento?


-Estamos gestionando una ayuda para que la seguridad social nos pague las intervenciones de láser porque el que tienen en Sant Joan de Déu no le va bien a África.

-De acuerdo muchas gracias Sonia por hacer posible esta entrevista.

-De nada.

- Este es el correo electrónico donde Sonia me explicó su experiencia con su hija África afectada de nevus melanocítico gigante posteriormente de haberle enviado un guion sobre lo que me era necesario saber para el trabajo.

**\*He suprimido su correo electrónico por derechos de privacidad**



Buenos noches Miriam,

como nos pedistes, te explico un poco nuestro caso.

No sé si es lo que quieres... ya medirás...

Mi nombre es Sonia y mi marido se llama Ramón.

Nuestra familia esta compuesta por nosotros y dos niñas maravillosas.

Zoe tiene 8 años y África que tiene 6 años. Este año harán los 9 y los 7 años. Zoe hace tercero y África hace primero. Nuestra familia también la componen dos perros que vamos a todos sitios con ellos. Se llaman Mía y Pruna.

Mi marido trabaja en una empresa y yo, cuando nació África, me ofrecieron trabajar desde casa, la verdad es que fue una suerte porque en estas circunstancias sería imposible trabajar en una empresa fija.

Te explico un poco desde que nació África.

África, nació el 20 de Septiembre de 2010. Yo, estaba de 38 con 4 días. El parto era de "natxes", ja que justo una semana antes intentaron jirlarla pero no pudieron.  
Estaba muy encajada.  
El día del parto, los médicos, al ver que era de "natxes" y sin cesaría, nos preguntaron si nos importaba que entrasen a ver el parto



El día del parto, los médicos, al ver que era de “natxes” y sin cesaria, nos preguntaron si nos importaba que entrasen a ver el parto unos estudiantes o acabados de graduar.

Nosotros dijimos que si, sin problema.

Cuando África salió a la luz, vieron que algo le pasaba en la piel.

Una de las doctoras, nos dijo que había nacido con un Nevus Congenitus Gigante.

A África, la trasladaron al Hospital Taulí de Sabadell, donde encontraron camas.

En el Taulí, dimos con un Dermatólogo que se pasó la noche sin dormir pensando en que podía hacer por nuestra pequeña.

Solo llegar yo al Hospital, vino a mi habitación y nos explicó que había la opción de hacerle el curetaje pero que tenía que convencer a todo el equipo de cirujanos y anestelistas.

A África, después de una semana, le hicieron un curetaje en cara y centro espalda superior.

Le hicieron varias intervenciones, y durante el mes que estuvo ingresada estuvo en la UCI.

Durante ese mes, yo estuve una semana ingresada y el resto del mes iba cada día a cada y volvía, estaba las máximas horas con ella, le daba el pecho y las horas que estaba durmiendo en casa, me sacaba la leche para llevársela al día siguiente al Hospital y que se las dieran las enfermeras cuando yo no estaba. Zoe, también me necesitaba en casa, solo tenía 1 año y medio cuando nació África.

Tengo que decir que este periodo fue duro pero el trato de los especialistas del Hospital de Sabadell fue increíble. Cosa que no puedo decir del de Igualada y es donde vivimos.

A día de hoy, estamos muy contentos de haber tenido la suerte de caer en manos de el Doctor Luelmo y que le hicieran el curetaje.

Un mes mas tarde, le volvieron a intervenir, pero la dermis y la epidermis ya estaban muy enganchadas y casi no pudieron hacer nada.



nada.

Cuando África empezó ha andar, vimos que algo le pasaba en una de las piernas.. y nuestro pediatra de donde vivimos nos decía que sería una mala postura.. Y como vimos que en el Taulí de Sabadell, los especialistas que no eran Dermatologos, no nos ayudaban, pedimos el traslado al Hospital Sant Joan de Deu.

Desde entonces, la están llevando los especialistas en Sant Joan de Deu y hasta hace medio año el molemax, se lo hacian en el Clinic.

Ahora tenemos 8 especialistas en Sant Joan de Deu, ya que África a parte de tener el 80 % de Nevus en el cuerpo, tiene la pierna izquierda atrofiada, tanto músculo como hueso y una mancha en las meninges. Así que cada año le hacen resonancia para controlársela.

A parte, estamos gestionando una ayuda para que la seguridad social nos pague las intervenciones de láser porque el láser que tienen en el Hospital, no le va bien a África.

Te he hecho un poco de resumen, pero sobre lo que estes mas interesada puedo detallarte mejor.

África, es una niña con mucha energía, muy extrovertida, muy presumida, no tiene ningún problema con sus manchas.Solo lo tiene cuando alguien le dice algo desagradable. Pero ella es muy feliz.

Es una niña muy lista. La estamos llevando al psicólogo porque tuvo una época de rabietas, pero puede que fueran porque las tenía que pasar.

Africa y Zoe se adoran, no pueden estar separadas.

Llevamos 6 años luchando, cuando tenemos complicaciones y aprendiendo de África y de esta experiencia que nos ha dado la vida. :)

Un saludo,  
Sonia López

#### **1.4.- ENTREVISTA CON MARIA**

Esta entrevista la realicé con Maria, mujer de 37 años afectada de nevus epidérmico y síndrome de Solomon que en su caso se asocia con alteraciones musculoesqueléticas en el hemisferio izquierdo de su cuerpo lo que le impide trabajar actualmente.

En la entrevista se menciona al nevus epidérmico para diferenciar las alteraciones de la piel con las del sistema musculoesquelético (síndrome de Solomon) aunque en sí, el síndrome de Solomon es la suma de los dos.

-Hola María.

-Hola.

-Muy bien. Para comenzar me gustaría saber: ¿Cómo estás María? ¿Cómo me explicarías acerca de tu vida social y personal actualmente?

-Bien. Yo ahora estoy bien y por el tema mío también.

-¿Todo bien?

-Sí, en principio ahora estoy tranquila con todo. Llevo cuatro años bastante tranquila con el tema de que no me haya surgido nada nuevo, ninguna operación... Así que estoy bastante tranquila.

-Muy bien ¿Y qué es a lo que te dedicas actualmente?

-Pues ama de mi casa, ahora no estoy haciendo nada.

-Bueno, eso ya supone muchas cosas.

-Sí, bastante.

-Y pregunto ¿Algún hobby o alguna actividad aparte de eso?

-Sí, bueno lo típico. Salir al cine, a cenar, alguna escapadita de vez en cuando... Lo típico, bien.

-De acuerdo. Me explicaste que el nevus epidérmico que presentas es congénito, es decir, que estaba presente en el momento del nacimiento y la alteración musculoesquelética que está asociada a él también.

¿El embarazo de tu madre fue complicado por algún motivo o tu nacimiento?

-En absoluto. Fue perfecto y el parto incluso mejor. Incluso más que en el parto de mi hermano.

-¿Fue por cesarí o natural?

-Por parto natural.

-¿Cómo ha sido convivir con el nevus y el síndrome de Solomon durante toda tu vida? Quiero decir, cronológicamente.

-¿Quieres decir a nivel social o ético?

-Si puedes combinar los dos...

-Bueno, pues a nivel físico ha sido muy complicado y duro pero a nivel social he tenido la suerte que bastante bien porque nunca he tenido ningún problema.

-Y ¿No ha habido un progreso, aunque sea personal? Quiero decir, un progreso de aceptación o social.

-No... Porque como es de nacimiento pues ha sido de siempre así que no he necesitado asimilarlo ni nada.

-Eso está bien porque no todo el mundo es capaz.

-Claro porque influye mucho en la manera de ser de cada persona.

-Y tú entorno.

-Yo me lo he tomado totalmente normal, con mis revisiones y mis médicos pero como una cosa normal. Según también de cómo te lo tomes y la persona. Yo creo que lo he llevado bastante bien y he hecho una vida normal y ya está.

-Muy bien. Entonces no recuerdas comentarios despectivos acerca de ello...

-Hombre, sí. De parte de gente que por supuesto no conocía y sin educación porque yo no voy preguntando: "Oye ¿Por qué tienes el ojo hinchado?" ¿Sabes? ¿A mí qué más me da?

-Gente ignorante acerca de este tema ¿No?

-Sí, por eso. Lo más común que me ha pasado es: "Ala ¿Te has quemado?". Bueno, pues si tú me preguntas yo te contesto el doble ¿Sabes? En plan: "Sí, he tenido un accidente y se han muerto mis padres". Tipo: por querer preguntar, ahí lo tienes.

-Ya veo.

-Y después "Ay, pobrecita".

-Ya pero aunque a veces si hayan comentarios despectivos a veces es por la ignorancia en sí.

-Bien. Yo comentarios no he escuchado en sí sino diciendo: "Ala ¿Qué te pasa?" ¿Sabes? Aunque yo vea que le pasa alguna cosa, yo no le pregunto lo que le ocurre.

-Claro. Hay que ser educado.

-No despectivo, en plan por cotillear o por saber... O simplemente por falta de educación.

-Y entonces como has dicho anteriormente la respuesta de tus relaciones a lo largo de los años ha sido totalmente bueno ¿No?

-Sí.

-¿Crees que el hecho de tener estas alteraciones te han marcado en tu forma de ser, en algún sentido?

-No, yo creo que no.

-Y ¿Algunas decisiones de tu vida han sido influenciadas?

-No, porque yo he hecho una vida completamente normal. He estudiado, me he sacado el carnet de conducir... He hecho todo absolutamente normal, así que no. No me ha condicionado para nada, al tener las operaciones y el tema físico sí que me tendría que haber condicionado quizás ¿No? Pero no. A este nivel no.

-De acuerdo. Los tratamientos que tus padres decidieron seguir cuando eras pequeña fueron unas sesiones de láser.

¿Qué edad tenías cuando empezaste este tratamiento?

-Pues yo creía que sería a los 12 años.

-¿Y cuántas sesiones fueron?

-Yo creo que entre unas 10 y 12, por ahí. No me acuerdo muy bien, hace ya muchos años.

-Y con anestesia general ¿No?

-Sí.

-¿Te acuerdas qué clase de láser era?

-No te sé decir. Sé que cuando empezamos el tratamiento eran unos y conforme pasaban los años cambian por otro. Pero no te sé decir exactamente cuál era.

-Y según me explicabas a la larga no veías que ese tratamiento en tu caso fuese rentable ¿Verdad?

-No, para nada porque aparte de todo lo que me hicieron como un 90% pues me ha vuelto a salir, pues entonces. No merece la pena para nada.

-Y ¿Cuánto tardaba en volver a presentarse?

-Pues terminé con el tratamiento y yo estuve unos años bastante tranquila y bien. Terminé a los 17 o 18, incluso 19. Estuve unos 5 años tranquila.



-¿Y dónde se realizaron?

-En el Hospital Miguel Servet.

-¿Dónde?

-En Zaragoza.

-Muy bien. Me comentaste cuando hablábamos por teléfono que tratándose de tu salud todo era correcto hasta que a los 20 años te detectaron cáncer de vejiga y que tú misma tenías síntomas de sangre en la orina ¿Cómo recuerdas esa época de tu vida?

-Pues ¿A nivel físico o personal?

-Personal.

-Sinceramente, muy sorprendida porque el cáncer de vejiga se suele dar en hombres y a partir de los 40-50 años. Entonces, una chica que tenga esa condición a los 20 años era un poco descolocado...

-¿Tú no lo relacionabas con la piel?

-No. Yo creo que no tiene mucho que ver, que es algo que surgió así y ya está. Un hermano de mi madre lo tiene, así que no sé si puede ser genético.

-Es genético.

-Es genético pero es lo que hablábamos... Es muy complicado en una mujer y con 20 años, pero todo puede ser.

-Bueno, se han presentado estudios científicos relacionados con el nevus epidérmico que la mutación del gen que provoca esta alteración de la piel hay otras manifestaciones malignas como son otros órganos como la vejiga y puede presentarse además de mamá y de endometrio.

-Bien, eso no está mal.

-Podría asociarse ¿No? ¿Tus médicos no te dijeron nada? Bueno, quizás de eso ya hace mucho tiempo y estos estudios sin embargo, son recientes.

-No, en principio de momento no me han dicho nada.

-¿Cómo fue el tipo de tratamiento que recibiste?

-El tratamiento fue pasar por el quirófano una vez y las otras veces me hicieron lo que se llaman “lavados de quimioterapia” donde te ponen quimioterapia en una vía que llega directamente a la vejiga y es un líquido que tienes que estar tumbado en la cama y luego te vas moviendo. Entonces, el líquido se va esparciendo por las paredes de la vejiga. Después de un tiempo vas al baño y se elimina. Lo bueno de este tratamiento es que como no se inyecta por sangre no tiene ningún efecto secundario.

-Y ¿Tu cáncer de vejiga fue como de menor grado?

-Sí. El menos dañino la primera vez, las siguientes veces fue tan pequeño el cáncer que me había salido que no hicieron falta más lavados de quimioterapia.

-Según me contaste, ese cáncer causado por el crecimiento del nevus no se presentó una única vez sino hasta 4 veces ¿Las demás ocasiones fueron similares a la primera?

-No, fueron menos invasivas y de menor tamaño.

-¿El tratamiento fue diferente?

-Sí, los lavados de quimioterapia fue la segunda vez y las demás veces sólo se quitaron ese tejido y ya está.

-Y ¿Recibiste algún tipo de recomendación para tu día a día?

-Beber mucha agua.

-Para el lavado supongo.

-Sí, lo típico de los litros de agua que hay que tomarse al día.

-Y ¿No fue alarmante para tus médicos que el mismo cáncer se repitiera en más ocasiones?

-No, porque frecuentemente vuelve a volver a salir.

-Según tengo entendido, el síndrome de Solomon es un síndrome minoritario ¿Verdad?

-Sí.

-¿A qué escala lo es?

-Pues muy, muy pequeña. Yo lo último que he oído y entendido es que parece ser que debe haber unas 12 o 13 personas en todo el mundo. Pues aquí en España solamente debo estar yo.

-En tu caso eliminas el calcio y el fósforo por la orina. Entonces ¿El tener cáncer de vejiga afecta más gravemente la situación?

-No, como siempre.

-De acuerdo ¿En qué centro médico o centros médicos se te detectó el cáncer y se te realizaron los tratamientos?

-En el mismo hospital que te he mencionado antes, el Miguel Servet de Zaragoza.

-A parte del cáncer de vejiga que como decíamos antes se te ha presentado en repetidas ocasiones; también padeciste una endometriosis a los 22 años, es decir, 2 años después. La cual es una enfermedad que afecta a 1 de cada 10 mujeres en la que el tejido que normalmente crece dentro del útero crece fuera de este ¿Hacia donde se expandió en tu caso este tejido?

-Una vez en el ovario derecho, otra vez en el pulmón y finalmente en la ingle.

-Entonces ¿Podemos decir que tu fertilidad se ha visto afectada únicamente por la endometriosis o también por el cáncer de vejiga?

-Por la endometriosis.

-De acuerdo. A los 29 años te hicieron una ecografía para ver si había algún problema en los ovarios pero estaban bien. Lo que si vieron era es que si había un problema con el uréter y el riñón derecho y fue posteriormente cuando te operaron que pudieron ver que fue a causa del nevus que había crecido por esa parte del aparato urinario y que además no se podían recuperar ¿Qué sentiste y pensaste cuando te dijeron eso?

-Pues imagínate, muy mal. Porque no tuve ningún síntoma y no me lo esperaba para nada porque según ellos ya no funcionaba y me tendría que haber dado muchas historias como cólicos, dolor... Así que de no sentir nada a unos 15 o 20 días no tener un riñón ni un uréter pues un poco mal, la verdad.

-Y ¿Te dieron alguna explicación por el hecho de no tener síntomas?

-Bueno, ellos pensaban que me tendría que haber dado algún síntoma o lo que te digo... Algún cólico o a lo mejor, sentir que no hacía la misma cantidad de orina que lo que podía beber, pero no... Absolutamente nada.

-De acuerdo ¿Y no encontraron alguna explicación a eso?

-No, nada. Alguna vez el cuerpo te da unos síntomas y a veces no te los da y ya está.

-De acuerdo ¿Cómo te recuperaste tanto físicamente como emocionalmente de ese momento?

-Pues en los dos sentidos fue complicado porque fue una operación bastante fuerte y tengo una cicatriz desde detrás hasta delante con casi 40 o 50 grapas y fue complicado físicamente porque me enteré después de la operación que me habían quitado una costilla para poder sacarlo. Entonces sentía muchos dolores, fue costosa la recuperación.

-¿Cuánto tiempo llevo la recuperación?

-Dos meses mínimos porque el tiempo también que estuve en el hospital que fue un mes no me podía mover para nada porque estaba con una sonda... Y me costó.

-¿Quién estuvo a tu lado en ese momento?

-Afortunadamente somos mucha familia así que gente no faltó: mis padres, mis tíos, mi hermano, mi marido...

-¿Cuál fue el centro en que se realizó el tratamiento?

-En el Miguel Servet, todo.

-De acuerdo ¿Los médicos decidieron tomar algún seguimiento en especial para evitar que sucediera algo similar a lo que paso en aquel entonces?

-No porque nunca se sabe por dónde va a volver a salir tuve controles como ginecología, oncología... Prevención en estas consultas pero nunca sabes por dónde va a volver a salir.

-Pero prevención hacía donde va a volver a salir el nevus ¿No?

-Sí, bueno. Análisis, *scanners*, resonancias... Por donde posiblemente puede volver a salir pero no se sabe exactamente.

-De acuerdo, ahora me gustaría comentar un último punto. Me comentaste que durante un período de 2 años te estuviste desplazando a Barcelona porque allí había un instrumento dermatoscópico llamado *FotoFinder*, el cual consiste en una videodocumentación y un diagnóstico de enfermedades de la piel, el cabello y las uñas.

¿Cuántos años tenías en esa época?

-Pues esto hace 3 años, con 34 o así.

-Y alguna vez se te ha detectado alguna alteración de la piel a parte del nevus?

-No, ya tengo bastante.

-Te has tenido que desplazar a más sitios a lo largo de tu vida por el nevus epidérmico o por el síndrome de Solomon?

-He estado desplazándome para saber si la alimentación que llevaba era la correcta por el calcio y el fosforo... En la clínica Universitaria de Navarra ¿Te suena?

-No, es que hay muchas clínicas universitarias.

-Sí, bueno este era un hospital privado ubicada en Pamplona. Me hicieron análisis y pruebas... Allí no vieron que me pudieran hacer nada más de lo que me estaban haciendo aquí en Zaragoza.

-¿Fuiste por voluntad propia o alguien te derivó?

-Por voluntad propia para saber si allí había alguna información que allí no se supiera o algún tratamiento... Pero me dijeron que estaba bien tratada en cuestión de alimentación, entonces continué aquí y ya está.

-Muy bien. Cuando hablábamos yo te pregunte si habías tenido alguna vez esa necesidad o simplemente ganas de saber acerca del nevus y el síndrome de Solomon (origen, relaciones con otras enfermedades....). Tú me comentaste que durante una época sí que habías estado preocupada y que incluso investigabas por tu cuenta.

¿Cuántos años tenías cuando comenzaste a sentir curiosidad?

-A ver si te suena unos 17 o 18 años.

-¿Y a quién o a qué recurrías para obtener información?

-Pues es cuando comenzaba todo este tema del mundo del internet. Entonces, no había las tarifas planas y según el tiempo que estuvieras tenías que pagar. Así

que ya te puedes imaginar la factura que le debía llegar a mis padres así que mirando por internet.

-Y ¿Allí encontrabas información siendo una fuente pionera?

-No mucho la verdad, del nevus sí pero del síndrome de Solomon muy poco. Algún artículo sí pero muy poco.

-Sin embargo, me comentaste que has llegado a un punto en que prefieres vivir sin preocuparte por estas alteraciones

-Pues sí, porque con todo lo que he pasado... Eso no significa que si me pasa cualquier cosa no me llame la atención pero nada más.

-¿Eso significa ignorándolas o simplemente aceptándolas sin importar qué ha pasado?

-Aceptando lo que ha pasado y ya está.

-¿Entonces ya no sientes curiosidad por el nevus y el síndrome de Solomon?

-Pues es lo que te digo... Si sé que hay alguna cosa o algún tratamiento sí, no me importa. Pero estar buscando y mirando más... No. Ha surgido el tema de hablar contigo pero no es un tema que me quite el sueño ya.

-Muchas gracias Maria por hacer posible esta entrevista.

-De nada.

### 1.5.- ENTREVISTA CON XAVI

Esta entrevista la realicé con Xavi, un chico de 23 años afectado de un nevus vascular des del glúteo al pie derecho lo que hace que tenga un hueso y una masa muscular más en grande en comparación con su otra extremidad.

-Hola Xavi.

-Muy buenas.

-Para comenzar, me gustaría preguntarte si en el embarazo de tu madre o en el momento de tu nacimiento hubo alguna complicación.

-Sí, yo nací por cesaría porque el cordón umbilical me dio dos vueltas en el cuello. Así que tuvieron que abrir a mi madre y darme dos vueltas a mí para poder sacarme pero a partir de ahí todo correcto.

-Me comentaste que el nevus vascular es congénito, es decir, que estuvo presente en el momento del nacimiento ¿Sabes cuál fue la respuesta de tus padres y los especialistas?

-Pues al principio fue una reacción mala porque no sabían lo que era y al tener el nevus tan gran grande y colorido se preguntaron que será. Entonces más adelante se fue descubriendo que no era nocivo y que simplemente era un nevus vascular que únicamente requería un control y un seguimiento.

-¿Ni siquiera los especialistas deducían que era?

-Al principio no pero después sí porque estuvieron estudiando mi caso. Sin embargo, suele ser frecuente en el rostro.

-Claro. Entonces, desde los 5 años comenzó a extenderse hasta los 9 aproximadamente. Fue en ese período cuando te hacían un seguimiento



dermatológico y cardiovascular ¿Recuerdas cómo era el procedimiento que se realizaba para controlar el desarrollo del nevus?

-Sí, bueno. Yo recuerdo que de pequeño me colocaban en una báscula y medían mi altura y posteriormente cuanto me medía cada pierna. Más tarde, hacían unos cálculos para saber la diferencia de la longitud de la masa muscular y ósea a causa del nevus y ese era de momento el control.

-De acuerdo ¿En qué centro médico se realizó el control?

-Desde un principio se llevó des del Hospital Sant Pau en Barcelona y luego hacía los 12 o 13 años se trasladó todo a Sant Joan de Déu.

-¿Alguna vez sentiste dolor o alguna molestia mientras se expandía durante esa época o simplemente iba creciendo con el resto de tu cuerpo?

-La verdad es que iba creciendo con el resto de tu cuerpo y no tuvo ninguna sensación de molestia ni nada.

-Me explicaste que para compensar el desnivel de un 1,2 cm que provoca el nevus has tenido que llevar plantillas en ambos pies siempre ¿A parte de esto ha habido otros factores en tu día a día en los que has tenido que hacer alguna adaptación por ello?

-Actualmente no pero he tenido que llevar otros tipos de zapatos para poder poner las plantillas porque si no era muy incómodo.

-¿Unos zapatos especiales podemos decir?

-Sí, unos zapatos más ortopédicos.

-Y ¿Algún tipo de pantalón especial por la textura o el tacto?

-No pero siempre de más pequeño siempre había ido con pantalón largo y después bueno pues perdí el miedo y ya fui con pantalón corto, dando igual si me lo mirarán o no.

-De acuerdo. Cuando eras pequeño siempre había algún que otro comentario despectivo o ignorante a causa del poco conocimiento que se tiene acerca de los nevus en ambientes sociales aunque estos son comunes ¿Puedes explicar con qué lo comparaban o cuales eran estos comentarios?

-Pues siempre hay alguna broma y siempre ha sido en plan como mancha de vino o piel roja, cosas así. No sé, no lo he tomado mucho en cuenta. Algunas han sido más ofensivas que otras pero no me lo he tomado en serio.

-¿A quién acudías cuando te decían estos comentarios? ¿Te sentías mal?

-Pues sentirme mal, sentirme mal... Al principio, supongo que a los 11 o 12 años que es cuando comienzas la ESO es una etapa muy difícil porque conoces a nuevos críos, niños, compañeros... Y cuando te ven por primera vez te preguntan: "Oh ¿Qué tienes ahí? ¿Qué es eso?" Y no sé, siempre hacían alguna broma que no venía a cuento.

-¿Ya pero cuando te sentías mal a quién acudías?

-A mis padres, sobre todo a mi madre.

-Y ¿La respuesta de los responsables de la escuela cuál era?

-Pues una vez estuvo todo explicado la respuesta no fue negativa, entendían que era lo que pasaba y no hubo ningún problema. Todo estaba en su sitio así que no hubo ninguna "terapia al odio hacia lo que tuviese", era algo normal.

-Entonces cuando alguien intervenía, algún compañero de manera errónea ¿Ellos actuaban?

-Sí, muchas veces sí porque por ejemplo un caso en que yo tenía unos 11 o 12 años estaba en la piscina porque nosotros hacíamos competición física allí y un compañero me comenzó a decir cosas sobre mi nevus y el responsable le paró los pies en seco diciéndole que por aquí no iba bien por ese camino y que me dejara en paz. Normalmente, estas cosas se han resultado así.

-De acuerdo. Me dijiste que a la hora de hacer amigos no tuviste ningún problema y el hecho de tener pocos es porque eres una persona selectiva a la hora de escoger tus amistades ¿Verdad? ¿Podemos decir entonces que nunca te ha sido un obstáculo, pequeño o grande, a la hora de relacionarte con los demás?

-La verdad es que no porque claro es lo que pasa, la primera impresión es siempre la que cuenta porque es la primero que ves de una persona. Luego es lo típico que dices me cae bien esta persona porque me lo paso bien con ella, es divertida... Entonces, es cuando empiezas a no tener en cuenta según qué aspectos físicos y te fijas más en cómo es esa persona. Yo creo que mis amigos me aprecian por eso no porque sea más o menos guapo, tenga más o menos dinero ¿Sabes?

-Además que tu nevus tienes la suerte de que este localizado en la pierna. Quiero decir, que no es un sitio muy visible... teniendo en cuenta que los nevus vasculares suelen estar por la zona facial y lo tuyo es como más llevable también ¿No?

-Sí, es verdad. Si me hubiera salido en la cara fuera sido diferente.

-De acuerdo ¿Entonces quién fue tu mayor ayuda en esa época y por qué?

-Pues sobre todo mis padres y los controles que me han ido llevando tanto psicológico como fisiológico. Me he hecho unas cuantas pruebas... Y mira, quizás otros padres dirían: "De acuerdo tiene una mancha, pues ya está". Pues no, en este caso al contrario.

-De acuerdo. Entonces tus padres te han ido acompañando mucho durante este proceso, solían estar por ti y sobre todo por el hecho de que esta anomalía no representarse ningún problema para ti a la hora de aceptarte ¿Crees que si ellos no hubieran insistido tanto en este hecho te hubiera sido más difícil vivir con ello?

-Por supuesto, totalmente. Porque quizás había la posibilidad de que lo hubiera ignorado por completo como podría haber pasado de que no lo hubiera ignorado por completo y fuera uno de los mayores dramas de mi vida. Por eso mismo yo

opino que he tenido suerte y han hecho las cosas de una manera más apropiada para mí.

-De acuerdo. Sin embargo, me llegaste a comentar que incluso te alegras de tenerlo ¿Por qué?

-Es una larga historia porque hay mucha más gente que tiene un nevus aparte del mío pero no sé, no es algo que se vea día a día. Es algo que me hace sentir especial y diferente porque yo siempre me he sentido especial a todo el mundo y el tenerlo es como: "Mirad chicos, soy diferente incluso en esto". No sé, es una sensación que me gusta porque es como que tengo mi propio espacio y mi propio yo.

-¿Te gusta tener esa peculiaridad física a diferencia de los demás?

-Sí, porque es algo estético. Si fuera algo más grave pues no estaría tan contento con ello.

-De acuerdo. Más tarde con 14 años te hacen 3 resonancias y pruebas de esfuerzo, por suerte todo sale bien. Entonces, te derivan de Sant Pau a Sant Joan de Déu y ahí te proponen hacerte una sesión láser ¿Qué dijiste y por qué?

-Se me propuso realizarme una terapia láser para eliminarme el nevus pero fue una decisión de unos 5 minutos porque era un caso estético en este caso y entonces dije que sí es sólo estético para que me voy a someter a esta intervención... Las personas nacemos como nacemos y ya está, no hay que darle más vueltas.

-Claro, de acuerdo ¿Desde entonces te han vuelto a hacer algún seguimiento con el nevus? ¿Has ido al dermatólogo o al cardiólogo?

-Hace mucho que no, debería ir para quitarme cosas de encima y no preocuparme más por ello.

-Más adelante, durante el curso de la ESO tus resultados académicos no eran buenos. Y tuviste que irte a una escuela de adultos. Posteriormente, empezaste un grado de diseño gráfico.

No obstante, mientras cursabas la ESO tenías planeado hacer algo relacionado con genético porque tenías intriga acerca de cómo funcionaba en parte también por el nevus ¿Verdad?

-Sí, en parte para saber cómo funciona el genoma humano básicamente, el hecho de cómo puede cambiar de una persona a otra por un sólo eslabón de la cadena del ADN.

-Básicamente ¿Tenías intriga por saber el origen del nevus que tienes?

-Sí, en qué momento había mutado una parte de mi genoma para que en mi pierna saliera eso.

-¿Era parte por ello? ¿La intriga que tenías?

-Sí, para desentrañar uno de los misterios que tiene el cuerpo humano en sí.

-De acuerdo. Y ¿Por qué escogiste el grado de diseño gráfico y no el de cocina, por ejemplo?

-Pues porque a mí siempre me ha entusiasmado y me relajaba. Además que mis padres estuvieron insistiendo mucho tiempo que era algo que me apasionaba y me hacía diferente del resto de la gente... Así que decidí presentarme a unas pruebas de acceso de unas escuelas sobre una modalidad que a mí me gustaba y me interesaba mucho al poder dibujar y a raíz de eso y con mucho trabajo he conseguido ir avanzando hasta tener unos estudios más avanzados sobre el estudio del diseño.

-Ya sé que a lo mejor no te lo habías planteado o quizás cuando lo escogiste sí, no lo sé. Pero ¿Quizás lo relacionabas con tu manera de pensar sobre qué eres diferente al resto?

-Pues sí, tal vez. Porque la mayoría de gente que conozco pues no tienen unos estudios que estudian a la universidad o así. Y yo siempre me he sentido muy diferente y de hecho la gente que se relaciona conmigo somos muy diferentes, muy estéticos quizás. Es como que tenemos algo en la cabeza que nos hace pensar diferente y por ello no sé... Yo siempre me he sentido diferente en este aspecto.

-¿Puedes explicar la idea que me contaste acerca de hacer de tu nevus vascular arte?

-De acuerdo. Yo tenía la idea de hacerme un tatuaje, aparte de que estoy en la edad y que me gusta pero a mí me recomendaron que tanto mi nevus como cualquier otro tipo mejor no tatuarlo ni pasar una aguja por encima. Y yo estuve pensando que a mí me gusta mucho la cultura japonesa como es la Carpa Koi que es una carpa japonesa y pensé que tatuar una carpa y hacer que el nevus sea las olas pero como más rosadas que cubrieran un poco el pez. Esa era mi idea, que el nevus formará parte de mi tatuaje. Son dos cosas que me gustan mucho y forman parte de mí, es como darle más belleza incluso al nevus, darle un punto más artístico. Más diferente, como yo quizás.

-Bien. Esto no estaba en las preguntas pero te lo quiero preguntar: Tú antes de ver mi encuesta me dijiste que tenías bastante desconocimiento y por el hecho de encontrarla te has informado más sobre el nevus. Me dijiste que no te acordabas del nombre ni de por qué era causado...

-Pues la verdad es que no. Cuando vi tu encuesta mire para ver de que trataba y en cuanto vi que había un nevus que era exactamente igual al mío dije: "Ostras ¿Esto qué es?" Y empecé a indagar un poco más porque no sabía que lo que tenía, tenía nombre y apellidos. Así que empecé a buscar sus causas, sus

consecuencias y me informe un poco más... Por el hecho de que me dio muchísima curiosidad.

-¿Alguna parte de la encuesta también te ayudo o no?

-Sí, la verdad es que sí. Después de mirarla y leerla una primera vez, la conteste porque sinceramente porque habían cosas que no sabía ni lo que eran, la verdad. Posteriormente de informarme dije: “De acuerdo, ahora sí puedo contestarla”.

-De acuerdo. Muchas gracias Xavi, por tu tiempo y hacer posible esta entrevista.

-De nada, a ti.

## **2.- Entrevistas a especialistas de diferencias disciplinas médicas sobre los nevos:**

### **2.1.- ENTREVISTA CON EL DR. FRANCISCO XAVIER REAL**

Entrevista al Dr. Francisco Xavier Real, catedrático del departamento de ciencias experimentales y de la salud en la UPF y coordinador del grupo del programa de Biología Celular del Cáncer del CNIO (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas). Es uno de los investigadores más importantes actualmente de oncología y especialmente en el cáncer de páncreas y de vejiga. Además, ha colaborado en investigaciones relacionadas con los nevos epidérmicos.

-La investigación que lleva a cabo tu grupo de carcinogénesis epitelial en el CNIO tiene la finalidad de entender la fisiopatología de estos tumores y aplicar estos conocimientos en el entorno clínico ¿Correcto?

-Correcto.

-Muy bien. Para comenzar me gustaría preguntarle cuál fue el motivo o los motivos que le encaminaron a ser un investigador oncólogo.

-Siempre he tenido curiosidad por entender la biología y la naturaleza. Soy curioso, tengo curiosidad por entender el mundo.

-¿Hay alguien de tu familia que te haya influido en este hecho?

-No, en mi familia no hay nadie excepto de mi padre que creo que era una persona inquieta y curiosa también, tenía algunos estudios; mi madre no tenía estudios, puede que en eso no nos parezcamos tanto aunque en otras cosas sí. Después, tenía un vecino que tenía cierto interés en esto y fue el que me ayudo a comenzar a trabajar en el laboratorio y fue así como comenzó.



-Muy bien. Adentrándonos en el ámbito de la medicina, como sabrá el nevus epidérmico queratinocítico o lineal es una anomalía que presenta mosaicismos generalmente benignos en el desarrollo de la epidermis (incluyendo queratinocitos, sebáceos, glándulas apocrinas...) el origen del cual surge de una mutación de genes como FGFR3, FGFR2, PIK3CA y otros genes relacionados con los RAS que codifican proteínas en la señalización celular y ayudan a varios procesos celulares como la regulación del crecimiento y la división de las células de la piel.

-Bien. Usted ha realizado estudios de esta condición junto con otros dermatólogos e investigadores ¿Cuáles crees que han sido los tres resultados más relevantes de estas investigaciones?

-El primero ha sido descubrir alguno de estos genes que causan los nevus. Estos genes no se conocían y en colaboración con esta gente hemos identificado algunos de estos genes, no todos. La segunda cosa más importante, ha sido que estos genes en determinadas condiciones pueden contribuir al desarrollo de cáncer en estas personas y puede que la tercera observación más importante ha sido que el fenómeno del mosaicismos no es un fenómeno tan infrecuente como nosotros pensamos sino que todos nosotros somos *mosaicicos*, diferentemente pero todos somos *mosaicicos*.

-Muy bien, esta era una de mis preguntas. ¿Cuáles fueron los instrumentos que utilizasteis para observar los genes mutados? ¿Os limitasteis a sólo observar o experimentasteis con estos?

-La observación... ¿Qué quieres decir con la observación?

-Si analizasteis lo que eran los genes mutados o experimentasteis con tratamientos...

-No, nosotros no experimentamos con ningún tratamiento, hay gente que lo está haciendo. A nosotros lo que nos interesa fue entender, encontramos con el Dr. Toll y otros colaboradores algunos pacientes con cáncer de piel y encontramos en otros pacientes que tenían al mismo tiempo nevus y cáncer, intentamos averiguar

si estos dos problemas estaban conectados y si había una relación, vimos que sí. Fue así como nos centramos en la investigación.

-Concretamente en el estudio llamado *FGFR2 mutaciones somáticas embrionarias en los nevos epidérmicos queratinocíticos* se menciona que el análisis bioinformático se clasificó esta mutación como nociva ¿Sabe usted por qué?

-Bien. Por varias razones, la primera es porque la encontramos en cáncer y eso nos lleva a pensar que es importante. La segunda que está implicada en la proteína FGFR2, una proteína importante con funciones celulares como la proliferación y la tercera porque hicimos una serie de estudios computacionales que permiten modalizar la estructura de FGFR2 y sugieren que esta mutación está en una región de la proteína relevante desde un punto de vista computacional que muchas mutaciones pueden no tener ningún efecto en el funcionamiento de las proteínas computacionalmente<sup>2</sup>, es decir, es una predicción experimental que esta mutación sería funcional.

-Muy bien. Actualmente, el tratamiento más utilizado es el láser para esta clase de enfermedades todo y que puede mejorar la parte estética siempre vuelve a reproducirse las células mutadas debido a que es una mutación de los genes ¿Crees que se podría tratar genéticamente esta enfermedad y cómo sería el proceso?

-Los nevos tienen una presentación muy variable: hay personas que tienen un nevus que está en una región de la piel y personas que lo tienen sistematizado, es decir, que están en muchas zonas de la piel y que es más probable que estén afectados otros tejidos. Son más infrecuentes los casos que afectan a muchas células de muchos tejidos que sólo los que afectan a una región y el planteamiento tendría que ser totalmente diferente.

---

<sup>2</sup> **Computacional:** de la tecnología informática o relacionado con ella, o que utiliza los métodos o recursos de la informática.

En los casos en los cuales la afectación es más general me es difícil pensar en una solución genética, una corrección por ejemplo de las mutaciones creo que es difícil de pensar. Creo que se tendría que pensar si es necesario porque en muchos casos, puede que ni siquiera sea necesario hacer un tratamiento excepto del punto de vista cosmético y estético en el punto de vista social pero si no presenta ningún riesgo medico quizás lo más importante es estar atentos, seguir a los pacientes de forma cuidadosa, quizás un poco más que en general pero aparte de eso no tendría por qué tratarse.

**-Pero ¿Cree que una terapia génica es posible?**

-En los casos de los nevos que presentan mutaciones en muchas células de muchos tejidos, no es muy fácil. Creo que podrían haber posibilidades pero se presentan como una cosa muy obvia a lo mejor se podrían utilizar fármacos ¿No? Pero dar fármacos, durante mucho tiempo o durante toda una vida también se tienen que poner en un balanza y comparar los posibles beneficios y riesgos.

**-Se sabe por evidencia experimental que la causa genética del 80-90% de esta condición se identifica como una mutación activadora de un oncogén. Además, esta enfermedad puede estar asociada al cáncer como bien has dicho; de endometrio, mama y vejiga.**

-En el caso de FGFR2 porque también hay otros genes que están implicados.

**-De acuerdo ¿Sabría decirme sabiendo los genes que causan esta anomalía si es probable que la gente con nevus epidérmico generalmente a lo largo de su vida sufra cáncer o depende completamente de cada caso? Bien. Usted ha dicho que son más probables los sistematizados.**

-A ver, estas mutaciones pueden contribuir en el desarrollo del cáncer eso no quiere decir que cada célula que este mutada de cáncer ni muchísimo menos para que dé lugar a un cáncer tienen que acumularse muchas mutaciones. Por tanto, evidentemente cuantas más células estén afectadas más probable es que se dé cáncer. No obstante, hay tejidos en los que una mutación les da

completamente igual y no presenta ninguna ventaja para desarrollar cáncer por tanto, es como si no hubieran mutaciones. Eso pasa con modelos humanos y también con modelos de ratones.

También sabemos que no es sólo la mutación. Como tu decías, cuál es el riesgo en diferentes personas, es que no es solamente el gen mutado del nevus epidérmico también hay que tener en cuenta todas las otras fuentes de diversidad genética que hay en los individuos por tanto es muy difícil de predecir actualmente y no podemos saber exactamente. Podemos saber que según el gen mutado, cuales son los tejidos que son más probables que fueran sensibles a la acción de estos genes pero nuestro conocimiento en este sentido es bastante fermentado. Por ejemplo, en el caso de FGFR2 se encuentra en algunas mutaciones de mama y endometriales; FGFR3 que también es un gen que está implicado en nevus no parece que sea tan importante en cáncer de mama y endometrial. Por tanto, es más probable que una persona con FGFR2 es posible que tenga estos problemas en la vejiga y el endometrio; y el que tiene FGFR3 puede tener más posibilidades de tener otro tipo de alteraciones.

**-¿Entonces cree que es recomendable hacer un estudio genético de los individuos afectados de esta enfermedad para poder prevenir el cáncer?**

-Bien. Yo creo que es mejor saber que no saber ¿No? Entonces ¿Cómo aprendemos nosotros? Nosotros aprendemos sobre las cosas haciendo investigación y aumentando el conocimiento. Actualmente, sabemos más de lo que sabíamos hace 10 años. Por tanto, los nevus si son sistematizados creo que cabe la posibilidad de desarrollar un cierto tipo de cáncer como otra gente que tiene mutaciones familiares, es decir, que las heredan de sus padres, hay que hacer un seguimiento un poco más acurrado.

En este momento, no creo que haiga ninguna razón para pensar que podría ser muy alta la predicción de desarrollar cáncer. Sin embargo, también te puedo decir que una persona que hereda una mutación de sus padres de un gen con cáncer tendría esta mutación en el 100% de las células, entonces sería un paciente con un mosaicismo en un 10, 20 o 30%. Así que en principio el riesgo es menor que

alguien que hereda el gen mutado de sus padres por tanto no es necesariamente un nevus sistematizado que afecte a todos sus tejidos. Tener un cuidado especial para el seguimiento de estos pacientes, sí tiene sentido.

-Bien. Sin embargo, yo sólo he estado informada de que ha habido casos de cáncer de vejiga desarrollado a causa de que los afectados tenían un nevus epidérmico y que este se desarrolla en el tejido interno de la persona ¿Qué explicación podría darme usted sobre este hecho si sólo tiene lugar en un número muy reducido de casos?

-¿Qué explicación en relación a que?

-¿Por qué tiene lugar en un número muy reducido de casos? Bien, es lo que acaba de decir...

-Si tú tienes muchas células mutadas es en principio más probable que si tienes un número menor de células. Este es uno de los elementos, puede que haya otros, pero este es el que se ha repetido más veces. Los otros no los conocemos tan bien pero este es el más evidente por la producción de células.

-Y ¿Esto también puede variar según el gen mutado?

-No necesariamente. ¿Puede variar según el gen mutado? No tenemos ninguna evidencia puedo imaginarme que sería una variante pero sobre todo varía según cuando se ha producido la mutación y otros elementos que no conocemos muy bien que determinan el desarrollo embrionario después del periodo postnatal, no sabemos muy bien la dinámica de las poblaciones. No sabemos si el 10% de las células tienen una mutación en el nacimiento o el 10% las tienen en el momento de la muerte, si las normales o las mutadas tienen una ventaja respecto a la otra... Esto no lo conocemos todavía por tanto, hay muchas incógnitas aquí.

-Respecto a la pregunta de antes... Se sabe que un 30% de cáncer de vejiga tiene respuesta a la terapia adyuvante ¿Podría ser este un buen tratamiento para un afectado del caso anterior?

-El tratamiento del cáncer y el tratamiento del nevus es totalmente diferente, no tiene nada que ver. Los pacientes que tienen un nevus no tienen por qué tener un cáncer.

-Pero si desarrollan un cáncer de vejiga...

-Si desarrollan un cáncer de vejiga en principio se tiene que manejar igual que todas, no hay razón para pensar que son diferentes, que yo sepa. Entonces sería una opción la terapia adyuvante, depende de cómo se presenta el cáncer pero lo que quiero decir es que un paciente que presenta cáncer de vejiga en el contexto de un nevus epidérmico sistematizado que afecta a otros tejidos no tiene que tratarse diferente que otro cáncer de vejiga.

-De acuerdo. Usted, Dr. Paco Real entrando en factores más amplios ha realizado un estudio llamado *Somatic mosaicism: on the road to cancer* junto con el investigador Luis C. Fernández que también trabaja en el CNIO.

Muy bien. Personalmente, usted Dr. Paco Real ¿Piensa que el mosaicismo puede surgir al azar o siempre hay unos factores que provocan esta aparición? ¿Cree que esta condición ahora se presenta en más personas que en un pasado?

-¿Qué ahora surge en más personas que en el pasado? Eso no lo podemos decir, no lo puedo decir porque no tenemos nada con que compararlo. Puedo especular pero no tengo ningún fundamento, ninguna evidencia científica.

Las mutaciones que aparecen tanto en las células del nevus como en otras células son consecuencia de otro tipo de procesos y hay un debate científico presente sobre cuáles son los mecanismos principales que provocan estas mutaciones. Algunas mutaciones aparecen simplemente porque el ADN no es una molécula perfecta, otras mutaciones aparecen porque las polimerasas que duplican el ADN no son perfectas y algunas mutaciones a lo mejor aparecen porque determinadas personas han sido expuestas a determinados mutágenos;

por tanto hay muchos elementos que pueden dar lugar a esto ¿Cuáles condicionan más? No lo sabemos porque el tema del mosaicismo es un tema relativamente reciente y además no sólo participa el que aparezcan las mutaciones sino que efecto tienen las mutaciones ya que algunas pueden tener resultados colaterales negativos así que estas células se eliminarán del tejido. Lo que quiero decir es que no se puede hablar muy genéricamente: diferentes tipos de mutaciones causadas por diferentes tipos de genes que pueden tener efectos muy diversos.

-¿Cree que todas las personas tienen un mayor o menor grado de mosaicismo pero este se manifiesta con variabilidad según la epigenética?

-Puede ser, perfectamente. De hecho el efecto de que estos genes se manifiestan más o menos según el tejido, refleja que hay diferentes programas genéticos o epigenéticos. Yo no conozco ningún caso en el que se haya demostrado la expresividad somática de este tipo depende del contexto epigenético pero es perfectamente posible que pase. Me lo puedo imaginar.

-Centrándonos en este concepto ¿Qué suele activar este material genético que en un principio estaba inactivado?

-Bien. La epigenética regula de diferentes maneras: una regulación de la epigenética que por decirlo así, está escrita en el material genético durante la transición de los diferentes tipos de células y la formación de los diferentes tipos de tejidos pero después gran parte de la expresividad del material genético puede estar condicionada por exposiciones externas: fumar, luz ultravioletada... La epigenética es donde se encuentran los factores genéticos y los factores ambientales por tanto pueden haber muchas variables.

-De acuerdo, muy bien. Gracias por responder a estas preguntas

-Gracias a ti y espero que tengas suerte en tu trabajo de investigación, ya me harás llegar la versión final del trabajo.

## **2.2.- ENTREVISTA CON EL DR. AGUSTÍ TOLL**

Entrevista al Dr. Agustí Toll, dermatólogo y especialista en cirugía cutánea. Actualmente trabaja como médico adjunto del Servicio de Dermatología del Hospital del Mar e investigador y colaborador del proyecto de investigación de cáncer cutáneo de no melanoma del Parque de Salud de Barcelona. Además, ha sido reconocido por instituciones como la European Academy of Dermatology and Venereology.

-Para comenzar, me gustaría preguntarle qué es lo que le impulso a ser uno de los dermatólogos e investigadores de cáncer de no melanoma más importantes en Cataluña.

-Muy bien. Yo soy dermatólogo especializado en cirugía dermatológica entonces una de las patologías que trato es el cáncer de piel y hacemos cirugía de cáncer de piel. Sin embargo, también tratamos patologías benignas cutáneas que no son cáncer pero pueden afectar al paciente por la extensión, por molestias estéticas o porque la herida se infecta; entonces también las tratamos de muchas maneras con cirugía, técnica convencional como el bisturí, el láser u otras técnicas.

Nosotros estábamos centrados sobre todo en el estudio de estas enfermedades más malignas y tenemos un grupo de investigación en cáncer de piel y del estudio de las mutaciones que puede tener el cáncer de piel buscando predictores de agresividad en este cáncer e incluso posibles predictores de respuestas o dianas terapéuticas; si conocemos las mutaciones de las enfermedades en el futuro pueden haber tratamientos directos a estas mutaciones que mejorasen la enfermedad en lugar de tratarlas con bisturí que son agresivos, aun estamos haciendo con algunas cosas tratamientos que son del siglo XIX o anteriores. Entonces, con esta búsqueda hace unos años contacto con nosotros un investigador del IMIM que ahora está en el CNIO que es el Dr. Paco Real y él estaba haciendo investigación en cáncer, en concreto de cáncer de vejiga del cual ya se sabía bastante cuales eran las alteraciones genéticas que lo originaban y le había surgido recientemente un estudio con un modelo animal en el que se observaba unas mutaciones determinadas que daban lugar a cáncer urotelial y



además, lesiones cutáneas que nosotros veíamos en la clínica. Él mismo se puso en contacto con nosotros para ver si podíamos mirar estas alteraciones genéticas con estas patologías benignas de la piel pero que podían tener mutaciones genéticas similares a las que se encuentran a los tumores de vejiga. A partir de ahí colaboramos en hacer unos estudios; en primer lugar con queratosis seborreicas que es una enfermedad de la piel benigna que afecta a gente madura a partir de los 50 o 60 años y es un motivo estético de consulta habitual que también las tratamos con métodos agresivos. Y además, comenzamos a estudiar estas alteraciones genéticas con estas enfermedades que se parecen bastante a otras lesiones que están presentes en gente más joven o en el nacimiento como son los nevus epidérmicos y que comparten algunas características clínicas y después hay también la biología molecular, es decir, las mutaciones con las queratosis seborreicas.

Así fue como comenzó el interés con estas patologías benignas que las llamamos epiteliales porque afectan a la primera capa de la piel que se llama epidermis.

-A continuación, me gustaría destacar que los estudios que has realizado sobre los nevus tratan básicamente sobre los nevus epidérmicos, como por ejemplo en los escritos: *Los nevus epidérmicos queratinocíticos se asocian con mutaciones de RAS en mosaicismo; postcigóticas HRAS y KRAS mutaciones causan nevus sebáceos y síndrome de Schimmelpening...* ¿Por qué este interés en concreto con este tipo de nevus?

-Bien. Los nevus epidérmicos queratinocíticos es una de las enfermedades de la piel genéticas con mosaicos más frecuentes en un centro de dermatología y como comentaba antes, no tenemos un tratamiento eficaz. Los tratamientos que tenemos son *ablativos* como nosotros decimos son quemar u operar y podemos dejar cicatrices, es decir, no hay tratamiento óptimo para ello. Buscando un tratamiento más efectivo es por lo que nos interesa estudiar las mutaciones porque los nevus epidérmicos es una alteración relativamente frecuente.

El Schimmelpening es una enfermedad que además de afectar a la piel puede afectar al ojo, al cerebro y es una enfermedad más compleja y mucho más

infrecuente pero que está relacionada con los nevos epidérmicos queratinocíticos convencionales y a parte de este interés para la prevalencia<sup>3</sup> porque no tenemos un buen tratamiento. Además, se ha visto a veces, que los nevos epidérmicos queratinocíticos de forma más infrecuente se pueden asociar a enfermedades en otros tejidos y especialmente parece que se pueden asociar en algunos casos a cáncer de vejiga.

-¿Ha habido algún o algunos descubrimientos destacables sobre los estudios que has llevado a cabo sobre los nevos epidérmicos?

-Lo que hemos visto es que las mutaciones de los nevos epidérmicos son bastante parecidas a las que se pueden encontrar en cáncer de vejiga pero en la piel no dan lugar a cáncer y eso tiene interés porque seguramente la piel tiene algunas peculiaridades genéticas que hacen que no progresen estas enfermedades, que no invadan y no den lugar a una enfermedad agresiva. Y por otro lado, esta asociación posible con tumores de vejiga pero no sabemos exactamente que enfermedades de la piel por características clínicas o genéticas tienen más riesgo a tener cáncer de vejiga y este tipo de cáncer sí que pueden tener una repercusión importante en el sentido de que pueden ser agresivas: progresar localmente e incluso dar lugar a metástasis. Todavía estamos haciendo estudios para ver la relación entre la enfermedad de la piel y la enfermedad urotelial.

-Los nevos epidérmicos son anomalías de la piel causadas por mutaciones genéticas ¿Cree que a causa de esto las personas afectadas tendrían que hacerse una biopsia molecular para prevenir el desarrollo de otras enfermedades como el cáncer de vejiga o endometrio?

-Esta es una pregunta muy interesante, es muy pertinente y es una pregunta por la que aún no tenemos respuesta. Bien, probablemente no haga falta hacer un

---

<sup>3</sup> **Prevalencia:** en epidemiología, se denomina prevalencia a la proporción de individuos de un grupo o una población que presentan una característica o evento determinado en un momento o en un período determinado.

estudio genético con todos los nevos epidérmicos porque la mayoría son alteraciones localizadas en una región de la piel que no se asocian a alteraciones en otros tejidos u órganos del paciente y la mayoría los podemos tratar más eficazmente con tratamientos como el láser, por ejemplo.

Aunque si tuviéramos un tratamiento efectivo, en este caso molecular, entonces probablemente tendríamos que hacer un estudio genético porque hay diversas mutaciones que pueden dar lugar a la misma enfermedad. Si tuviéramos tratamientos lo más probable es que no tendríamos uno sólo para tratarlas todas sino que dependería mucho de las alteraciones genéticas que hubiera y tendríamos que adaptar el tratamiento genético a esa mutación. En ese sentido incluso en las lesiones relativamente pequeñas estaría bien tener conocimiento de la mutación.

Actualmente estamos haciendo estudios en diferentes casos para poder observar que mutaciones hay y hemos encontrado bastante como son las mutaciones más frecuentes como el RAS por ejemplo, también hay otras como PIK3CA, FGFR3, FGFR2. Todas son de la misma vía pero es una vía un poco compleja que tiene diversos genes implicados y cualquiera de estos que se mute puede dar lugar a una enfermedad similar pero antes de tratarlas tendríamos que saber exactamente que mutación es.

Por otro lado, también tenemos interés en saber si hay unas mutaciones concretas en la piel que se asocian más en enfermedades uroteliales, para saber si hay un predictor genético. Además, la piel es muy asociable porque puedes coger un trozo y buscar las mutaciones; si tuviéramos este acceso fácil para saber las mutaciones de la piel y hubiera un marcador genético en otros tejidos u órganos estaría bien para hacer un *screening*<sup>4</sup>, es decir, identificar según la mutación de la piel el riesgo por ejemplo, de cáncer de vejiga. Sin embargo, estos estudios aún no los tenemos y es muy probable que si alguien tiene un nevus epidérmico pequeño y localizado no tenga posibilidades de tener riesgos en otros tejidos pero si es un nevus epidérmico muy extenso en estos casos quizás no todos, pero algunos tienen riesgo a tener alteraciones en otras localizaciones.

---

<sup>4</sup> **Screening:** el *screening* o cribado es un test que consiste en estimar el riesgo de una determinada condición.

-Entonces sería recomendable...

-Sería recomendable tener estudios genéticos en estos seguro.

-De acuerdo ¿Cómo es posible que en algunos casos de afectados hayan antecedentes familiares?

-Esto es extraordinario y podríamos decir que el 99.9% de los nevos epidérmicos no tienen antecedentes familiares y lo que no sabemos tampoco es si la gente con nevos epidérmico muy extenso tiene riesgo de tener descendencia con enfermedades de la piel u otros órganos. Probablemente, el riesgo es muy bajo porque al ser un mosaicismo esa misma mutación tendría que estar en las gónadas, es decir, en los óvulos u espermatozoides y eso al ser un mosaicismo es poco probable, pero existe ese riesgo.

¿Qué alguien tenga un nevus epidérmico y al mismo tiempo antecedentes en la familia? Eso es muy extraño por el simple hecho que es un mosaicismo y si tu lo tienes en la piel es difícil que lo puedas transmitir a tus hijos sino lo tienes además en las gónadas.

-De acuerdo ¿Cree que hay factores de los nevos epidérmicos desconocidos? ¿Y de los nevos en general?

-Hay bastantes factores desconocidos sí, no sabemos muy bien la relación que hay entre unas mutaciones y la clínica, porque no todos los nevos epidérmicos son iguales porque unos son más extensos otros más verrugosos, otros se relacionan con alteraciones óseas. Incluso a veces la misma mutación puede dar lugar a lesiones diferentes; tampoco tenemos muy claro porque las mismas mutaciones en la piel dan lugar a una enfermedad que no progresa, es decir, que no da cáncer en cambio la misma mutación en la vejiga puede dar lugar a cáncer y cánceres agresivos, eso es un punto que sería interesante estudiar también; y lo que decíamos antes, saber la correlación de tener una mutación que dé lugar a una enfermedad en la piel y la respuesta en otros tejidos. El riesgo de tener descendencia afectada se tendrá que mirar también, como hacer el *screening* o hacer un seguimiento de pacientes con nevos epidérmicos extensos o con

mutaciones que tengan probabilidades de originar enfermedades en otros tejidos que no son tan accesibles con una biopsia al hígado o a la vejiga.

-Ahora me gustaría centrarnos en los demás tipos de nevus...

-¿Cuáles son los otros tipos de nevus? ¿Nevus melanocíticos?

-Sí y no melanocíticos.

-De acuerdo, no queratinocíticos.

-Pese a que en el Hospital del Mar hay dos líneas de investigación.

-No es verdad, son las que has encontrado ¿No? Hay otras líneas, dentro de lo que es cáncer si hay los procesos linfoproliferativos cutáneos, cáncer cutáneo de no melanoma y también hacemos algo con el estudio de melanoma. De acuerdo, sobre todo procesos linfoproliferativos y cáncer cutáneo de no melanoma que es un grupo totalmente aparte del melanoma.

-¿Cree que el Hospital del Mar está más especializado para nevus no melanocíticos como los epidérmicos, sebáceos... que los que sí lo son?

-Bien. Nosotros nos dedicamos a esto porque hay otros grupos que también son muy potentes en el estudio cutáneo de melanoma de los nevus melanocíticos.

-Como el Clínic.

-Exacto. Entonces esto está compartimentado, además por el tipo de patología que vemos y el grupo que somos nos hemos centrado más en estas dos líneas que has dicho muy bien: los linfoproliferativos y el cáncer cutáneo de no melanoma. Además, el segundo tipo de patologías son prevalentes, es decir, hay bastantes; en los linfomas son menos comunes aquí hay una unidad y unos compañeros que se encargan de esto y tratan bastantes pacientes. Igualmente estos estudios los hacemos en colaboración con otros centros que se llaman redes como la red que tenemos con nevus epidérmicos con Paco Real y otros

hospitales como Sant Joan de Déu y Sant Pau, si fuéramos nosotros solos no sería posible.

-Muy bien. Generalmente, un tratamiento común para mejorar la estética de los nevos es el láser, aún así nunca se acaba de eliminar la lesión del todo y suele volver a aparecer. A causa de que la mayoría son mutaciones genéticas ¿No cree que serían mejor tratamientos genéticos?

-Claro. Seguro que sería mejor y yo soy optimista, no podría poner un número de años pero lo que es ya revolucionario es que disponemos de tratamientos que van a dianas moleculares en cáncer sobre todo, y cada año salen de nuevos. Probablemente en la piel podremos utilizar estos tratamientos moleculares para tratar enfermedades que no tienen porqué ser cáncer pero que como el nevus epidérmico da lugar a cáncer en otras localizaciones y es factible que en el futuro salgan tratamientos sistémicos que significa que se da por la boca, pinchados o incluso tratamientos tópicos a través de la piel sin necesidad de ser agresivos con una crema que lleve un fármaco que vaya dirigido donde está alterada la mutación o la vía. Entonces es óptimo para dejar de tratar de forma agresiva lesiones cutáneas benignas que representan problemas estéticos importantes.

-Muy bien. En la mayoría de los nevos hay otras enfermedades que pueden estar relacionadas e incluso tienen el término síndrome propio del tipo de nevus para determinar un conjunto de patologías ¿Sabe si son causadas por las mutaciones que han desarrollado el nevus o son provocadas posteriormente como resultado de estas?

-Bien. Eso no lo sabemos, claro... Lo más probable es que la misma mutación en diferentes tejidos, diferentes partes de la piel incluso porque la piel tiene diferentes capas y dentro de cada capa hay diferentes estructuras: las que producen la grasa, la sudor, los nervios, linfocitos, células inmunitarias, vasos sanguíneos... Muchas estructuras. Lo que creemos y esto se tendría que

demostrar es que esta mutación en diferentes estructuras da lugar a un fenotipo<sup>5</sup>, a unas manifestaciones cutáneas diferentes pero probablemente muchas de estas manifestaciones diferentes no es porque hayan mutaciones diferentes o se acumulan las mutaciones sino porque afectan a órganos u estructuras diferentes.

-¿El mismo gen mutado?

-Exacto. Como cuando estudiábamos las lesiones de la piel y de la vejiga, estos pacientes que tienen unas lesiones malignas en un órgano pero que tienen en principio la misma mutación y en la piel da lugar a mutaciones benignas. De hecho, ya hay estudios que demuestran que la misma mutación puede dar lugar a alteraciones vasculares en la piel como malformaciones capilares o vasculares, en lipomas<sup>6</sup>... Además, se han encontrado personas que tienen estas alteraciones a la vez y si incluso afecta al esqueleto pues da lugar a alteraciones a este y de la misma manera con el ojo... Quiero decir, no es que con el tiempo se vayan acumulando mutaciones sino que afectan a diferentes estructuras y las manifestaciones son diferentes.

-De acuerdo. En el ámbito de la dermatología ¿Qué importancia dirías que tiene la investigación de los nevos en relación con otras anomalías de la piel y por qué?

-Bien. Esta es una pregunta interesante, de hecho nos podría servir en parte también estudiar o saber como son molecularmente las lesiones epidérmicas queratinocíticas y otras benignas, mosaicismos... Para estudiar el cáncer de piel, qué es lo que diferencia a nivel molecular una lesión benigna de una lesión maligna porque incluso en las lesiones malignas cada vez sabemos más cosas molecularmente pero hay muchas cosas que no sabemos y tener un modelo que nos permita ver las diferencias genéticas entre lesiones que no progresan y lesiones que si no las tratas a tiempo pueden matar, esto es muy interesante y nos pueden ayudar a prevenir estas lesiones malignas conceptualmente después esto en papel es una cosa y otra muy diferente hacer estudios que nos permitan

---

<sup>5</sup> **Fenotipo:** conjunto de caracteres visibles que un individuo presenta como resultado de la interacción entre su genotipo y el medio.

<sup>6</sup> **Lipomas:** tumor benigno que está formado por células de tipo graso

diferenciar los genes pero sabemos bastante poco sobre lo que hace progresar las mutaciones malignas y tener un modelo de benignidad también es útil.

-De acuerdo, muchas gracias Dr. Toll por hacer posible esta entrevista.

-Gracias a ti por estar interesada en este campo y espero que en el futuro seas una investigadora en esto.

-Me gustaría mucho.

### **2.3.- ENTREVISTA CON LA DRA. EVA MUÑOZ**

Esta entrevista la realicé con la Dra. Eva Muñoz oncóloga que realizó su formación en la Vall d'Hebron. Trabaja como oncóloga en el hospital y lidera la unidad de melanoma en la Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO).

-Buenos días.

En esta entrevista me gustaría centrarme en el cáncer de melanoma el cual es el cáncer de piel más peligroso y, en su etapa avanzada, agresiva y mortal.

Como bien sabe Dra. Eva Muñoz todos los campos de la medicina están en un desarrollo continuo y la oncología no es una excepción ¿Cree que hoy más que nunca se está investigando en este campo?

-En melanoma desde luego piensa que hace unos 5 o 6 años el melanoma era una patología la supervivencia global de la cual era de 6 meses sin opciones terapéuticas y actualmente con las terapias que se están mejorando en inmunoterapia como en terapia dirigida hemos pasado a largos supervivientes, es decir, hemos pasado a pacientes que la mayoría de ellos fallecían a pacientes que viven muchos años e incluso hacen remisión completa de su enfermedad por lo cual es sin duda la oncología es una de las ramas en las que más se está investigando y más se está avanzando también en tratamiento.



-Entonces esa persona que con sus respectivas terapias tendrá que vivir con su melanoma ¿Podemos considerarla una enfermedad crónica?

-Tanto como eso no sé si me atrevería a decirlo a día de hoy. Sí que estamos aprendiendo a cronificarlo pero tanto como decir que es una enfermedad crónica no porque aún nos queda mucho por conocer y hay muchos pacientes que van bien pero otros que son el 10-12% que no porque no aceptan los tratamientos que tenemos por cual creo que estamos aprendiendo a cronificarla pero aún nos queda un poco como entidad para decir que es una enfermedad crónica.

-¿La incidencia de este tipo de cáncer de piel ha incrementado o disminuido en los últimos años en España? ¿Por qué?

-Se cree que la incidencia ha aumentado en los últimos años también es verdad que ha aumentado en casos tempranos y también a la vez que ha aumentado la incidencia, ha bajado la mortalidad.

¿Y a qué cree que se debe este aumento de casos si hay más prevención?

-Pues porque la piel tiene memoria y aunque uno a los 30 o 40 años se tenga consciencia de que se debe poner crema solar, el daño ya está hecho y es por eso que la incidencia sigue subiendo. Además, España es un país con mucha exposición solar a lo largo del año; la capa de ozono cada vez protege menos y a parte los hábitos de vida como el estrés, la alimentación... Pues da a favorecer esta incidencia aunque la prevención está dando frutos tanto en hábitos de vida como en exposición solar.

-¿Cuáles crees que han sido los resultados más satisfactorios en estos años en relación a su investigación en España e internacionalmente?

-Sin duda la supervivencia global hace dos años un 70% de pacientes vivos con una combinación de epilibo, tener datos con pacientes de ipilimumab a 10 años que en el 22% de los pacientes siguen vivos y sin enfermedad creo que es sin

duda la mejor noticia no sólo en melanoma sino en oncología se están dando datos de supervivencia hasta ahora nunca vistas.

En los últimos 5 años la evolución de este tumor ha cambiado radicalmente al igual que su pronóstico gracias a las nuevas posibilidades que hay a día de hoy para tratarlo. Se dice que en concreto la Vall d'Hebron es pionera en tratamientos con el melanoma gracias a una potenciación de la inmunoterapia como estrategia terapéutica, el desarrollo de fármacos anti-diana y el esfuerzo para conocer molecularmente las alteraciones genéticas del tumor.

-¿Podrías explicarnos acerca de que consiste la inmunoterapia y el desarrollo de fármacos anti-diana para el tratamiento del melanoma?

-La inmunoterapia es un tratamiento que tiene un recorrido. Las nuevas terapias de inmunoterapia duran entorno a unos 6 años pero ya se sabía desde hace muchos años que el melanoma era un tumor inmunogénico: había casos de pacientes con remisiones completas sin tratamiento y luego la interleuquina<sup>7</sup> que se lleva utilizando hacen más de 50 años y es un fármaco inmunológico. Lo que busca la inmunoterapia a grosso modo es hiperestimular el sistema inmune que ya tiene el sujeto para conseguir que pueda revertir la capacidad tumoral, el sistema inmunológico funciona como un vigía que está siempre activo en el cuerpo y él ya se encarga de destruir células tumorales las producimos continuamente o células aberrantes pero a veces como el tumor es muy agresivo o que crece muy rápidamente no tiene suficiente capacidad para ello. La inmunoterapia busca darle la capacidad para que pueda revertir esa enfermedad o tumor que está creciendo.

-Actualmente el tratamiento principal que se utiliza es la cirugía pero cree que en un futuro óptimo la inmunoterapia será el tratamiento principal.

---

<sup>7</sup> **Interleuquina:** las interleucinas son un conjunto de citocinas (grupo de proteínas y glucoproteínas producidas por diversos tipos celulares que actúan fundamentalmente como reguladores de las respuestas inmunitaria e inflamatoria) que son sintetizadas principalmente por los leucocitos.

-La verdad es que el tratamiento curativo es siempre el quirúrgico porque si es verdad que te quita más directamente la enfermedad presente. Ahora hay diversos estudios en marcha, *ipilimumab* está aprobado por la FDA que es la federación americana de pacientes que se han operado y tengan un alto riesgo de recaída; en Europa no lo tenemos aprobado en espera que le EMA se pronuncie y hay diferentes ensayos que están probando no solamente el *ipilimumab* sino el *prolizumab*, el *nivolumab*... Para determinar cuál de ellos es el más curativo ¿Tanto como para que la inmunoterapia evite la cirugía? Pues yo creo que aún nos queda porque aunque la inmunoterapia ha supuesto un cambio en la enfermedad, es posible que cuando se apruebe el fármaco adyuvante sea un cambio espectacular también para los pacientes... Pero si es verdad que hay un tanto por ciento importante de pacientes que no responden a ello, por lo tanto nunca va a ser el tratamiento curativo principal para todos los pacientes hasta que no entendamos porque hay pacientes que responden y pacientes que no.

**-¿Cuál es el prototipo de pacientes que no responden a la inmunoterapia?**

-La verdad es que por desgracia aunque llevamos mucha investigación a día de hoy hecha no hemos conseguido caracterizar que tumores son los que no van a responder a inmunoterapia sí que sabemos de aquellos que tienen poco infiltrado linfocitario es una meta como poco favorecedora para respuesta inmunológico pero también es verdad que pese haber pacientes así con inmunoterapia han conseguido responder, a veces con inmunoterapia y a veces con otras técnicas como radioterapia o quimioterapia... Así que aunque el ambiente a veces no sea favorecedor podemos modificarlo lo que pasa es que aun nos queda mucho para saber cuál es la mejor manera de favorecer que el paciente responda y seguramente eso va a ser una decisión individualizada por cada caso.

**-En algunas fuentes se dice que el procedimiento de resección de la lesión, la extirpación de los ganglios linfáticos regionales y el uso de quimioterapia e inmunoterapia han sido objeto de debates pero sin llegar a demostrar un claro aumento de la supervivencia con ninguno de ellos ¿Está de acuerdo?**

-No, yo creo que realmente a día de hoy en contexto curativo el tratamiento estándar es una cirugía con una ampliación de márgenes y si se supera a 1 mm hay que hacer técnica del ganglio centinela y posteriormente ver que se hace con ello. En el melanoma metastásico las resecciones individuales sí que han demostrado un aumentado de supervivencia, poco pero es verdad que hacer resecciones en localizaciones únicas da un impacto a la población respecto a la supervivencia del paciente.

-¿Y la quimioterapia?

-El papel de la quimioterapia a día de hoy es muy relevado y intentamos evitarla todo lo que podemos aunque vemos pacientes que se tratan con inmunoterapia y luego progresan si les exponemos a quimioterapia parece que volvemos a sensibilizar el paciente y luego al darles inmunoterapia después vuelven a responder algunos de ellos, puede ser que las utilicemos como un inductor de respuesta a la inmunoterapia.

-En relación con lo que usted ha dicho de que la piel tiene memoria en algunos libros se dice que en este tipo de cáncer de cáncer la exposición solar es un factor de riesgo para el desarrollo del melanoma, pero no parece haber una relación directa con la exposición solar acumulada, salvo en el caso del lentigo maligno-melanoma ¿A qué se debe esta divergencia?

-No conocemos muy bien los factores que desarrollan un melanoma les llamamos maligno porque realmente los asociamos a un daño solar crónico pero sí que sabemos que la exposición solar no tanto en cumulo sino en periodos sabemos que el mayor factor de riesgo es tomar el sol a periodos como hay gente que en invierno no toma el sol pero luego en verano se pasa tres meses con una exposición solar muy importante y además sin protección solar, esto hecho durante varios años si que produce una memoria y un daño en la piel que favorece el melanoma y sobre todo las quemaduras solares en un proceso intermitente, es decir, no continuo.

-Los oncólogos han establecido la regla mnemotécnica "ABCDE": A= asimetría; B= bordes, C= color; D= diámetro; E= evolución, para que el afectado identifique el melanoma. Sin embargo hay tipos de melanomas como el melanoma nodular que no siguen estos patrones ¿Cómo se pueden prevenir estas excepciones?

-La mayor prevención es la fotoprotección y luego además la autoobservación aunque luego las personas con factores de riesgo creo que deberían ir al dermatólogo y hacer tener un control al menos anual de la piel. El melanoma nodular es un melanoma que como dice un nódulo, rojizo que no tiene nada que ver con una lesión pigmentada pero por eso es importante autoexplorarse y también favorecer la respuesta al dermatólogo.

-También he leído que el melanoma tiene una mayor incidencia en mujeres que en hombres ¿Qué provoca que esto ocurra?

-De momento no hay nada que lo haya demostrado pero sí parece que todo el tema hormonal que también tiene un papel con el sistema inmunitario que hace que sea más frecuente en mujeres que en hombres y también es verdad que las mujeres responden un poco más a inmunoterapia posiblemente por los factores hormonales tengan algo que ver con esta perspectiva.

-El melanoma tiene más probabilidades de presentarse cuando es congénito y en especial, cuando hay antecedentes familiares de la enfermedad. Según el artículo *Frecuencia y características del melanoma familiar en España* el melanoma familiar representa el 6,6% de los diagnósticos de melanoma en España. ¿En la Vall d'Hebron podemos encontrar alguna unidad o asesoramiento especial para estos casos?

-Unidad de melanoma familiar en la Vall d'Hebron no tenemos tenemos unidad de consejo genético pero la unidad de melanoma familiar está ubicada en el Clínic supervisada por el doctor Josep Malvehy y la doctora Eva Puig que tienen una unidad con muchos años de experiencia, aglutinan familias... Pero si que he de

destacar en esta pregunta que es importante preguntar en relación con el melanoma si tienen un familiar que lo hayan sufrido en primero o segundo grado ya que tienen un riesgo mucho más elevado de sufrir melanoma que la población en general.

-¿Qué se les hace a estas personas?

-Controles dermatológicos dependiendo cada 6-12 meses se les hace un control y en el clínico se les hace también la dermatoscopia y otras técnicas si se consideran que son las indicadas para llevar un seguimiento más exhaustivo.

-¿Y pruebas genéticas?

-Obviamente también si hay una sospecha de que hay un familiar con un primero o segundo grado de melanoma y realmente el paciente también tiene un melanoma sí que se hace una extracción sanguínea y hay diferentes genes que están relacionados con el melanoma familiar. Es muy infrecuente la verdad pero si realmente hay una sospecha detectada los pacientes se testean para ello.

-De acuerdo. Por último, me gustaría centrarnos ahora en casos de nevos concretos en los que ha colaborado en artículos relacionados con su transformación en melanoma. Es el caso del estudio *El perfil genético de las neoplasias melanocíticas azules mutadas por GNAQ revela mutaciones en genes relacionados con la inestabilidad genómica y la vía PI3K*.

En el artículo se explica que todas las neoplasias abrigaron mutaciones que afectaron directa o indirectamente la regulación o activación de la vía PI3K una familia de enzimas con una función celular muy diversa (la proliferación, movilidad, supervivencia celular...). Es por ello que se justificaba la utilización de inhibidores<sup>8</sup> de PI3K, MTOR y MEK1 ¿Hubo respuesta por parte de otros especialistas a este artículo?

-Este artículo fue una iniciativa a raíz de un caso de la consulta que se trabajó desde el laboratorio a nivel molecular a cargo del Dr. Recio que es quien se dedica a toda la parte de investigación del melanoma pues lo que vimos es esto una

---

<sup>8</sup> **Inhibir:** interrumpir una función o actividad del organismo temporalmente mediante la acción de un estímulo adecuado.

paciente que a raíz de diferentes nevus vimos que se transformaron en diferentes melanomas que no tenían nada que ver unos con otros. Entonces, lo que vimos es que habían múltiples alteraciones moleculares y una de ellas estaba implicada en esta vía también relacionada con la vía de RAS estos fármacos no están actualmente adaptados para tratar el melanoma simplemente es un ensayo hecho en laboratorio y es un trabajo entre dermatología, anatomía patológica, biología molecular y los oncólogos médicos...

-¿Pero a esta paciente en concreto se le ofreció?

-No, no se le ofreció porque no hay manera de predecir el uso de estos tratamientos en la práctica clínica.

-¿Por qué?

-Porque para recibir un fármaco hay que hacer un ensayo clínico: fase I, fase II y fase III y ser apto para recibirlo. Este tratamiento en melanoma no se ha testado y inhibidores de inmunoterapia no han demostrado supervivencia global, en el desarrollo sí que se ha avanzado mucho pero no se ha aprobado para su uso.

-Finalmente, en el diario oficial de la International Federation of Pigment Cell Societies. En una edición llamada Pigment cell & melanoma research se incluyó el estudio La evolución genética del nevo de Ota revela clonación heterogénea de las mutaciones BAP1 Y TP53.

-En el escrito que se presenta se dice que los se obtuvieron en el estudio describen la rara evolución genética de un nevus de Ota hacia melanoma maligno; esta investigación ha servido para obtener información importante sobre la evolución de la metástasis melanoma en estos nevus basándose en la heterogeneidad clonal y mutaciones coexistentes dentro de las mismas células ¿Podría detallar que significa exactamente estos conceptos?

-Esta fue la segunda parte de la paciente que tuvo una evolución con diferentes tumores lo que vimos es que a veces el tumor no es homogéneo sino que dentro del tumor haiga diferentes alteraciones y que a veces a lo largo de un único tratamiento la paciente pueda responder pero no progresar ya que a lo mejor

matas a una clona pero a la hora de matarlo en su totalidad no estás matando a todas las clonas tumores la paciente entonces no puede llegar a progresar, eso es técnicamente intentamos comentar en ese trabajo.

-¿Las clonas son las hijas celulares?

-Sí, son todas las células que se van diferenciando y formando parte del tumor.

-¿Y en este artículo os estabais refiriendo a un mosaicismo?

-Un mosaicismo es lo mismo, es esto de que dentro del tumor habían diferentes células con diferentes características y las podríamos agrupar en diversas clasificaciones.

-¿Estos fueron los resultados del estudio más interesantes o hubieron otras conclusiones?

-Básicamente es esto lo que queríamos transmitir que a raíz de un caso de la consulta demostrar la heterogeneidad tumoral existía en una paciente que fue progresando con diversos tratamientos pero que nunca al final acababa de responder a ellos y al final nos acabamos preguntando por qué pasaba esto y fue a raíz de un mosaicismo.

-¿Y cómo acabo este caso?

-Pues la paciente sigue viva, ya vamos por la sexta línea de tratamiento que para ser un melanoma es mucho y con una paciente que tenía un tumor agresivo de entrada con un pronóstico de supervivencia de entrada no favorable pero que después de 5 años sigue viva, es verdad que ha progresado a 6 tratamientos pero sigue viva.

-¿Qué es a lo que mejor ha respondido?

-Posiblemente a la inmunoterapia es lo que más ha beneficiado y esa supervivencia tan mala que tenía de entrada se ha visto modificada por el tratamiento de diferentes fármacos que es verdad que ninguno ha conseguido



parar de todo la enfermedad pero que al final la suma de todo ha conseguido que esta paciente este viva.

-De acuerdo. Muchas gracias Dra. Eva Muñoz por hacer posible esta entrevista.

-A ti. Un placer.

#### **2.4.- ENTREVISTA CON EL DR. LUIS ALBERTO PÉREZ JURADO**

Esta entrevista la realicé con el Dr. Luis Alberto Pérez Jurado doctor en genética y coordinador del grupo de investigación del IMIM (Instituto del Hospital del Mar de Investigaciones Médicas). Realizó la carrera de medicina en Madrid y luego realizó la especialización en Granada y posteriormente Stanford (California, Estados Unidos). Además ha contribuido en la cartografía de enfermedades genéticas, proporcionando vías a estudios de genes y mejorar el análisis molecular de pacientes.

-Buenos días Dr. Luis.

-Hola, buenos días.

-Para comenzar, usted es el coordinador del grupo de genética del IMIM que ayuda a recolectar información de enfermedades minoritarias ¿Esta es la finalidad principal de su grupo de investigación?

-Bueno sí. Trabajamos en buscar la causa genética de varias enfermedades sobre todo del desarrollo neurológico que no se conoce todavía cuál es la causa y diagnosticar el motivo por el cual estas personas tienen este tipo de enfermedades. Luego también investigamos los mecanismos en los que se produce y la intención es desarrollar una terapia para las personas que tienen estos problemas basados en la información genética y sobre todo asesorar a las

familias y a los padres para evitar que vuelva a ocurrir y de esta manera evitar la incidencia de estas enfermedades.

-En la página web de su grupo de investigación se explica que en su grupo se ha estado trabajando como una continuación de tu investigación post-doctoral que ha contribuido a la cartografía<sup>9</sup> de esta situación genómica compleja ¿Me podrías explicar con más detalle en qué consiste este estudio y como se realizó?

-Supongo que a lo que te refieres es a lo que yo hice del trabajo post-doctoral que era en concreto de una enfermedad que se llama Síndrome de Williams que son niños que tienen discapacidad intelectual leve con una asimetría en el conocimiento y tienen normalmente hipersociabilidad; dificultad para interpretar lo que ven en tres dimensiones y una clara habilidad o habilidad relativa en el lenguaje y también en la habilidad musical. Está causado por una pérdida del material genético en una región del genoma que es el cromosoma 7. También hemos trabajado en el producto recíproco que es cuando se gana ese material genético en lugar de haber hipersociabilidad hay lo contrario un comportamiento autista que en lugar de trastorno con lenguaje preservado hay más un trastorno del lenguaje entonces es una región del genoma que es complicada porque es compleja. Son genes muy importantes para la función del sistema nervioso central y trabajamos tanto con los niños como con los pacientes e incluso hemos hecho modelos de ratón que tienen la misma condición genética para ensayar tratamientos que luego puedan ser útiles a las personas. Esa es una de las ideas principales que parte de mi laboratorio y trabaja en eso.

-¿Por qué empezó a trabajar en este proyecto?

-Básicamente fui motivado porque vi a pacientes y entonces con este cuadro me encantó, me enamoraron como niños que eran entrañables y muy sociables. Era algo que no se conocía todavía y estaba haciendo entonces mi doctorado en la universidad de Standford (Estados Unidos) y tras ver a los pacientes propuse una línea de investigación y me abaló quien era entonces mi tutor. Desde entonces es una de las ideas principales en las que trabajo.

---

<sup>9</sup> **Cartografía:** ciencia que analiza y recoge datos.

-Muy bien. En relación con mi propia biopsia molecular la cual se realizó mediante PCR (reacción en cadena polimerasa) técnica de biología molecular el objetivo de la cual es obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN en particular partiendo inicialmente de un mínimo.

Debido a los diferentes tipos de PCR existentes (anidada, de extensión solapada “mutagénesis”, *in situ*, múltiple...) le pregunto qué clase de PCR fue la que se utilizó en este caso.

-En este caso fue una PCR normal porque lo único que se pretende es generar más copias, las que has comentado son las que se hacen posteriormente si quieres analizar algo que ya sabes lo que es. De entrada, tú tienes tres mil millones de nucleótidos que es una barbaridad ahora sí que existe la posibilidad incluso de secuenciarlo todo que es lo que se llama secuenciación pero es relativamente costoso y lo que normalmente se hace es realizar la secuencia del trozo que tú crees que existe el cambio y para ello tu coges el ADN que son los tres mil millones de nucleótidos y pones los reactivos flanqueantes<sup>10</sup> para multiplicar sólo la región que luego vas a secuenciar. De esta manera que es rápida como ya viste y fiable, sólo obtienes la secuencia de la región que te interesa en ese caso como no sabíamos lo que íbamos a encontrar lo único que hicimos es secuenciar las regiones donde podrían haber el cambio para ver qué cambio era.

De hecho lo que te estoy diciendo que ahora se va a hacer si tenemos nuevas muestras puede ser una PCR específica para cuantificar, tener el dato y cuantificar el dato en cuantas copias está, es decir, como ya hemos visto el cambio será una PCR de muchas copias y de esos sitios que queríamos secuenciar para no secuenciar todo el genoma tan sólo lo haremos en unos cuantos genes de la vía de señalización de RAS y partiendo de unas cuantas copias se quita el resto del material genético y de los nucleótidos restantes te quedas con 100 o 200 y esos serán los únicos que se habrán multiplicado.

---

<sup>10</sup> **Flanquear:** estar colocado o colocarse a los lados de algo o alguien:

De hecho con una copia llegas a tener un millón de copias, por eso si tienes unas cuantas copias obtienes millones de copias y es lo único que se secuencia que es lo que verás tu ahora te daremos los datos y la secuencia que no es nada más que las bases nitrogenadas; según como estén una detrás de otra y sobre todo comprobando si el código se corresponde al de referencia y donde hay un cambio con ese libro de referencia.

-¿Y las pruebas que se harán a continuación para especificar más el problema?

-Pues son otros tipos de PCR...

-¿Cómo cual?

-Pues es variable pero se puede hacer una qPCR que es una PCR que cuantifica, la puedes hacer con una sonda específica que se llama TaqMan<sup>11</sup> que es la que se pega en el nucleótido y entonces puedes tener el número de copias que tiene el nucleótido C y el nucleótido G e incluso partiendo de muy pocas tienes una sensibilidad muy importante para la cuantificación concreta. Una vez ya sabes el cambio ya puedes aplicar este tipo de técnicas pero previamente lo que querías era ver el cambio y por eso era aplicar todo para ver dónde está el cambio, ver si se realiza un cambio específico pero ahora se podría aplicar...

La verdad no sé muy bien exactamente cuál es la PCR que va a aplicar el Dr. Paco Real depende del rendimiento y los reactivos que tenga sino los va a tener que pedir y será la que se va a aplicar desde distintas fuentes de ADN. Se ha de obtener células de distintas regiones del organismo para ver si lo que hemos visto en la piel del nevus está o no y en cuantas células. Seguramente estar este, pero estarían quizás en un porcentaje muy pequeño de células tendremos que determinar cuántas estimamos en los diferentes tejidos de la piel, la mucosa bucal, la sangre y de la descamación de células urinarias...

-De acuerdo. Para realizar este proceso se necesitan los cuatro tipos de desoxiribonucleotidos trifosfatos; DNA polimerasa con resistencia a alta-

---

<sup>11</sup> **TaqMan:** las sondas TaqMan son sondas de hidrólisis diseñadas para incrementar la especificidad de la PCR cuantitativa.

temperatura y dos cadenas de DNA monocatenario complementarios con los extremos de DNA diana que actúan como cebadores. En esta ocasión, se ha hecho una colaboración des del CNIO (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas) de Madrid, para obtener unos reactivos, en este caso los cebadores o iniciadores ¿Correcto?

-Correcto.

-Con el objetivo de poder realizar la PCR con los genes candidatos a testear (HRAS, NRAS y KRAS). En mi caso, se diseñaron con tal de tener una complementariedad con la muestra candidata ¿Siempre se ha de utilizar unos cebadores concretos para la muestra que se quiere duplicar?

-Sí, los tienes que utilizar pero no tienen por qué ser necesariamente los mismos pueden ser cuales quieras aquí simplemente te pedimos los del CNIO porque ya los tenían sino puedes pedirlos tu misma porque eso se sintetizan *in vitro* y puedes coger las bases nitrogenadas y hay aparatos que los sintetizan: pones CAGT y ya tienes un polinucleotido<sup>12</sup> sintético que es complementario al ADN y es el que utilizas entonces. Aquí eso cuesta algo de dinero pero no mucho y como ya los tenía el Dr. Paco Real se los pedimos a él y ya vimos que funcionaban.

Como me has contado ahora lo que tú estás haciendo es la reacción de cadena polimerasa, multiplicas *in vitro* lo que tienes *in vivo* simplemente imagínate que es de una sola célula, lo que hemos obtenido es muchas, pero imagínate que sólo hubiéramos obtenido una sola copia de ese ADN con la PCR estás haciendo un millón de copias por eso pones los ATCG, es decir, los nucleótidos porque pones el cebador y se va copiando...

-Porque la DNA polimerasa no se sintetiza sola porque necesita la primasa, es decir, el primer.

-Claro pero lo que hace de hecho la DNA-polimerasa es exactamente lo mismo que hace nuestra enzima antogena, es decir, es el mismo proceso que ocurre

---

<sup>12</sup> **Polinucleotido:** los nucleótidos reaccionan entre sí para formar un polinucleótido. En los seres vivos el grupo -OH del átomo de carbono 3' del azúcar se combina con el trifosfato de nucleósido y produce un enlace fosfato con el átomo de carbono 5' de otro nucleótido. El pirofosfato, PPI (el subíndice i significa inorgánico), se libera en esta reacción. Las reacciones en las cuales se forman polinucleótidos son catalizadas por la ARN polimerasa o la ADN polimerasa.

cada vez que se divide una célula, es decir, que se copia el material genético de una célula a otra desde la polimerasa de ADN; pues esto lo haces tú cuando lo divides *in vitro* cuando lo copias muchas veces simplemente para poder analizar el material que ahí hay de manera fácil. Lo que has hecho, básicamente es esto, has obtenido el material genético tuyo de unas cuantas células y luego para analizarlo lo has multiplicado no todo sino un fragmento pequeño que después, ya lo verás, es el que se ha secuenciado.

Y ahora lo que tienes es el producto de una PCR que es una muestra de la secuencia que tú tienes en tus células.

-¿Y cuál es la maquinaria que realiza eso?

-La maquinaria es muy fácil porque simplemente es una máquina que modifica las temperaturas.

-¿El termociclador?

-Claro, el termociclador. De hecho se basa en dos cosas: la polimerasa que utilizamos, es una enzima que en condiciones normales se muere a determinada temperatura entonces se encontró en una bacteria que se llama *Thermus aquaticus*<sup>13</sup> que soporta temperaturas muy elevadas que cuando se descubrió los investigadores dijimos: “*Esto es maravilloso, podemos utilizarlo de manera automatizada y vamos a utilizar la polimerasa de este pez que soporta estas temperaturas para poder multiplicar in vitro el material genético que queramos*”. De hecho, ese fue un premio nobel de Kary Mullis después de descubrir esto dijo: “*Esto es muy fácil vamos a hacer un aparato que suba y baje la temperatura*”.

Después, se sabe que la doble hélice del ADN se separa por encima de los 90 grados entonces tienes que separarla porque tienes dos cadenas de ADN y después de este paso que se llama desnaturalización tienes que ponerle el cebador que sabes que se va a pegar a un sitio concreto; después pones las letras para que se vayan pegando y la DNA-polimerasa para que sea ella quien las una a partir del cebador. Entonces lo que haces es esto, a partir de un

---

<sup>13</sup> ***Thermus aquaticus***: *Thermus aquaticus*, denominada también *Thermophilus aquaticus*, es una bacteria termófila que vive en la proximidad de manantiales de agua caliente.

fragmento tienes dos, a partir de dos tienes cuatro... De hecho, es exponencial y después de treinta ciclos llegas a un millón de copias.

-De acuerdo. Entonces, enfocándonos en lo que tiene destacable importancia de mi biopsia molecular, es decir, los resultados de la *sanger* o secuencia ¿Qué es lo que se puede analizar de los resultados genéticamente hablando?

-Es lo que te digo que te hemos contado un poco pero que lo vas a intentar analizar tu, ahora lo que se ve es la secuencia que hay que no es nada más que esta secuenciación de las bases nitrogenadas probablemente la secuencia es más porque es monofosfato pero se secuencian las bases; el resto es igual, entonces tendremos adenina, citocina, guanina y timina. Tu vas a ver la secuencia normal que es la que tienes en las células de piel sana entonces tendrás que ver si hay un cambio en la secuencia de la piel con nevus con respecto a lo que hay en piel sana que será la mutación que haya ocurrido en una de tus células y entonces tendrás que comparar la secuencia. Hay distintos tipos de secuenciación también, aquí la que se realiza básicamente es el método de Sanger que es otro hombre al que le dieron el premio Nobel.

-Frederick Sanger.

-Sí, de hecho ahora hay un centro de secuenciación muy importante que tiene su nombre en el Reino Unido. Consiste en meter un color en cada nucleótido como un fluorocromo; entonces tienes el color verde cuando es una A, el color rojo cuando tienes una T, azul cuando es una C y negro cuando es una G. Y vas viendo la secuencia y ese es el código de tu ADN entonces tienes que ver si en una sitio donde tenía que haber una A hay otra letra, entonces es una alteración. Hay cambios que se llaman polimorfismos porque es un cambio de forma pero que condiciona que seamos distintos las personas, que no seamos todos idénticos porque no somos exactamente iguales; son cambios que no conducen problemas serios pero producen variación entre las personas. Algunos cambios cuando implican una variación en una función importante te pueden producir una alteración como es en este caso el desarrollo de los nevus y que no funcione del

todo bien la célula que tiene ese cambio genético y eso es lo que tendrás que buscar.

-De acuerdo, muy bien ¿Alguna vez has o habéis experimentado en el grupo que coordinas a parte de este caso, algún caso de nevus genéticamente hablando o de alguna enfermedad que tenga una relación?

-Bueno, yo como hago también asistencia genética pues veo pacientes con todo tipo de alteraciones por ejemplo sí que he visto muchos pacientes con síndrome de Costello y con anomalías en el desarrollo. En mi laboratorio como te dije no hacemos estos estudios, cada uno se especializa en una área y una de las personas que ha trabajado mucho es Paco Real que colabora con los dermatólogos de aquí y además es él quien ha aportado colaboraciones específicas en relación a esto. Sin embargo, es técnicamente es lo mismo y puedes hacerlo en un laboratorio u otro, la diferencia es que no tienes los reactivos y como has podido ver si que se puede hacer en nuestro laboratorio este estudio exactamente igual, independientemente de lo que nosotros hacemos de manera habitual. Yo tengo experiencia clínica con pacientes con alteraciones genéticas y que incluyan o no la presencia de nevus no tenemos investigación concreta, pero sí que he colaborado con otros grupos que investigación los nevus.

-De acuerdo. Finalmente en el ámbito personal y profesional bilateralmente ¿Te ves interesado en realizar una investigación de información genética sobre estas alteraciones cutáneas para hacer más efectivo su tratamiento, sobre todo las que tienen como etiopatogenia la mutación de diferentes genes y así colaborar con las terapias génicas en vez de los procedimientos como quemar con láser, injertos...?

-¿Tu qué crees?

-No sé, dímelo tú.

-Pues como te he dicho hacemos asistencia clínica y yo soy genetista clínico además, y veo pacientes que igual que a ti les tenemos que transmitir toda la información que está disponible aunque tú no estés haciendo esa investigación



pero para que estés al día de toda la investigación que se hace y las posibilidades que existen y en concreto en esto. En muchos grupos hay muchos modelos animales y muchísima investigación que presentan posibilidades. En este caso quizás no sea un candidato necesario para terapia génica pero como si se sabe la función existe la posibilidad de que todo pueda ser mejorado o controlado con algún tipo de intervención.

En este caso como ya te hemos contado es importante también hacer un buen seguimiento clínico e intentar que no aparezcan complicaciones que se pueden presentar, para anticiparse y tomar medidas al respecto. Llegado el momento es posible que pueda aparecer algún tipo de medicación o tratamiento específico que pueda inhibir la mutación de estas moléculas lo que pasa es que hay que ser realistas también y no transmitir falsas expectativas a los paciente y en este caso como también eres consciente el hecho de que si tu tuvieras una mutación en muy pocas células de tu cuerpo la posibilidad de intervención dirigida inoculándote algo que pudiera ser un vector para terapia génica o medicación es factible pero al ser tan extenso la posibilidad de que hayan efectos secundarios de cualquier cosa es mayor y es más difícil. Como ya te he dicho no tenemos claro cuántas células pueden estar afectados y no está claro que esto se pueda resolver de manera fácil; hay muchas enfermedades que nunca serán curadas.

**-Nunca no, la investigación...**

-Hay muchas enfermedades que nunca serán curadas. Es decir, por ejemplo las personas con la mayor parte de las enfermedades genéticas como las que tienen la trisomía 21, el síndrome de Down. Los afectados tienen síndrome de Down en el momento que son concebidos, es decir, el ovulo que es fecundado; así que en el momento en que nace una persona con síndrome de Down todos los problemas en la señalización de las células han surgido en el desarrollo del útero de la madre por eso son como son y tienen los problemas que tienen. Es imposible aunque tu ahora consiguieras que los genes funcionasen perfectamente, si es un niño recién nacido lo que no puedes hacer es volver a concebirlo cuando han estado dando una señal, si la célula que ha tenido que convertirse en una neurona y establecer conexiones con otras neuronas no obtienen la información adecuada... Si obtienen menos neuronas que se forman

en la semana 7 de la gestación a un niño recién nacido no vas a volver a convertirlo en un embrión por eso no es curable, puedes mejorar y hacer que funcione mejor pero no puedes revertir. Hay cosas que es imposible, cuando hay un error genético desde el momento de la concepción no es realista pensar que lo vas a curar.

De hecho la medicina curar, cura pocas cosas. Te mejora mucho la calidad de vida pero si te pudiera curar seríamos eternos y viviríamos para siempre y esa no es la realidad y no lo será nunca. Por eso tampoco hay que generar falsas expectativas y la investigación va a contribuir a mejorar mucho la calidad de vida de las personas existe la posibilidad de tratamientos más efectivos que reviertan bastantes pero no la posibilidad de volver al inicio porque es imposible cuando ya estás creado.

-Entonces los nevos al ser una condición que tienen origen en las primeras semanas de vida no es curable porque es una mutación genética.

-O sea, si fuera un nevus localizado la posibilidad de establecer esas células sería razonable, es posible pero cuando lo tienes como tú, en todo. Sobre todo si no es sólo en la piel pensar que eso lo podemos hacer del todo probablemente eso no sea realista y si es una zona localizada con un procedimiento de láser...

El láser lo que te hace es eso te condiciona que todas esas células se mueran y luego con un sistema de reparación... Lo que pasa es que las otras células tienen incluso la alteración genética también, porque lo hay y te podría volver a salir.

-Eso es lo que pasa.

-Exacto, te podría volver a salir exactamente igual. Y si incluso tuviéramos algo que no es al láser, el láser lo que hace es matar unas células y hacer que se regeneren otras. Si pudieras hacer algo, que es lo que te estoy diciendo de la terapia génica para inhibir esta alteración que es con algo que puede ser un medicamento o la inyección de un vector concreto o lo que fuera sí que en principio solo dejarías que proliferaran las células que no la tienen.

Eso es lo que te digo, una persona que no tuviera ninguna bien no puedes hacer que proliferen células sanas y eso es posible y es factible para casi siempre sería

un todo o nada cuando tienes mucha afectación porque de hecho no hay ningún tratamiento que este exento de un efecto secundario porque metes algo que no es tuyo que es mediante un virus o por otro tipo de vector y no puedes hacerlo a grande escala. Aunque si que tienes que tener esperanza y que va a mejorar es real aunque algo que no debemos hacer los profesionales ni los medios de comunicación es decir ahora ya se va a curar el cáncer: jamás se va a curar nada. Si que se mejora pero no hay que ser fatalistas, cada descubrimiento es maravilloso.

-Se puede mejorar mucho pero nunca...

-Pero a ver, a principios del siglo XX la expectativa de vida media de las personas era 40 años aproximadamente y ahora son 82. Si que vamos a llegar a aumentar pero no vamos a vivir 200 años y estar sanos de por vida... Porque eso no es real, eso ya es ficción. Ahora se puede mejorar bastante porque existe un conocimiento muy importante de eso porque se sabe la causa y otras enfermedades también pero con los pies en el suelo. Paso a paso.

-Muchas gracias Dr. Luis Alberto por hacer posible esta entrevista.

-De nada.

## **2.5.- ENTREVISTA CON LA DRA. MERCÉ PLANAGUMA**

Esta entrevista la realicé con la Dra. Mercé Planaguma, dermatóloga clínica del Hospital de Palamós.

-Muy buenas Dra. Planaguma.

-Buenos días.

-Para comenzar me gustaría hablar acerca de cuáles son las anomalías de la piel más comunes que se presentan en su consulta ¿Entre ellas están los nevos?

-Sí, bien. La consulta dermatológica es muy variada quiero decir nosotros vemos desde eczemas, psoriasis, tumores, acné... Y sí, los nevos son un problema frecuente de consulta, mucha gente actualmente ya está informada de que los nevos se tienen que revisar o se tienen que valorar por el riesgo que tienen de malignización.

-¿Sabría decirme el número total de nevos que hay con todas sus variaciones?

-Primero tendríamos que definir lo que significa la palabra nevus, un nevus es una proliferación o tumoración benigna de una estirpe celular por tanto habrán tantos nevos como estirpes celulares<sup>14</sup> tenemos. Es decir, por ejemplo, si hay una proliferación de las glándulas sebáceas tendremos un nevus sebáceo; si son las células apocrinas, tendremos un nevus apocrino y el más común y conocido por todos es el nevus melanocítico que es una proliferación de células nevocas o melanocíticos que son las células que fabrican el pigmento de la piel. También hay otros nevos como el nevus epidérmico que hay una proliferación de los queratinocíticos de la epidermis y el más conocido para todos es el nevus melanocítico y diría que es el más frecuente.

Te diría que todos tenemos nevos melanocíticos o vulgarmente como se les conoce: lunares, hay quien más y quien menos dentro de un promedio de 10 a 20.

-¿Podría nombrar los diferentes instrumentos dermatoscópicos que utilizas para observar nevos melanocíticos, como son los lunares por ejemplo?

-Básicamente primero hay una inspección visual y directa. Después, principalmente el instrumento que utilizamos todos los dermatólogos es el dermatoscopio que es como un microscopio de luz polarizada que es como una

---

<sup>14</sup> **Estirpe celular:** células derivadas de un cultivo primario o línea celular, que tienen propiedades o marcadores específicos.

lupa de gran aumento con el que podemos ver con más nitidez, la estructura y el pigmento que hay dentro de las células y el nevus.

Podríamos decir que hay el dermatoscopio manual que puede tener cualquier dermatólogo con el que vas observando todos los lunares, uno por uno. Después, podríamos esmentar una técnica más avanzada que es el dermatoscopio digital el cual es un dermatoscopio acoplado a una videocámara que también está adjunto con un ordenador y es un programa informático que de esta manera se puede valorar más bien todos los nevus. Con este instrumento se puede hacer un mapa de los nevus: disposición, localización... Que es lo que más utilizamos, lo que pasa es que esta técnica no todos la disponemos. Aquí en la consulta por ejemplo no la tenemos.

**-¿Y los que se utilizan para mirar nevus queratinocíticos, vasculares y otros tipos de nevus o suelen ser los mismos?**

-Básicamente son los mismos instrumentos aunque el dermatoscopio está muy pensado para lesiones pigmentadas nos permite diferenciar otras patologías como el nevus epidérmico, el hemangioma capilar, punto rubí<sup>15</sup>, queratosis seborreica o algunos tipos de tumores como los vasos celulares. También hay unas características que nos ayudan a diferenciar estas entidades.

**-Pero ¿Siempre es necesario el dermatoscopio o también se puede mirar a simple vista?**

-A simple vista porque hay patologías que el dermatólogo sólo observándolas ya puede hacer un diagnóstico. El dermatoscopio nos ayuda mucho sobre todo en los nevus melanocíticos en el hecho de no quitar tantas lesiones que a simple vista quizás estriparíamos pero la vista sigue siendo una gran arma, sobre todo para un dermatólogo que ha entrenado.

**-¿Realiza procedimientos quirúrgicos en tu consulta?**

---

<sup>15</sup> **Punto rubí:** también conocido como angioma capilar, se trata de una pequeña lesión de color rojo vivo de entre 1-4mm que suele aparecer sobre todo en el tronco y extremidades.

-Sí, procedimientos sencillos básicamente como crioterapia que es una terapia que consiste en congelación con nitrógeno líquido; electrocoagulación<sup>16</sup> con un bisturí eléctrico también hacemos pequeñas cirugías: fusos para extraer una peca y si después tiene que ser una intervención más grande se tiene que intervenir en quirófano.

-De acuerdo ¿Cuáles han sido las incorporaciones más importantes en los últimos años en instrumentos dermatoscópicos para alteraciones como el nevus?

-Básicamente lo que te he comentado, el dermatoscopio digital que básicamente hay de dos tipos el MoleMax y el FotoFinder. Después también servicios de dermatología como el Clínic, el Hospital del Mar, Sant Joan de Déu, Sant Pau... Pueden tener también el microscopio confocal<sup>17</sup> que es una técnica más compleja que permiten ver mejor las estructuras de la piel y que puede ayudar mucho pero este no está a disposición de todo el mundo.

-Sólo en centros...

-Sí, básicamente de tercer nivel y todavía puede que no todos.

-Muy bien y ¿Incorporaciones en procedimientos quirúrgicos o todavía siguen siendo los mismos?

-La cirugía en este sentido no ha mejorado mucho lo que sí que se ha mejorado son los márgenes. Antes el melanoma se extirpaba con unos márgenes muy amplios entonces la persona tenía una cicatriz más grande y era deformante. Ahora en la cirugía los márgenes se han ajustado mucho y eso también hace que a nivel estético la cosa haya mejorado. Después si hablamos de otras patologías se ha introducido la luz pulsada<sup>18</sup> o el láser de CO2 que para tratar algunos tipos de nevus epidérmicos y sebáceos tiene bastante eficacia.

---

<sup>16</sup> **Electrocoagulación:** procedimiento que usa el calor de la corriente eléctrica para destruir tejido anormal, como los de un tumor u otra lesión.

<sup>17</sup> **Microscopio confocal:** la característica principal de la microscopía confocal es que recoge y detecta la luz emitida por moléculas fluorescentes situadas en un mismo plano del espacio tridimensional.

<sup>18</sup> **Luz pulsada:** la luz pulsada es una fuente lumínica de alta intensidad que abarca un rango más o menos estrecho de colores que producen un efecto diferente en la piel. De esta manera, la luz actúa como un bisturí inteligente y barre todas las estructuras indeseables o lesiones oscuras de la piel.

-Sí pero igualmente se suelen volver a reproducir incluso los localizados.

-Puede ser, no es una cosa que erradique completamente y por eso significa que se tienen que hacer diferentes sesiones de láser para mejorar. Lo más radical sería hacer cirugía pero eso también implica más cicatrices y deformidades.

-De acuerdo. Se dice que en el campo de la dermatología hay personas con más posibilidades de padecer un melanoma o cáncer de no melanoma según sus características cutáneas, las condiciones del lugar donde vive...

¿Cuáles son las personas que más deben tener cuidado a la hora de que se les malignice los nevus?

-Básicamente hay varias cosas. Primero de todo es el tipo de piel nosotros dividimos la piel en 6 tipos y podríamos decir que el tipo 1 y 2 son las que tienen más riesgo: personas con piel más blanca, pelirrojos, ojos azules... Estas personas se queman fácilmente y no consiguen broncearse, es decir, no consiguen coger protección. Estas podríamos decir que son las personas con más riesgo.

También evidentemente tienen más riesgo las personas que viven en sitios con más sol, aquí por ejemplo. La gente que está más expuesta por cuestiones laborales desde paletas, granjeros, las personas que hacen deporte al aire libre... También estas personas que tienen más cantidad de nevus que puede ser que tengan más de 50 nevus melanocíticos, personas con nevus atípicos o displásicos que son nevus no regulares. También los pacientes que tienen antecedentes familiares de melanoma como la madre y el padre; las personas con un sistema inmune más débil es decir que poseen inmunodeficiencia, personas con trasplantes... Hay diferentes alteraciones del sistema inmunitario que hace que no los defienda tan bien como debería y esto incrementa el riesgo de melanoma.

-Pero en cuestión de las personas que están expuestas por cuestiones laborales al sol ¿No hay más riesgo cuando te expones al sol por etapas, es decir, estar todo el invierno sin tomar el sol pero luego en el verano estar tres meses seguidos que no estando todo el año?

-Sí, claro. Tendríamos que diferenciar el melanoma del cáncer de no melanoma. En el melanoma lo más grave es tener quemaduras agudas sobre todo que has estado todo el invierno y de repente te expones al sol y te haces una quemada, sobre todo en la etapa infantil y de adolescencia. Son un factor de riesgo para el desarrollo del melanoma.

En el cáncer de no melanoma en este sentido es más la exposición crónica, a lo largo de los años como los pescadores, granjeros... Que han estado toda la vida expuestos al sol, pueden que no hayan padecido una gran quemadura pero si una gran radiación y entonces tienen más probabilidad de vasos escamosos, vasos celulares, lentigos...

-¿Cuáles son las recomendaciones a seguir que das para prevenir el cáncer?

-Básicamente las que vamos diciendo todos los dermatólogos lo importante es la protección, evitar las horas punta que van desde las 12:00h a las 16:00h. También conocerse la piel de uno mismo, protegerse con ropa como sombreros y aparte de todo esto exponerse poco rato no como antes que la gente se estaba todo el día en la playa con una hora y dos máximo ya hay de sobras.

-Creo que ya lo has comentado pero remarcamos ¿Un nevus puede tener otras complicaciones aparte del cáncer cuando se maligniza?

-Puede tener otras complicaciones depende de la zona como que se irrite, a veces hay gente que se le ha hecho un eczema alrededor, que puedas medio arrancarlo, exposiciones... Que en principio se cura y no pasa nada, básicamente esto.

-Entonces ¿En los nevus melanocíticos la única malignización que pueden tener es el cáncer?



-El melanoma.

-Y ¿Y ya está?

-Y ya está. Sin embargo, tampoco es frecuente porque lunares tenemos todos, quiero decir, que la gente no se asuste. El tener melanoma actualmente es más un proceso estético que no de cáncer.

-¿Crees que el incremento en relación con la frecuencia del melanoma ha aumentado o disminuido en los últimos 5 años?

-Yo creo que ha ido aumentando en parte porque la gente ahora los detecta más rápidamente, tenemos más información, había el tema de la capa de ozono... Parecía que sí pero tampoco quedaba muy claro. Sí que parece que hay un incremento y que en parte también es porque se detecta mucho más rápido que antes, la gente consulta más.

-Pero ¿La mortalidad ha aumentado o ha disminuido?

-Yo creo que más o menos está estable, aquí en la población del Bajo Ampurdán que más o menos somos 150.000 habitantes creo que tenemos una incidencia de melanoma de unos 10 por año y no todos tienen que ser graves y de mal pronóstico. Hay melanomas delgados e *in situ*<sup>19</sup> que para nosotros son los mejores que podemos encontrar porque con una extirpación quirúrgica ya está curado.

-Muy bien. Como dicen los dermatólogos prevenir es ganar.

Enfocándome ahora en los nevus melanocíticos como decíamos anteriormente, se les conoce cotidianamente con el término de lunares, al ser el nevus más

---

<sup>19</sup> **In situ:** en ciencia, *in situ* designa el análisis de un fenómeno exactamente en el lugar y condiciones donde el mismo se desarrolla (sin desplazamiento a un medio o lugar especial, y sin modificación de las condicionantes usuales o naturales).

común sin lugar a dudas porque todas las personas poseemos con más o menos cantidad. Me pregunto ¿Puedes intervenir cuando esto ocurre?

-Aquí básicamente lo que hacemos es la revisión, valorar y si vemos un nevus con cierto grado de atipia lo podemos extraer directamente aquí con una extirpación con un bisturí y ya está. Sin embargo, lo más importante es el estudio histológico que es el que nos indicará que camino se ha de seguir; si es un nevus o un melanoma que el Browsle que es con lo que medimos el diámetro o la profundidad del melanoma, si es delgado ampliamos un poco más la cicatriz y de hecho muchas veces ya está. Hacemos un seguimiento, quizás alguna placa de tórax<sup>20</sup>, radiografías... Pero en principio ya está.

Aunque si es un melanoma en que el Browsle es más de un milímetro entonces ya lo derivamos a la unidad de melanoma que en nuestro caso los derivamos en el Hospital Trueta que hay una unidad que está hecha desde hace 7 u 8 años. Entonces sí que tienen que hacer una ampliación, la extirpación del ganglio centinela... Según sale todo se tiene que decidir si hacer otras técnicas como una cirugía o alguna quimioterapia.

-Esta es una pregunta que me he ido realizando y ya he preguntado en otra entrevista y es que a lo largo de las entrevistas a afectados he encontrado en una gran mayoría que los pacientes son de sexo femenino.

-En cuanto a lo que son los nevus melanocíticos vulgares yo creo que puede afectar equivalentemente. Sí que hay algunas entidades como los nevus de ota y de reed que parece que son un poco más frecuente en sexo femenino pero por lo que es el nevus melanocítico común el porcentaje es equilibrado.

-Y ¿Otros problemas de la piel como las arrugas y los lentigos?

-Yo creo que más o menos igual lo que pasa es que las mujeres también consultan más porque lo que son los lentigos o queratosis seborreicas es una cosa más estética de consulta pues quizás las mujeres consultan más pero en este sentido el porcentaje es equivalente entre el sexo femenino y masculino.

---

<sup>20</sup> **Placa de tórax:** la radiografía de tórax, comúnmente llamada placa de tórax, es el examen de diagnóstico por rayos X más comúnmente realizado. Una radiografía de tórax genera imágenes del corazón, los pulmones, las vías respiratorias, los vasos sanguíneos y los huesos de la columna y el tórax.

-Pero no cree que hay algún factor hormonal que haga...

-Sí, en esto tienes razón. A veces lo que vemos en los anticonceptivos o sobre todo en el embarazo que es una época en que los nevos pueden aumentar y las hormonas de la melanogénesis podemos ver que pueden cambiar algunas. Por consiguiente, los nevos melanocíticos pueden hacerse más oscuros, cambiar el tamaño... Habíamos dicho que una persona embarazada es una persona con riesgo a padecer melanoma pero tampoco queda del todo demostrado.

Además también decíamos repitiendo en esto que las hormonas de las mujeres hacen que tengan más pigmentaciones faciales como el cloasma<sup>21</sup> que son como unas manchas marrones de la cara que esto es casi exclusivo de las mujeres y es causado sobre todo por las hormonas y la exposición solar.

-De acuerdo ¿Hay alguna cosa más que quiera añadir de todo esto?

-No sé qué decirte. En principio que es muy importante hacer un seguimiento por eso hay las campañas, el día del Euromelanoma<sup>22</sup>... Porque sí que es importante hacer una exploración anual y sobre todo según la cantidad de lunares de la persona. También es importante que cada uno tenga conocimiento de su propia piel y como decía si es una persona con muchos lunares que él mismo se pueda explorar, si hay algún cambio o alguna lesión que pueda acudir rápido al profesional si no es al dermatólogo al médico de cabecera.

Lo más importante es identificar estos melanomas *in situ* porque si son más profundos la situación es más difícil.

-De acuerdo. Muchas gracias Dra. Planaguma por hacer posible esta entrevista.

-De nada.

---

<sup>21</sup> **Cloasma:** el cloasma o melasma del embarazo es la aparición de manchas color café con leche de más o menos intensidad, que aparecen en la cara (bigote, pómulos, frente), en parte dependiendo de la exposición más o menos intensa a la luz solar.

<sup>22</sup> **Euromelanoma:** Euromelanoma es la campaña de prevención precoz del cáncer de piel

### **3.- Resultados de la encuesta**

A continuación se procederá a exponer los resultados de la encuesta que aunque esta haya tenido 157 respuestas algunas preguntas no han sido respondidas por la totalidad de personas que han realizado el formulario.

✿ Sexo de los encuestados:

Mujer - 56.1% (69 respuestas)

Hombre - 43.9% (88 respuestas)

**Total respuestas: 157**

✿ Edad de los encuestados:

18-23 años - 40.1% (63 respuestas)

14-17 años – 31.2% (49 respuestas)

24-30 años – 14% (22 respuestas)

11-13 años – 5.7% (9 respuestas)

41-50 años – 5.7% (9 respuestas)

31-40 años – 2.5% (4 respuestas)

52 años – 0.6% (1 respuesta)

**Total respuestas: 157**

✿ País de los encuestados:

España - 142 respuestas

Argentina – 3 respuestas

Bolivia – 1 respuesta

Francia - 1 respuesta

Chile - 1 respuesta

**Total respuestas:** 148

1.- Marca la definición correcta del término nevus:

Un nevus es una proliferación de distintos tipos de células en la piel. – 94.3% (148 respuestas)

Masa de materia cósmica celeste, difusa y luminosa, que tiene aspecto de nube. – 3.2% (5 respuestas)

Conjunto de nervios que forman parte del ojo humano. – 1.9% (3 respuestas)

Nieve en latín. – 0.6% (1 respuesta)

**Total respuestas:** 157

2.- Observa las siguientes imágenes atentamente.

a) Marca las opciones que tengan un tipo de nevus que hayas visto alguna vez.



Opción 1



Opción 2



Opción 3



Opción 4

Opción 1: 60.5% (95 respuestas)

Opción 3: 43.9% (69 respuestas)

Opción 5: 16.6% (26 respuestas)

Opción 2: 13.4% (21 respuestas)

Opción 6: 12.7% (20 respuestas)

Opción 4: 3.8% (6 respuestas)



Opción 5

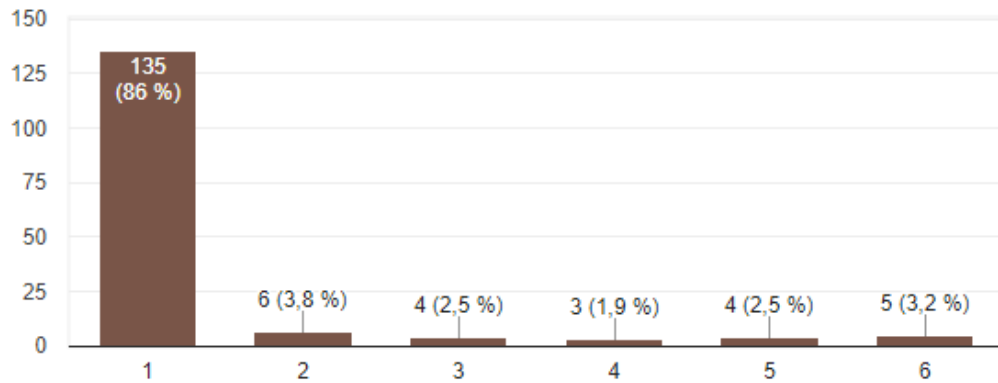


Opción 6

b) Enumera las mismas imágenes de la pregunta anterior por orden del 1 al 6, según los nevos que creas que son más y menos comunes respectivamente:

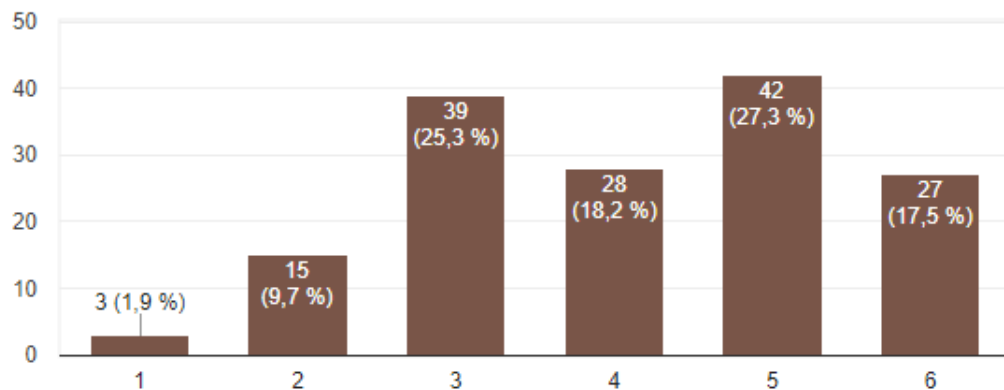
Opción 1:

157 respuestas



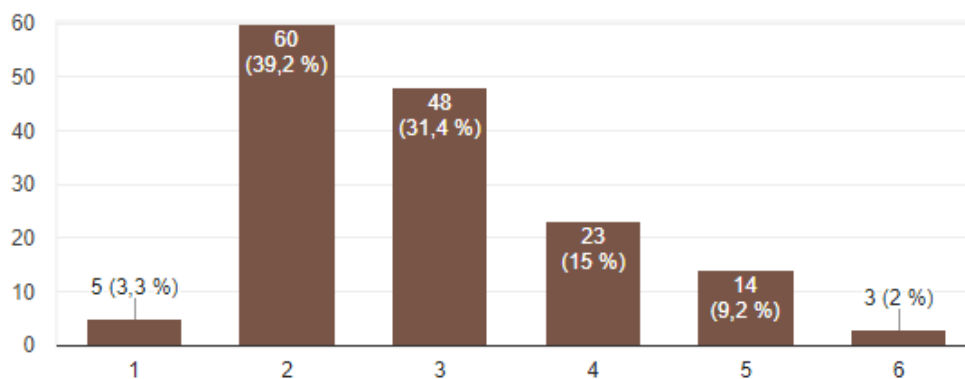
Opción 2:

154 respuestas



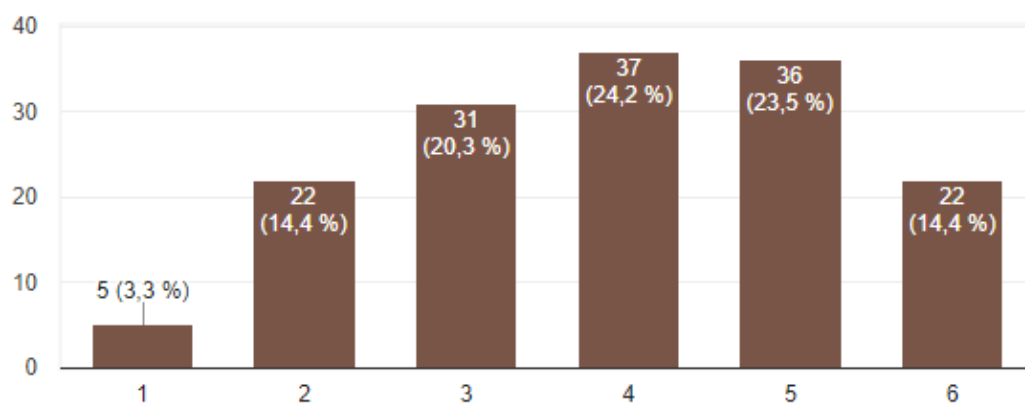
Opción 3:

153 respuestas



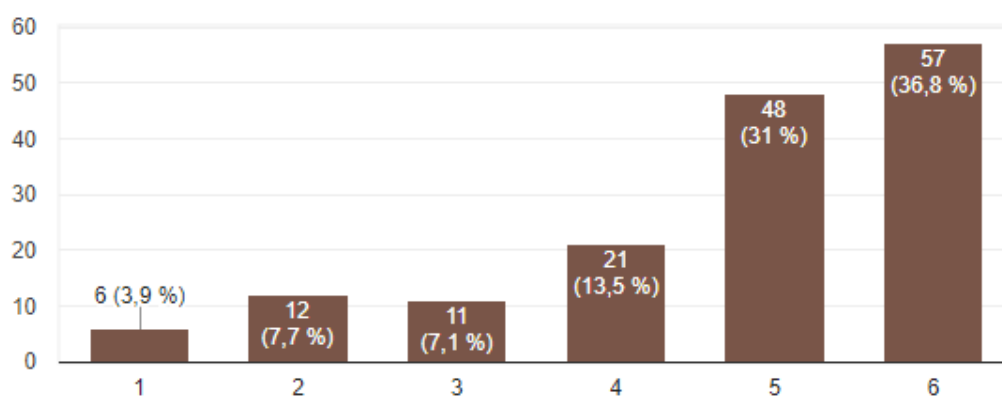
Opción 4:

153 respuestas



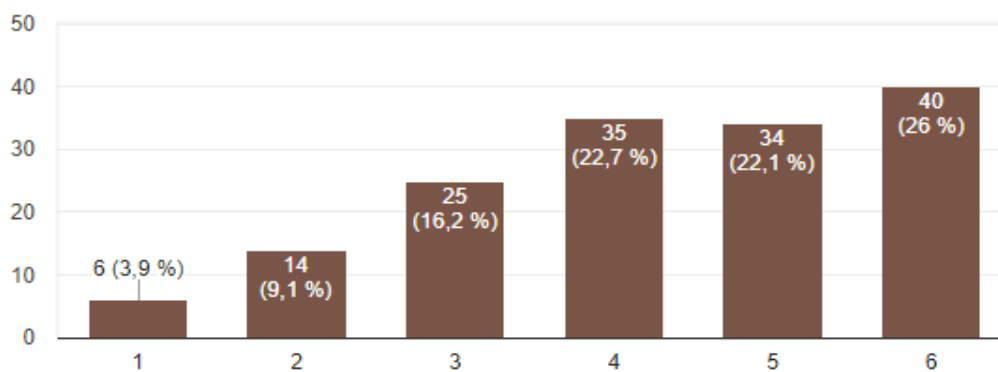
Opción 5:

155 respuestas



Opción 6:

154 respuestas



c) Marcar la opción que se aproxima más a los pensamientos o sensaciones que has tenido al ver las imágenes anteriores:

157 respuestas



Tolerancia y aceptación: 85 respuestas

Curiosidad y desconocimiento: 56 respuestas

Rechazo y repugnancia: 16 respuestas

3.- Marca las opciones que creas correctas en relación con el origen de los nevus.

El nevus de la opción 1 puede ser adquirido durante el desarrollo del embrión o adquirido después del momento del nacimiento – 54.1% (85 respuestas)

Los nevos de las opciones 5 y 6 tienen lugar por mutaciones genéticas en el desarrollo del embrión – 43.9% (69 respuestas)

El nevus de la opción 2 ha sido adquirido después del nacimiento (secuelas de quemaduras, accidentes...) - 25.5% (40 respuestas)

El nevus de la opción 3 ha tenido lugar durante la adolescencia a causa del exceso de acné – 8.3% (13 respuestas)

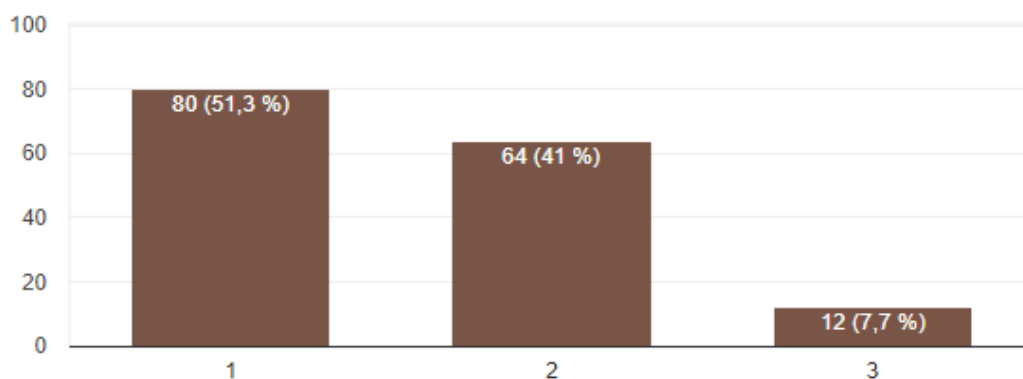
**Total respuestas: 157**



4.- Enumera del 1 al 3 según las enfermedades que creas que derivan con más frecuencia respectivamente.

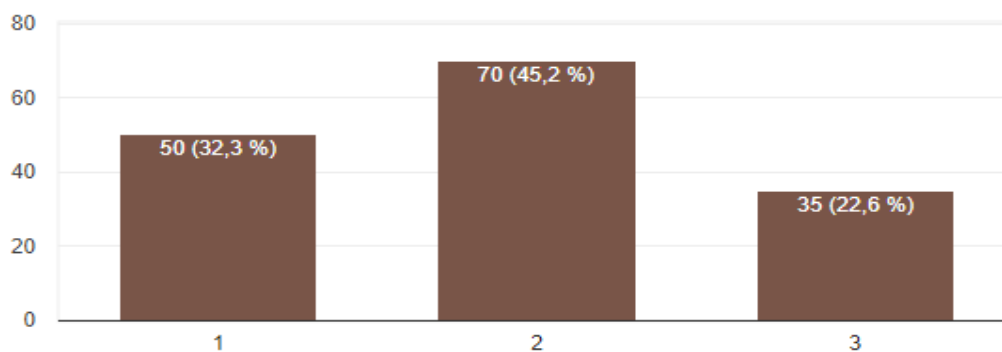
-Cáncer

156 respuestas



-Alteraciones musculares, óseas, oculares...

155 respuestas



-Alteraciones neurológicas, retraso mental...

154 respuestas

