



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE AGUASCALIENTES

CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA-OBSTETRICIA Y PEDIATRÍA

TESIS

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y/O CITOGÉNÉTICA EN  
PACIENTES CON MOSAICISMO PIGMENTARIO DEL  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

PRESENTA

Fidel Alejandro Téllez Vallejo

**PARA OBTENER EL GRADO EN ESPECIALISTA EN  
PEDIATRÍA MÉDICA**

ASESOR (ES):

Dr. Jaime Asael López Valdez

Dra. Alma Rosa de Luna Sosa

Aguascalientes, Ags. Febrero 2020



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE AGUASCALIENTES

**FIDEL ALEJANDRO TÉLLEZ VALLEJO**  
**ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA MÉDICA**  
**PRESENTE**

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y/O CITOGENÉTICA EN PACIENTES CON MOSAICISMO PIGMENTARIO DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”**

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:  
**Especialista en Pediatría Médica**

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**  
**“SE LUMEN PROFERRE”**

**Aguascalientes, Ags., a 19 de Febrero de 2020.**

**DR. JORGE PRIETO MACÍAS**  
**DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

## COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACION CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CEI/005/2020

Aguascalientes, Ags., a 06 de Febrero de 2020

**DR. FIDEL ALEJANDRO TELLEZ VALLEJO**  
INVESTIGADOR PRINCIPAL

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del 16 de Enero de 2020, con número de registro **2020-R-02**, revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

**“CARACTERIZACION CLINICA Y/O CITOGENÉTICA EN PACIENTES CON MOSAICO  
PIGMENTARIO”**

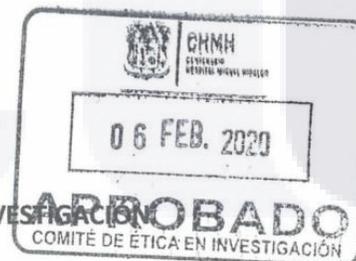
Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

  
**DR. JOSE MANUEL ARREOLA GUERRA**

SECRETARIO TÉCNICO DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



C.c.p.- DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO.- JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

JMAG/cmva\*

Av. Gómez Morín s/n, Col. La Estación la Alameda C.P. 20259  
Aguascalientes, Ags.

T. 449 994 67 20  
www.chmh.gob.mx

*MDRE*



Dra. María de La Luz Torres Soto  
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación  
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

*[Signature]*

Dr. Víctor Antonio Monroy Colín  
Jefe del Departamento de Pediatría y Profesor del Núcleo Académico Básico  
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

*[Signature]*

Dra. Nadine Frank Márquez  
Profesora Titular de la Especialidad de Pediatría Médica  
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

ASESORES

*[Signature]*

Dr. Jaime Asael López Valdez  
Médico Adscrito al Departamento de Pediatría  
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

*[Signature]* PA

Dra. Alma Rosa de Luna Sosa  
Médico Adscrito al Departamento de Pediatría  
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

Aguascalientes, Ags. a 14 de Febrero de 2020

**DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO**

**Jefa del Departamento de Enseñanza e Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo**

**PRESENTE**

Por este conducto hago de su conocimiento que el Dr. Tellez Vallejo Fidel Alejandro, egresada de la especialidad en Pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo ha integrado satisfactoriamente su documento de tesis titulado: **“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y/O CITOGÉNICA EN PACIENTES CON MOSAICISMO PIGMENTARIO DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”** por lo que doy mi aprobación para que continúe con los trámites para presentar su examen de grado reglamentario.

**ATENTAMENTE**



---

**Dr. Jaime Asael López Valdez**



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE AGUASCALIENTES

Aguascalientes, Ags. a 14 de Febrero de 2020

**DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO**

**Jefa del Departamento de Enseñanza e Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo**

**PRESENTE**

Por este conducto hago de su conocimiento que el Dr. Tellez Vallejo Fidel Alejandro, egresada de la especialidad en Pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo ha integrado satisfactoriamente su documento de tesis titulado: **“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y/O CITOGÉNÉTICA EN PACIENTES CON MOSAICISMO PIGMENTARIO DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”** por lo que doy mi aprobación para que continúe con los trámites para presentar su examen de grado reglamentario.

**ATENTAMENTE**

**Dra. Alma Rosa de Luna Sosa**

## AGRADECIMIENTOS

A mi futura esposa Eréndira, me has acompañado desde el inicio y nunca has desistido, has estado en mis derrotas y en mis victorias, has llorado y disfrutado conmigo, y que, a pesar de saber la complejidad del camino, siempre has estado para mí. Gracias por darme el regalo más hermoso de mi vida entera.

A Celita, mi hija, mi niña, mi motor, mi fuerza entera y mis ganas de ser, que en los días más sombríos y turbios de este andar, el saber de ti y escucharte reír fue lo suficiente para levantarme y seguir por ti.

A mis Padres, Fidel y Martha, gracias por nunca desistir, por estar siempre para mis hermanos y para mí, gracias por enseñarme el valor de la resiliencia y que acompañados de Dios y confiando en Él salimos siempre adelante, aquí estoy por ustedes.

A mis hermanas Ángela, Nathalia, Carolina, Estefanía y mi hermano Ángel, crecimos juntos y junto a ustedes empecé a disfrutar de la vida, para ninguno ha sido fácil, pero estamos juntos. Gracias por ser mis tíos favoritos.

A mis suegros, Fidel y Laura, no tengo palabras para agradecer tanto por nosotros, un triunfo compartido y gustoso de que sea también para ustedes.

A Celia, simplemente el honor y este triunfo es para ti. Dedicado a ti, si se pudo abuelita.

A mis amigos, compañeros y ahora hermanos, Laura, Leilani, Marisol, Ángel, Efraín y Oswaldo, definitivamente sin ustedes esto no hubiera sido lo mismo, juntos hasta el final.

A mis asesores por confiar en mí, Dr. Jaime y Dra. Alma, gracias por todo su apoyo para concretar este bonito trabajo; gracias por sus consejos, su tiempo y su valioso conocimiento.

A mis pacientes, al CHMH y todo el personal participe de este camino.

## DEDICATORIAS

A Dios.

A mis Padres y Hermanos.

Al amor de mi vida y mi bella hija.

A mis otras madres (Chata, Rosa y Chío).

A Aguascalientes.



INDICE

INTRODUCCIÓN ..... 15

MARCO TEÓRICO ..... 17

MECANISMOS MOLECULARES DE LA FORMACIÓN DE MOSAICISMO ..... 18

    Mosaicismo Somático..... 18

    Mosaicismo Gonadal..... 18

    Mosaicismo Gonosómico..... 18

    Mosaicismo Segmentario ..... 18

    Mosaicismo Funcional o Lionización ..... 19

    Mosaicismo revertido..... 19

    Anomalías cromosómicas numéricas o estructurales ..... 20

    Quimerismo..... 20

    Mosaicismo epigenético ..... 20

    “Doble Identificación” (Twice-spotting)..... 21

PATRONES CLÁSICOS DE MOSAICISMO CUTÁNEO ..... 22

    Patrón 1, líneas de Blaschko ..... 22

    Patrón 2, en damero o en tablero de ajedrez..... 23

    Patrón 3 o filoide ..... 24

    Patrón 4 o patrón en forma de parches sin separación en línea media ..... 25

    Patrón 5 o de lateralización ..... 25

    Patrón 6 o en banda.<sup>6</sup> ..... 26

CLASIFICACIÓN DE MOSAICISMOS CUTÁNEOS..... 27

    MOSAICISMO GENÉTICO (SOMÁTICO) ..... 27

    MOSAICISMO EPIGENÉTICO (FUNCIONAL) ..... 31

IDENTIFICACIÓN DEL MOSAICISMO EN LOS TRASTORNOS CUTÁNEOS ..... 34

    Microdissección de captura con láser (LCM)..... 35

    Detección de las mutaciones..... 35

    Secuenciación de exoma completo (WES)..... 36

BIOPSIA DE PIEL..... 38

CULTIVO DE PIEL Y DESARROLLO DE FIBROBLASTOS ..... 39

EL CARIOTIPO..... 40

ESTUDIOS PREVIOS REFERENTES A MOSAICISMO PIGMENTARIO EN MEXICO O INTERNACIONALES ..... 41

    PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN..... 42

JUSTIFICACIÓN .....	42
MATERIAL Y MÉTODOS.....	43
OBJETIVO GENERAL.....	43
TIPOLOGÍA.....	43
DISEÑO .....	43
DEFINICIÓN DE UNIVERSO .....	43
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	44
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	44
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN .....	44
DESCRIPCION DE VARIABLES .....	44
Variables dependientes .....	44
Variables independientes .....	44
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	44
RECURSOS.....	45
CRONOGRAMA.....	45
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	46
METODOLOGÍA.....	46
ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	47
DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	54
Correlación Fenotipo-Genotipo.....	55
CONCLUSIONES .....	65
REFERENCIAS .....	66
ANEXOS.....	69
ANEXO A .....	70

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Correlación Fenotipo-Genotipo de pacientes con Mosaico Pigmentario del CHMH Aguascalientes, México	61
---	----



## ÍNDICE DE GRÁFICAS Y FIGURAS

Figura 1. Patrón 1, líneas de Blaschko .....	22
Figura 2. Patrón 2, en damero o en tablero de ajedrez.....	23
Figura 3. Patrón 3 o filoide.....	24
Figura 4. Patrón 4 o patrón en forma de parches sin separación en línea media.....	25
Figura 5. Patrón 5 o de lateralización.....	25
Figura 6. Patrón 6 o en banda.....	26
Figura 7. Patrones clásicos de Mosaico Pigmentario.....	49
Figura 8. Patrones Clásicos de Mosaico Pigmentario.....	49
Figura 9. Probando N.9. se observan lesiones hiperpigmentadas en extremidades inferiores que siguen patrón de líneas de Blaschko la en extremidades inferiores.....	57
Figura 10. Femenina de 3 meses de edad con Síndrome de Palliser Killian.....	59
Figura 11. Probando N.24. Masculino de 3 meses con diagnóstico Síndrome de Pallister Killian.....	60
Gráfica 1. Porcentaje de la población de acuerdo a su edad.....	47
Gráfica 2. Porcentaje de la población de acuerdo a su género.....	47
Gráfica 3. Porcentaje de la población de acuerdo al tipo de lesión presentado.....	48
Gráfica 4. Clasificación de la población de acuerdo al tipo de mosaico presentado.....	48
Gráfica 5. Localización de las lesiones.....	50
Gráfica 6. Cantidad de participantes de acuerdo a sus manifestaciones extracutáneas...50	
Gráfica 7. Manifestaciones Extracutáneas por paciente.....	51
Gráfica 8. Cantidad de pacientes con cada tipo de manifestación neurológica.....	52
Gráfica 9. Porcentaje de la población de acuerdo a los resultados de cariotipos.....	53

## ACRÓNIMOS

ADN - Ácido Desoxirribonucleico  
 ARNm - Ácido Ribonucleico mensajero  
 Bandas - GTG Bandas G con Tripsina y Giemsa  
 CHILD - Congenital Hemidysplasia with Ichthyosiform nevus and Limb Defects  
 CGH - Comparative Genomic Hybridization  
 CHMH - Centenario Hospital Miguel Hidalgo  
 IFAP - Ictiosis Folicular, Alopecia and Photofobia  
 FANC - Fanconi anaemia complementation group  
 FGFR3 - Fibroblast Growth Factor Receptor 3 gene  
 GATK - Genome Analysis Toolkit  
 LCM - Laser capture microdissection  
 LOH - Loss of heterozygosity  
 NEMO - NF-kappa-B essential modulator  
 NFkB - Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells  
 UNESCO - United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization  
 UV - Ultravioleta  
 OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man  
 PORCN - Porcupine O-Acyltransferase  
 PCR - Proteína C Reactiva  
 RPM - Retraso Psico-Motor  
 SNP - Single Nucleotide Polymorphism  
 TDAH - Trastorno Déficit Atención e Hiperactividad  
 TNF $\alpha$  - Tumor necrosis factor alpha  
 WES - Whole exome sequencing

## RESUMEN

**Introducción:** El mosaico pigmentario está caracterizado por alteraciones de la pigmentación que siguen una distribución corporal particular y se asocia a manifestaciones extracutáneas hasta en un 85%. **Objetivo:** Caracterizar las manifestaciones clínicas y/o alteraciones cromosómicas mediante cariotipo en los pacientes con mosaicismo pigmentario del CHMH, Aguascalientes. **Metodología:** Estudio descriptivo, donde se identificó y se expusieron las características de los pacientes con lesiones pigmentarias en piel en su mayoría asociada a problemas neurológicos y otras alteraciones clínicas en un periodo comprendido del 2011 al 2020 del CHMH, Aguascalientes. **Resultados:** Se obtuvieron 27 pacientes, donde 74% de la población oscilo entre los 3-9 años. En su mayoría presentados con Hiperpigmentación (52%) con una presentación predominante para las Líneas de Blaschko 70.3%, resaltando el patrón la con 52%. La distribución que mas se presento fue en Tórax y extremidades inferiores (48%). Como manifestaciones extracutáneas encontramos 88%, siendo la mayor parte para las alteraciones neurológicas (51%) como RPM (48%), TDAH (15%) y epilepsia (11%); en menor proporción se encontraron manifestaciones Músculo-esqueléticas 27% y Oftálmicas 14%. Se realizo cariotipo a 13/27, (48%), de los cuales el 22% presentaron anomalías cromosómicas como: aberraciones cromosómicas, poliploidía con mosaico, inversión cromosómica, deleción, y dos pacientes con isocromosoma. **Conclusiones:** La importancia del estudio radica en encontrar la causalidad a la entidad para establecer oportunamente estrategias que ayuden a mejorar la calidad de vida de los pacientes. Sugerimos el realizar al menos un estudio citogenético convencional ante esta entidad, con vísperas de extender el estudio mediante técnicas específicas precisa las posibles alteraciones cromosómicas.

**Palabras clave:** mosaico, pigmentario, hiperpigmentación, hipopigmentación, cariotipo, alteraciones cromosómicas.

## ABSTRACT

**Introduction:** The pigmentary mosaic is characterized by pigmentation alterations that follow a body distribution and is associated with extracutaneous manifestations by up to 85%. **Objective:** To characterize the clinical manifestations and / or chromosomal alterations by karyotype in patients with pigmentary mosaicism of CHMH, Aguascalientes.

**Methodology:** Descriptive study, which identified and described patients with pigmentary skin lesions mostly associated with neurological problems and other clinical alterations in a period from 2011 to 2020 of the CHMH, Aguascalientes. **Results:** 27 patients were obtained, where 74% of the population oscillated between 3-9 years. Mostly presented with Hyperpigmentation (52%) with a predominant presentation for Blaschko Lines 70.3%, highlighting pattern Ia with 52%. The distribution that occurred most was in Thorax and lower extremities (48%). As extracutaneous manifestations we find 88%, the majority being for neurological disorders (51%) such as RPM (48%), ADHD (15%) and epilepsy (11%); to a lesser extent, musculoskeletal manifestations were found 27% and Ophthalmic 14%. A karyotype was performed at 13/27, (48%), of which 22% had chromosomal abnormalities such as: chromosomal aberrations, mosaic polyploidy, chromosomal inversion, deletion, and two patients with isochromosome. **Conclusions:** The importance of the study lies in finding the causality to the entity to establish timely strategies that help improve the quality of life of patients. We suggest carrying out at least one conventional cytogenetic study before this entity, with the eve of extending the study by specific techniques, specifying possible chromosomal alterations.

**Keywords:** mosaic, pigmentary, hyperpigmentation, hypopigmentation, karyotype, chromosomal alterations.

## INTRODUCCIÓN

Los primeros estudios sobre mosaicismo pigmentario fueron iniciados en 1901, Alfred Blaschko que realizó un estudio referente a los patrones lineales sobre la superficie corporal de nevos epidérmicos en más de 150 pacientes.<sup>1</sup>

De igual manera en 1901, Montgomery propuso la teoría de cierto patrón de líneas sobre la piel representaban el crecimiento dorsoventral, ya que las células embrionarias siguen un camino de migración desde la cresta neural en el embrión en desarrollo.<sup>1</sup>

En 1925, Calvin Bridges fue el primero en observar mosaicismo genético en *Drosophila melanogaster*, después de cruzar los machos de tipo salvaje con hembras *n-Minute* con la mutación genética dominante *Minute* ligada al cromosoma X (causa hebras torácicas más cortas y un cuerpo más pequeño y pálido).<sup>2</sup> Además, observo que algunas de ellas presentaron manchas en el tórax con cerdas normales, lo que corresponde a la inactivación aleatoria del alelo dominante ligada al cromosoma X materno, así como colores mezclados de los ojos a las que llamo “piebalds”, en relación con el caballo pinto típicamente con manchas a blanco y negro.<sup>2</sup>

Posteriormente Jackson en 1976 decide retomar los estudios previamente realizados y se publica un artículo de revisión sobre las líneas de Blaschko.<sup>3</sup>

Fue a inicios de la década de 1980 cuando Happle completa el diagrama de líneas mediante el estudio de 186 lesiones lineales en cabeza y cuello. De esta manera es que Happle termina las descripciones iniciadas por Blaschko al comienzo del siglo XX, por lo que hoy se conoce como “líneas de Blaschko” y constituye uno de los patrones clásicos de mosaicismo cutáneo.<sup>3</sup>

El concepto de mosaicismo cutáneo se demostró por primera vez en 1983 en un caso de hiperpigmentación lineal que refleja un mosaico de trisomía 18.<sup>4</sup> Desde 1993, Happle ha publicado teorías relacionadas con los mecanismos clínicos y moleculares del mosaicismo cutáneo.<sup>3</sup>

En 1996 se utilizó por primera vez a microdissección de captura con láser para aislar de manera selectiva a células individuales o tejidos específicos sin comprometer el contenido genético.<sup>2</sup>

Los primeros estudios de mosaicismo investigaron la integridad de los cromosomas a través de análisis citogenéticos, como el cariotipo y la hibridación fluorescente in situ, que se emplearon para identificar distintos cariotipos y aneuploidías dentro de las células del paciente.<sup>2</sup>

El análisis citogenético ha sido la herramienta más común para la detección de anomalías cromosómicas; actualmente la Hibridación Genómica Comparativa (CGH) o Microarray Cromosómico y exoma están emergiendo como nuevas técnicas para el análisis en los síndromes de anomalía congénita.<sup>3</sup>

Se estima que más del 30% de los genes son indispensables para el desarrollo en mamíferos. Mutaciones en genes críticos de gestión interna causan letalidad embrionaria cuando surgen de novo y causan enfermedades constitucionales, tales mutaciones solo pueden tolerarse en un estado mosaico limitado.<sup>2</sup>

Cheung y colaboradores dieron uso de CGH para detectar mosaicismo cromosómico a partir de fibroblastos de pacientes con defectos congénitos y discapacidad intelectual, teniendo en cuenta que esta técnica es utilizada para sospecha de enfermedades cromosómicas clínicamente significativas.<sup>3</sup>

## MARCO TEÓRICO

El estudio de los padecimientos dermatológicos va en aumento más aun cuando se realiza un abordaje multidisciplinario en donde existe participación de genetistas, dermatólogos y pediatras.

Tiene relevancia cuando estos casos integran características clínicas, signos cutáneos específicos, a nivel de piel y sus anexos que generan repercusión sistémica y pudieran elucidar la causalidad de la enfermedad.

El mosaicismo genético se define como dos o más poblaciones de células con cariotipos o genotipos distintos en un individuo, es decir un organismo que porta dos o más células genéticamente distintas originadas del mismo cigoto.<sup>1</sup> El mosaicismo no es independiente de la herencia mendeliana, y los dos no son mutuamente exclusivos. Las mismas mutaciones genéticas subyacentes a los trastornos hereditarios pueden ocurrir en los patrones de mosaico.<sup>2</sup>

Las mutaciones que solo se encuentran en la enfermedad del mosaico son probablemente letales cuando se expresan constitucionalmente, incluso con compromiso sistémico generalizado y sospecha de mosaicismo gonosómico. Actualmente no se ha informado de mutación constitucional ni transmisión intergeneracional, y se presume que la mutación es letalmente embrionaria.<sup>2</sup>

La herencia mendeliana de otras mutaciones puede potenciar la enfermedad o alterar su gravedad después de la adquisición poscigótica de una segunda mutación, de acuerdo con el modelo de patogenia de la enfermedad del segundo golpe de Knudson. Estos escenarios pueden generar fenotipos muy variables de un trastorno predominantemente heredado.<sup>2</sup>

## **MECANISMOS MOLECULARES DE LA FORMACIÓN DE MOSAICISMO**

### ***Mosaicismo Somático***

Hay muchas causas de mutación somática, (radiación UV, integración viral, agentes genotóxicos ambientales) como todos aquellos errores que acontecen durante la replicación del ADN e inactivación del cromosoma X. La gran mayoría ocurren en el ADN no codificante con poco o ningún efecto sobre la viabilidad o función celular, pero si ocurren durante el desarrollo embrionario o después del nacimiento y confieren un clon mutante que se expandirá y alcanzará significancia clínica.<sup>1</sup>

### ***Mosaicismo Gonadal***

Las mutaciones poscigóticas de novo inician todas las formas de mosaicismo genómico, que se clasifica aún más en función de la presencia o ausencia de mutación en el tejido gonadal y, por lo tanto, su heredabilidad. Este tipo de mosaicismo (gonadal) describe la heterogeneidad genética dentro de los gametos permitiendo que las mutaciones sean heredadas y expresadas constitucionalmente por generaciones posteriores, mientras que el mosaicismo somático impide la mutación en los tejidos gonadales, restringiendo la mutación a las células somáticas y, en consecuencia, el probando la porta y no la hereda.<sup>1</sup>

### ***Mosaicismo Gonosómico.***

El mosaicismo gonosómico se refiere a casos en los que las mutaciones están presentes tanto en el tejido somático y en el tejido gonadal. Esto ha sido implicado en casos de presentaciones segmentarias en el padre y la posterior expresión en toda regla en la descendencia afectada. Es el resultado de un evento de mutagénesis temprana.<sup>1,2</sup>

### ***Mosaicismo Segmentario***

Se han propuesto dos mecanismos para la expresión segmentaria de trastornos autosómicos dominantes (1 y 2).<sup>1</sup>

Los mosaicismos segmentarios tipo 1 se producen como una mutación poscigótica en un embrión sano; por lo tanto, los cambios cutáneos sólo se ven en un segmento localizado, mientras que la piel restante no se ve afectada.<sup>1</sup>

El mosaicismo segmentario tipo 2 es el resultado de la pérdida de heterocigosidad (LOH) (definida como aquel fenómeno por el cual un locus pierde una de las copias de un gen haciendo que el otro sea el único que se exprese) en un individuo heterocigoto. Los mecanismos potenciales para LOH incluyen recombinación mitótica, conversión génica, mutación puntual, deleción y la no disyunción mitótica.<sup>1</sup>

### ***Mosaicismo Funcional o Lionización***

Ocurre en las mujeres como resultado de la inactivación del cromosoma X. La inactivación es aleatoria, pero una vez que ocurre, todas las células de la progenie llevan el mismo cromosoma X activado.<sup>1,3</sup>

Teóricamente las condiciones dominantes ligadas al cromosoma X son letales en los machos, pero se expresan completamente en las hembras afectadas.<sup>1,3</sup>

Las mujeres sobreviven porque hay muchas células presentes que expresan el cromosoma X no afectado como resultado de la inactivación del X de manera aleatoria. Las personas con cariotipo XXY sobrevivirán debido al mismo mecanismo. La inactivación del X da como resultado la presencia de algunas células que tienen un cromosoma X normal activo. Los hombres pueden sobrevivir si la mutación fue una mutación poscigótica que resultó en mosaicismo somático, porque algunas células en el cuerpo están libres y son sanas.<sup>1</sup>

### ***Mosaicismo revertido***

Es un mecanismo que se ha demostrado con mayor frecuencia en condiciones autosómicas recesivas y se ejemplifica por la reversión localizada de un fenotipo clínicamente grave. A nivel molecular, la reversión se basa en la restauración de la secuencia de aminoácidos de tipo normal, que conduce a un producto proteico total o parcialmente funcional. La hipótesis es la conversión génica (un alelo convierte la

secuencia mutada del otro en una de tipo salvaje, por un intercambio no recíproco). Otro mecanismo es mediante el rescate de ARNm de una mutación de desplazamiento de marco de lectura por una mutación hacia el segundo sitio.<sup>1</sup>

Aunque la mutación original no se elimina, la lectura se restaura con la segunda mutación, lo que lleva a la traducción de la proteína. Esto puede resultar en una corrección completa o parcial, dependiendo del nivel de función en la proteína restaurada.<sup>1</sup>

### ***Anomalías cromosómicas numéricas o estructurales***

El mosaicismo cromosómico es el resultado de eventos que tienen lugar después de la fertilización y provocan que los cromosomas no se separen adecuadamente durante la división celular; esto también se conoce como no disyunción. Después de que ocurre el error, se producen dos poblaciones celulares diferentes: una que continúa expresando el número de cromosomas normal y la otra, que contiene la anomalía cromosómica. Ciertas anomalías cromosómicas pueden conducir a mosaicismo, estructurales como cromosomas en anillo, deleciones o duplicaciones, y anomalías numéricas (mosaico de trisomía 21).<sup>1</sup>

### ***Quimerismo***

El quimerismo se produce cuando un organismo se compone de dos líneas celulares de dos cigotos diferentes. Se distingue de mosaicismo porque el quimerismo se compone de líneas celulares a partir de dos organismos diferentes, en tanto que mosaicismo se produce cuando se produce una mutación error mitótico en un solo cigoto. Puede ser resultado de la transfusión de gemelo a gemelo en gemelos dicigóticos o madre feto.<sup>1</sup>

### ***Mosaicismo epigenético***

El epigenoma es el término utilizado para describir regulación de la transcripción y su modificación. La Regulación epigenética se refiere a una variedad de mecanismos hereditarios para alterar la expresión génica. Existen varios factores para la regulación epigenética, y éstos incluyen determinantes genéticos, la etapa de desarrollo del embrión,

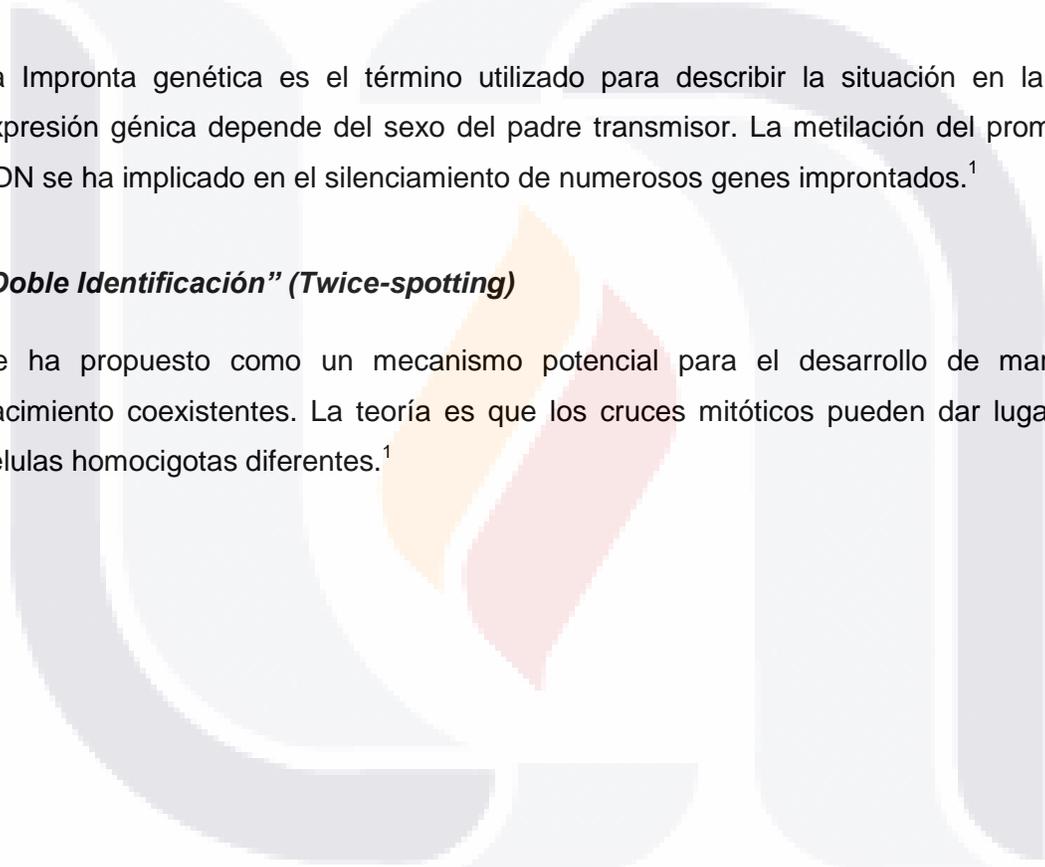
los tipos de las células en las que se expresan los genes y las presiones ambientales locales en esas células.<sup>1</sup>

Las alteraciones químicas específicas y los mecanismos que controlan estos cambios son numerosos, entre ellos están la metilación de citosina y la modificación de histonas. Los factores epigenéticos que controlan los cambios en la expresión génica pueden ser heredables y, en algunos casos, se transmiten a la próxima generación. En otros casos, los controles epigenéticos solo pueden ser efectivos durante la embriogénesis.<sup>1</sup>

La Impronta genética es el término utilizado para describir la situación en la que la expresión génica depende del sexo del padre transmisor. La metilación del promotor de ADN se ha implicado en el silenciamiento de numerosos genes improntados.<sup>1</sup>

***“Doble Identificación” (Twice-spotting)***

Se ha propuesto como un mecanismo potencial para el desarrollo de marcas de nacimiento coexistentes. La teoría es que los cruces mitóticos pueden dar lugar a dos células homocigotas diferentes.<sup>1</sup>



## PATRONES CLÁSICOS DE MOSAICISMO CUTÁNEO

Los mosaicismos que afectan a las células de la piel se caracterizan por dar lugar a alteraciones cutáneas que siguen determinados patrones. Se han descrito 5 patrones distintos: líneas de Blaschko, patrón en damero, patrón filoide, patrón en forma de parches sin separación de la línea media y patrón de lateralización.<sup>3</sup>

El tiempo de aparición de la afectación genética tiene como consecuencia cambios específicos de lesiones dérmicas. La ubicación y la extensión de los cambios de mosaico en la piel son un reflejo de la etapa de desarrollo durante el cual se produjo la alteración genética.<sup>3</sup>

Las mutaciones que se presenta de manera temprana en el desarrollo embriológico presentarán una afectación corporal más amplia, mientras que las mutaciones posteriores serán evidentes en regiones anatómicas más pequeñas.<sup>1</sup>

### ***Patrón 1, líneas de Blaschko***



Figura 1. Patrón 1, líneas de Blaschko.<sup>6</sup>

Las líneas de Blaschko constituyen el primer patrón de mosaicismo cutáneo descrito, y además, es el patrón más común. Originado en la embriogénesis, cuando la presencia de la línea primitiva da simetría bilateral al disco embrionario, las células precursoras comienzan a proliferar en la línea media y crecen en dirección transversal desde esta línea.<sup>3,7</sup>

A medida que progresa el crecimiento longitudinal del embrión, estas células se configuran en forma de V en la parte posterior y en forma de S en la porción anterolateral del tronco. Dichas líneas representan patrones de desarrollo ectodérmico, afectando tanto queratinocitos como melanocitos.<sup>1</sup>

Se divide en 2 subtipos en función del grosor de las líneas imaginarias y, por tanto, de la lesión: patrón la (líneas estrechas/finas), o lb (líneas anchas/gruesas).<sup>3,7</sup>

**Tipo 1a:** Involucra lesiones distribuidas a lo largo de las líneas de Blaschko, en bandas estrechas. Se observa en Incontinentia pigmenti ligada al cromosoma X y trastornos pigmentarios previamente conocidos como "hipomelanosis de Ito".<sup>7</sup>

**Tipo 1b:** Aparecen como bandas anchas, como en el caso del síndrome de McCune-Albright, una enfermedad que se caracteriza por displasia fibrosa poliostótica, pubertad precoz e hiperpigmentación en bandas anchas a lo largo de las líneas de Blaschko.<sup>7</sup>

***Patrón 2, en damero o en tablero de ajedrez***

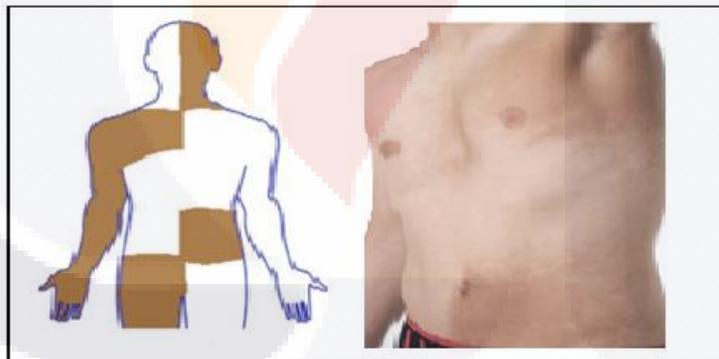


Figura 2. Patrón 2, en damero o en tablero de ajedrez.<sup>6</sup>

El patrón en damero se caracteriza por la presencia de cuadros de piel afectada que alternan con cuadros de piel sana. Las lesiones que siguen este patrón suelen localizarse en el tronco y estar muy bien delimitadas en la línea media. Se presentan según este patrón las alteraciones cutáneas resultantes de mosaicismos en células derivadas del mesodermo, como las células vasculares, y los fibroblastos, o de células de tejido neural y melanocitos.<sup>3</sup>

Ejemplos de lesiones que pueden seguir este patrón son la mácula café con leche, el nevo despigmentoso, el nevo lentiginoso moteado, el nevo de Becker, la mancha en vino de Oporto, el cutis marmorata telangiectático congénito, y malformaciones glomovenosas.<sup>3</sup>

Las personas conocidas como quimeras humanas, con dos ancestros celulares genéticamente diferentes, también pueden presentar trastornos pigmentarios en este patrón.<sup>7</sup>

**Patrón 3 o filoide**



Figura 3. Patrón 3 o filoide.<sup>6</sup>

El patrón filoide se manifiesta por la combinación de lesiones hipo e hiperpigmentadas en forma de hoja.<sup>3</sup> Se compone de manchas ovales, en forma de hoja / pera, asimétricas o alargadas.<sup>7</sup> Este tipo de patrón se ha asociado sobre todo con lesiones derivadas de mosaicismos cromosómicos.<sup>3</sup>

La hipomelanosis filoidea es el ejemplo clásico de este patrón. Es un síndrome caracterizado por la asociación de lesiones cutáneas con otras anomalías antes mencionadas, debido a la trisomía del cromosoma 13 o al mosaicismo de la tetrasomía 5p.<sup>3</sup> El patrón filoide también puede manifestarse con hiperpigmentación.<sup>7</sup>

La hipomelanosis con patrón filoide se asocia a máculas telangiectáticas, hipertrichosis, retraso mental, convulsiones, agenesia del cuerpo calloso, sordera de transmisión, colobomas y defectos óseos digitales.<sup>8</sup>

**Patrón 4 o patrón en forma de parches sin separación en línea media**

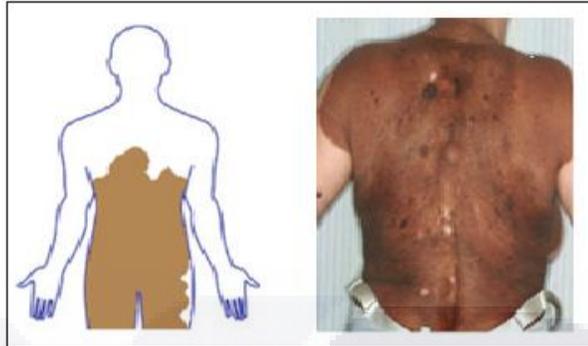


Figura 4. Patrón 4 o patrón en forma de parches sin separación en línea media.<sup>6</sup>

La distribución de las lesiones se debe a grandes placas que no respetan la línea media dorsal o ventral. Se sostiene que esto se debe a una mutación genética que habría sido fatal de no ser por el mosaicismo, ya que nunca se ha observado un compromiso cutáneo completo. Sin embargo, en la actualidad, no hay pruebas moleculares o citogenéticas para esta hipótesis.<sup>7</sup>

Este patrón frecuentemente es el que siguen los nevos melanocíticos congénitos gigantes. Estos nevos afectan toda la anchura de la espalda y se extienden por los flancos, respetando cierta área central del abdomen.<sup>3</sup>

**Patrón 5 o de lateralización**



Figura 5. Patrón 5 o de lateralización.<sup>6</sup>

En el patrón de lateralización, las lesiones se caracterizan por la afectación a un solo hemicuerpo con una demarcación aguda en la línea media, debido a la interrupción brusca

de las lesiones en esta área. Este patrón es característico del síndrome CHILD, un trastorno hereditario, ligado al X, raro y que es fatal para los hombres.<sup>7</sup> Se caracteriza por la presencia de una placa eritemato-descamativa muy bien delimitada en la línea media (eritrodermia ictiosiforme), que se acompaña de alteraciones en órganos internos y defectos óseos ipsilaterales.<sup>3,7,8</sup>

***Patrón 6 o en banda.***<sup>6</sup>

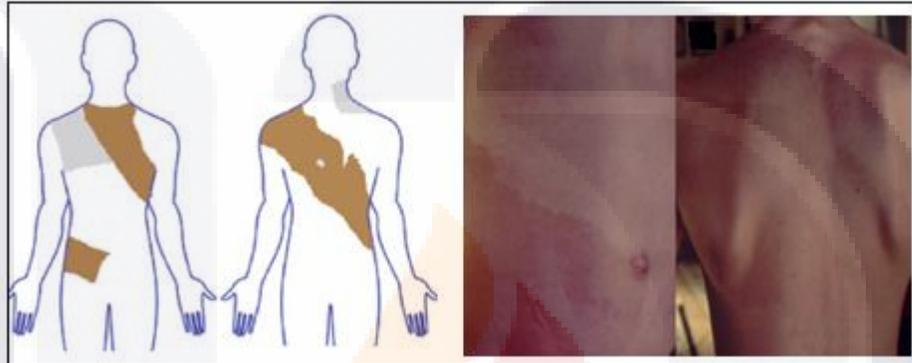


Figura 6. Patrón 6 o en banda.<sup>6</sup>

## ETIOPATOGENESIS DE MOSAICISMOS CUTÁNEOS

Los mosaicismos pueden originarse a partir de diferentes mecanismos, pero la mutación genética es una condición esencial. Los mosaicismos genéticos (o somáticos) provienen de mutaciones genéticas que ocurren durante la embriogénesis. Sin embargo, el mosaicismo epigenético se debe a modificaciones posteriores en la expresión génica (inactivación del cromosoma X o genes autosómicos).<sup>7</sup>

El primero no puede ser heredado, excepto en casos de mosaicismo genético gonadal; aunque los mosaicismos epigenéticos se transmiten a la próxima generación de células y, por lo tanto, se pueden heredar.<sup>7</sup>

### CLASIFICACIÓN DE MOSAICISMOS CUTÁNEOS

#### ***MOSAICISMO GENÉTICO (SOMÁTICO)***

Este tipo de mosaicismo surge cuando una célula sufre una mutación poscigótica de novo durante el desarrollo embrionario y, por lo tanto, las células que se derivan de ella llevarán la mutación.<sup>7</sup>

El embrión resultante transportará las dos poblaciones celulares genéticamente distintas, una con la mutación y la otra sin ella. Clínicamente, las células mutadas expresarán un fenotipo diferente de las demás, manifestando las características de la enfermedad en forma segmentaria.<sup>7</sup>

Se subdivide en:

- A. Mosaicismo en enfermedades autosómicas dominantes no fatales
- B. Mosaicismo en enfermedades autosómicas fatales
- C. Mosaicismo en enfermedades poligénicas inflamatorias

#### ***A) Mosaicismo en enfermedades autosómicas dominantes no fatales***

##### **Mosaico Segmentario Tipo 1**

Comienza durante el desarrollo embrionario, debido a una mutación poscigótica de novo en uno de los alelos de un gen dado, lo que resulta en un alelo alterado. A partir de este momento, el individuo tendrá dos poblaciones de células, una normal y la otra enferma. Por lo tanto, las características de esta enfermedad se distribuirán a lo largo de las líneas de Blaschko u otros patrones de mosaico. El resto de la piel será genotípica y fenotípicamente normal.<sup>7</sup>

En general, este tipo de mosaicismo no se hereda, excepto cuando la mutación afecta las gónadas. Los ejemplos de mosaicismos segmentarios tipo 1 incluyen hiperqueratosis epidermolítica, neurofibromatosis tipo 1, enfermedad de Darier, esclerosis tuberosa, síndrome de nevo de células basales, siringomas múltiples y paquioniquia congénita tipo 1.<sup>7</sup>

### **Mosaico Segmentario Tipo 2**

Ocurre en individuos portadores de la enfermedad autosómica dominante causada por una mutación en uno de los alelos en un gen. Se produce una nueva mutación poscigótica durante el desarrollo embrionario, inactivando el otro alelo que era normal, causando lo que se llama una pérdida de heterocigosidad.<sup>7</sup> Como resultado de esto, un individuo que se ve afectado de manera difusa y leve por la enfermedad también presentará un inicio más temprano y una peor presentación de la misma enfermedad en forma de mosaico.<sup>7</sup>

Los ejemplos comprobados de mosaicismos segmentarios de tipo 2 incluyen también hiperqueratosis epidermolítica, neurofibromatosis tipo 1, esclerosis tuberosa, leiomiomatosis cutánea, siringomas múltiples, así como el síndrome de Buschke-Ollendorf, la enfermedad de Darier, la enfermedad de Hailey-Hailey y la porqueratosis actínica superficial diseminada, entre otros.<sup>7</sup>

### ***B) Mosaicismo en enfermedades autosómicas fatales***

Este tipo de mosaicismo implica mutaciones dominantes que, si están presentes en el cigoto, serían fatales para el organismo. La mutación ocurre después de la formación del

cigoto, las células portadoras de la mutación fatal sobreviven como un mosaico, presumiblemente debido a la proximidad a las células normales. Las enfermedades recesivas autosómicas fatales también pueden manifestarse como mosaicismos.<sup>7</sup>

Esto sucede cuando los individuos heterocigóticos sufren una mutación poscigótica u otro evento genético que inactiva el alelo normal durante el desarrollo uterino, lo que resulta en la distribución de mosaicos en el tejido afectado. Este mecanismo puede explicarse utilizando el concepto de predominio, que también es responsable de la agregación familiar de trastornos principalmente esporádicos. Los portadores heterocigóticos de mutaciones paradominantes son fenotípicamente normales y transmiten la mutación a su descendencia sin expresión clínica.<sup>7</sup>

Esto explica el patrón de herencia de cutis marmorata telangiectatica congénita, síndrome de Sturge Weber y ciertos síndromes que involucran melanocitos (como Nevo de Becker y el Síndrome de nevo lentiginoso moteado).<sup>7</sup>

Dentro de esta clasificación nos enfocamos en la Hipomelanosis de Ito y los nevos epidérmicos verrugosos como ejemplos de trastornos autosómicos fatales.

### **Hipomelanosis de Ito**

La Hipomelanosis de Ito es un término genérico para hipopigmentación en la línea de Blaschko. Reservado para pacientes con anomalías extracutáneas.<sup>1,3,7</sup>

La hipopigmentación a lo largo de las líneas de Blaschko puede ser causada por varias mutaciones, como translocaciones, trisomía, triploidía o aberraciones cromosómicas, que de lo contrario serían incompatibles con la vida.<sup>7</sup>

Las máculas hipocrómicas pueden aparecer linealmente o en remolinos, a lo largo de las líneas de Blaschko, unilateral o bilateralmente, y pueden estar presentes desde el nacimiento o aparecer durante la infancia. La exposición al sol puede precipitar el desarrollo o la acentuación de las lesiones al aumentar el contraste con la piel normal.<sup>1,3</sup>

Junto con la afección cutánea, puede haber anomalías en el sistema nervioso central, convulsiones, retraso psicomotor y anomalías oculares, esqueléticas y dentales.<sup>7</sup>

### **Nevo epidérmico verrugoso**

Los hamartomas son acumulaciones anormales de componentes tisulares. Por lo tanto, todos los nevos epidérmicos son hamartomas epidérmicos, que pueden derivarse de queratinocitos, folículos pilosos, glándulas sebáceas o sudoríparas.<sup>7</sup>

El nevo epidérmico verrugoso se origina en la hiperplasia de queratinocitos y se caracteriza por pápulas y/o placas de color marrón o de color de piel, con una superficie verrugosa o aterciopelada, que aparece linealmente, siguiendo las líneas de Blaschko.<sup>1,3,7</sup>

En superficies flexoras y prominencias óseas, estos nevos pueden volverse más hiperqueratóticos. En casos raros, es posible que se desarrollen carcinomas de células basales, queratocantomas, carcinomas espinocelulares y poromas ecinos malignos, aunque estos son más raros que con los otros nevos epidérmicos (sebáceos y apocrinos). Hasta el 33% de los nevos epidérmicos verrugosos se deben a mutaciones en el gen *FGFR3*, que también es responsable del desarrollo de las queratosis seborreicas.<sup>7</sup>

Cuando las lesiones son difusas, la afección se denomina ictiosis histérica y, en este caso, puede ir acompañada de anomalías neurológicas, oculares y esqueléticas, que constituyen el síndrome del nevo epidérmico verrugoso.<sup>3,7</sup>

### ***C) Mosaicismo en enfermedades poligénicas inflamatorias.***

Muchas enfermedades poligénicas también pueden manifestarse en forma segmentaria. La distribución de estas enfermedades tiende a ser simétrica y difusa. Sin embargo, es posible tener una presentación lineal o unilateral, así como otros arreglos segmentarios superpuestos en relación con la manifestación clásica de la enfermedad.<sup>7</sup>

Este pronunciado compromiso segmentario se ha explicado por la pérdida de heterocigosidad con respecto a uno de los genes que predispone a las personas a la

enfermedad, durante una etapa precoz de desarrollo. La pérdida de heterocigosidad puede provenir de varios mecanismos como la recombinación mitótica, la conversión génica, las mutaciones puntuales, las deleciones y las no disyunciones mitóticas.<sup>7</sup>

Entre los ejemplos de enfermedades poligénicas que pueden presentar presentación segmentaria se incluyen: psoriasis, liquen plano, dermatomiositis, dermatitis atópica, lupus eritematoso sistémico, granuloma anular, enfermedad de injerto contra huésped, eritema multiforme, erupciones farmacológicas, péufigo vulgar y vitíligo, entre otros.<sup>1,3,7</sup>

Este patrón de distribución ya se ha descrito como zosteriforme. Sin embargo, este término es inexacto, dado que las lesiones no siguen a los dermatomas, sino a las líneas de Blaschko.<sup>7</sup>

### ***MOSAICISMO EPIGENÉTICO (FUNCIONAL)***

El mosaicismo funcional no implica mutaciones genéticas *per se*, con modificaciones estructurales o secuenciales del ADN, sino cambios en la expresión génica (activación o silenciamiento genético). Un ejemplo de mosaicismo funcional es la desactivación de uno de los cromosomas X en las mujeres durante el desarrollo embrionario, un fenómeno conocido como lionización. Ocurre particularmente en trastornos ligados al cromosoma X.<sup>1,3,7</sup>

Los retro-transposones son secuencias genéticas de origen viral que se interponen en el genoma humano, provocando cambios en la expresión génica y que tal vez están involucrados en este tipo de mosaicismo.<sup>7</sup>

Los cambios genéticos relacionados con el mosaicismo funcional pueden ser autosómicos o ligados a X, y ser dominantes o recesivos. Los trastornos ligados al cromosoma X pueden presentarse en tres patrones: enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X, predominantes en los hombres, enfermedades dominantes ligadas al cromosoma no fatales, que afectan a ambos sexos; y enfermedades dominantes fatales ligadas al cromosoma X que afectan a los hombres.<sup>7</sup>

En el caso de las enfermedades recesivas relacionadas con X, los pacientes masculinos presentan la forma generalizada de la enfermedad, mientras que las pacientes femeninas presentan fenotipos leves variables, ya que solo las células donde la X normal ha sido inactivada exhibirán fenotipos anormales.<sup>7</sup>

Por otro lado, en las enfermedades dominantes fatales ligadas a X, las pacientes femeninas tendrán fenotipos de mosaico y sobrevivirán debido a la presencia concomitante de células normales, ya que solo las células en las que la X normal está inactiva estarán enfermas. Estas enfermedades rara vez afectan a los hombres, ya que el embrión probablemente sería inviable. Cuando se encuentran en hombres, se debe al cariotipo XXY, y sobreviven gracias al mismo mecanismo que las mujeres. Otro posible mecanismo de supervivencia para los hombres ocurre a través de la mutación somática poscigótica, ya que algunas células no presentan de la mutación.<sup>7</sup>

#### ***A) Mosaicismos funcionales en enfermedades ligadas a X***

Las lesiones cutáneas tienden a distribuirse a lo largo del patrón de líneas de Blaschko, en bandas estrechas. Las excepciones incluyen el síndrome de CHILD, que tiene un patrón tipo 5. El síndrome de Goltz-Gorlin y el síndrome de Bloch-Sulzberger, ejemplos de genodermatosis ligadas al cromosoma X que se manifiestan como mosaicos.<sup>7</sup>

#### **Hipoplasia dérmica focal (síndrome de Goltz-Gorlin o Goltz)**

Es una genodermatosis meso ectodérmica dominante ligada al cromosoma X, mortal en los hombres, mientras que el 90% de los pacientes afectados son mujeres con afección multisistémica, además de la piel.<sup>1,3,7,8</sup>

Las principales alteraciones cutáneas incluyen lesiones atróficas, con eritema, hiperpigmentación o hipopigmentación, o incluso manchas vitiligoides, en un patrón reticular, que están presentes desde el nacimiento y generalmente siguen las líneas de Blaschko.<sup>1,3,7</sup> Los nódulos amarillo-marrón también son característicos, derivados de la herniación de tejido subcutáneo. También puede haber lesiones periorificiales

fibrovasculares vegetativas (orales, perineales, vulvares), que pueden confundirse fácilmente con lesiones derivadas del virus del papiloma humano.<sup>3,7</sup>

Otras manifestaciones incluyen alteraciones anexiales, como rarefacción y fragilidad capilar, deformidades ungueales, nominales asimétricas esqueléticas, oculares, neurológicas, pulmonares, cardiovasculares y dentales. Las características radiológicas clásicas son la osteopatía estriada, el acortamiento de las extremidades y la sindactilia, incluidas las deformidades de "manos/pies langosta". La enfermedad se ha asociado con mutaciones del gen *PORCN*, en el locus Xp11.23, que codifica proteínas del retículo endoplásmico asociado con la secreción de proteínas Wnt.<sup>7</sup>

*Incontinentia pigmenti (síndrome de Bloch-Sulzberger):*

Incontinentia pigmenti es una genodermatosis dominante rara, ligada a X, causada por una mutación del gen *NEMO* (modulador esencial del factor nuclear kappa b), ubicado en el locus Xq28. Este gen actúa en la transcripción del factor nuclear kappa b (NFκB), que protege contra la apoptosis inducida por TNFα.<sup>1,3,7.</sup>

La mutación es fatal en los hombres, que solo sobreviven en el contexto del síndrome de Klinefelter o las mutaciones poscigóticas. Es un trastorno multisistémico, que afecta los tejidos derivados del ectodermo (tejidos neurológicos, oculares, esqueléticos y de la piel).<sup>7</sup>

Los hallazgos cutáneos son específicos del síndrome y ocurren en el 96% de los casos. Por lo general, se dividen en cuatro etapas, que pueden ser concomitantes o secuenciales: *etapa 1* durante el nacimiento o los primeros meses de vida, caracterizados por vesículas inflamatorias lineales y ampollas que pueden durar semanas o meses; en la *etapa 2* aparecen placas hiperqueratósicas verrugosas lineales a (duración de meses); *etapa 3*: pigmentación superpuesta marrón o gris azulada, distribuida a lo largo de las líneas de Blaschko o apareciendo como "caracteres chinos", que tiende a desvanecerse lentamente hasta desaparecer en la edad adulta; y por último, *etapa 4* son máculas lineales hipopigmentadas, con pérdida de apéndices cutáneos en la sección media y extremidades, en la edad adulta.<sup>1,7</sup>

Las manifestaciones extracutáneas ocurren en el 70-80% de los casos, que afectan el sistema nervioso central (convulsiones, discapacidad intelectual, hidrocefalia), ojos (estrabismo, cataratas, anoftalmia, microftalmia), dientes (hipodoncia, anodoncia parcial) y el sistema musculoesquelético (sindactilia, deformidades craneales, hemiatrofia de extremidades).<sup>7</sup>

Otros trastornos ligados al cromosoma X que son fatales para los hombres incluyen el síndrome del CHILD, el síndrome digital oral-facial tipo 1 y el síndrome de Conradi-Hunermann-Happle. Los trastornos no fatales incluyen displasia ectodérmica hipohidrótica recesiva ligada al cromosoma X, enfermedad de Menkes, disqueratosis congénita ligada al cromosoma X, ictiosis folicular, alopecia y fotofobia (IFAP), síndrome de Partington e hipertrichosis ligada al cromosoma X.<sup>1,3,7,8</sup>

## **IDENTIFICACIÓN DEL MOSAICISMO EN LOS TRASTORNOS CUTÁNEOS**

Los trastornos del mosaico cutáneo se distinguen por claras distinciones fenotípicas de textura, color, grosor u otras características. El mosaicismo genético se detecta mediante la comparación de tejido afectado a tejido no afectado del mismo individuo. Anteriormente solo se realizaba a aquellos donde el defecto era clínicamente visible que permitiera la toma de tejido lo más puramente posible.<sup>2</sup>

La selección del tejido de control no afectado también es crítica, y en los trastornos del mosaico cutáneo, comúnmente se utilizan hisopos bucales, saliva o sangre. La piel adyacente, de aspecto fenotípicamente normal, puede ser un control adecuado en los casos en que la mutación se limita al tejido afectado.<sup>2</sup>

Se ha demostrado que la biopsia de piel es beneficiosa para establecer la presencia de mosaicismo; sin embargo, se debe tener cuidado para seleccionar el tipo de célula apropiado al establecer las líneas celulares para el estudio. En los casos en que se sospecha mosaicismo segmentario, la comparación de los datos de genotipado de polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) entre la lesión segmentaria y el tejido o sangre adyacente puede ayudar a identificar pérdida de la heterocigosidad (LOH).<sup>1</sup>

La hibridación genómica comparativa de matrices (CGH) está emergiendo como una nueva técnica para el escaneo de alta resolución de todo el genoma en síndromes de anomalías congénitas. Esta técnica también se ha denominado análisis de microarreglos (microarrays) cromosómicos.<sup>1</sup>

### ***Microdissección de captura con láser (LCM)***

El aislamiento de poblaciones de células mutantes puras puede estar limitado en la biopsia de piel de rutina por la presencia de células no afectadas de los mismos o diferentes linajes. Además, los trastornos acompañados de inflamación exhiben grados variables de infiltración inmune, lo que puede diluir aún más la proporción de células mutantes.<sup>2</sup>

Cuando las características histológicas o los marcadores fluorescentes pueden delinear con precisión el tejido afectado, se puede emplear la microdissección de captura con láser (LCM) para aumentar la fracción de células afectadas muestradas para el aislamiento del ADN.<sup>2</sup>

LCM es una técnica controlada por microscopio que utiliza un rayo láser enfocado para aislar selectivamente células individuales o áreas de tejido sin comprometer el contenido genético. Posteriormente se seccionan tejidos en parafina. sobre portaobjetos recubiertos con membrana de naftalato de polietileno, que el láser puede cortar durante la captura.<sup>2</sup>

Los fragmentos de tejido disecados caen directamente en un depósito de lisis para la extracción inmediata de ADN. Guiar el láser a áreas de enfermedad limita la mezcla de las células cercanas, lo que ayuda a la detección de mutaciones de baja fracción que se encuentran dentro de los tejidos complejos. La comparación de secuencias de lesiones capturadas con láser para controlar el ADN puede identificar con éxito mutaciones en mosaico.<sup>2</sup>

### ***Detección de las mutaciones***

Los primeros estudios de mosaicismo investigaron la integridad de los cromosomas a través de análisis citogenéticos como el cariotipo y la hibridación fluorescente in situ y se

emplearon para identificar distintos cariotipos y aneuploidías dentro de las células del paciente.<sup>2</sup>

Los avances en la tecnología de genotipado y secuenciación, y la disponibilidad de grandes depósitos de datos, han permitido la detección rápida y la anotación funcional de mutaciones subyacentes a los trastornos de la piel en mosaico.<sup>2</sup>

### ***Genotipificación de Polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) por Microarreglo***

Las anomalías en el nivel del cromosoma mosaico, que incluyen variaciones en el número de copias pequeñas, requieren estrategias de identificación alternativas con mayor resolución, y las técnicas basadas en microarreglos como la hibridación genómica comparativa de matrices y el genotipado SNP han demostrado una sensibilidad marcada, detectando mosaicismo a niveles de <5% de aneuploidía.<sup>2</sup>

El análisis de todo el genoma de los SNP en todos los cromosomas proporciona la visualización de las regiones de LOH al trazar la frecuencia del alelo B y examinar las desviaciones de la línea de base que demuestran la pérdida de un haplotipo.<sup>2</sup>

Para diferenciar entre la LOH resultante de la eliminación y la LOH neutra en la copia que puede ocurrir a través de la recombinación, también se mide la relación LogR, que es la relación entre la intensidad de la señal SNP medida y la intensidad esperada de dos alelos. Las matrices dirigidas permiten la evaluación de genotipos en regiones genómicas focalizadas.<sup>2</sup>

### ***Secuenciación de exoma completo (WES)***

La secuenciación de alto rendimiento ha permitido la secuenciación de ADN a gran escala y de bajo costo, acelerando el descubrimiento de mutaciones genéticas subyacentes a los trastornos humanos y dando lugar al campo de la funcionalidad genómica.<sup>2</sup>

Aunque comprenden solo el 1% del genoma humano, se estima que las regiones de codificación, también conocidas como el exoma, albergan aproximadamente el 85% de las mutaciones que causan enfermedades.<sup>2</sup>

Limitar el análisis de secuencia al exoma es un enfoque rentable y que ahorra tiempo para identificar mutaciones patogénicas. Las plataformas de secuenciación del exoma completo (WES) comparten un flujo de trabajo central de hibridación de ADN genómico fragmentado a sondas específicas de exón que aíslan los exones y las secuencias flanqueantes del ADN no dirigido. Los fragmentos resultantes se amplifican para la secuenciación de alto rendimiento.

Las lecturas se alinean con el genoma humano y se procesan con bases de datos personalizadas o comercializadas, como *Genome Analysis Toolkit (GATK) Best Practices* o *VarScan*, para luego generar un archivo de formato de llamada variante (.vcf) que contiene los encabezados y el formato adecuados para anotar mutaciones.<sup>2</sup>

Las variantes somáticas que subyacen a los trastornos del mosaico cutáneo requieren WES emparejado, que incluye secuenciación adyacente y análisis de un ADN de control, con mayor frecuencia sangre (leucocitos) o un hisopo salival/bucal (células epiteliales orales).<sup>2</sup>

Un Software adicional como MuTect/MuTect2 (Broad), *Ingenuity Variant Analysis* (QIAGEN) y Strelka pueden ayudar a automatizar la comparación de variantes de datos de secuenciación de control y lesiones e identificar selectivamente los sitios de diferencia mediante el filtrado de mutaciones únicas, o enriquecidas, en la lesión.<sup>2</sup>

En los casos en que la mutación causal es intrónica o se encuentra dentro de las regiones de regulación transcripcional, puede ser necesaria la secuenciación del genoma completo. Es importante tener en cuenta que seleccionar cuidadosamente la fuente de ADN de control es fundamental para garantizar el descubrimiento exitoso de mutaciones somáticas, ya que el mosaicismo generalizado puede afectar a los órganos terminales sin un fenotipo manifiesto y conducir a una detección fallida.<sup>2</sup>

## BIOPSIA DE PIEL

En general, una biopsia sirve para obtener información sobre la naturaleza y extensión de la enfermedad del tejido que se examina.

La biopsia cutánea es un procedimiento que está indicada cuando existe alguna duda acerca del diagnóstico clínico, se realiza con fines diagnósticos, terapéuticos, o de investigación. Las técnicas de biopsia de piel más comúnmente utilizados son: sacabocados, por raspado superficial, y profundo, biopsia incisional profunda, escisión completa, y legrado.<sup>12</sup>

La elección de la técnica depende de muchos factores, se debe tener en cuenta el diagnóstico diferencial clínico y un examen mental de la patología de cada trastorno; la localización anatómica; la morfología de la lesión, particularmente su tamaño y forma.<sup>12</sup>

Al considerar diagnósticos trastornos de pigmentación, es preferible el tomar biopsia de piel afectada y no afectada. En esos casos, se puede realizar una biopsia de bisturí que incorpora una porción de la lesión y la piel normal adyacente.<sup>13</sup>

Se debe de marcar el sitio donde se va a tomar la biopsia, antes de hacer la infiltración del anestésico, para evitar que la lesión escogida se desaparezca, más aún si estas son lesiones hipopigmentadas. Realizar procedimiento habitual de asepsia y antisepsia.<sup>13</sup>

El anestésico local de elección es la lidocaína al 1%-2%. La infiltración se realiza puncionando la periferia de la lesión llevando la punta de la aguja hasta la dermis profunda, la cantidad idónea es de 0.2 a 1 ml. El uso de lidocaína combinado con la epinefrina nos facilitará el procedimiento porque disminuye el sangrado e incrementa la duración de efecto anestésico, la vasoconstricción máxima nunca se logra antes de los 15 a 20 minutos, importante señalar que esta mezcla de fármacos se contraindica en puntos corporales distales como lóbulo de la oreja, punta de la nariz y dedos.<sup>13</sup>

Para tomar la biopsia, el sacabocado se presiona y se rota introduciéndolo hasta el tope (5-7 mm de profundidad). Siempre se debe llegar hasta la hipodermis para que la biopsia

sea más representativa y la cicatrización más rápida y fácil porque la rica vascularización proveniente de la hipodermis facilita la reparación tisular.<sup>13</sup>

La biopsia tomada se tracciona suavemente con un gancho de piel. El cilindro se corta en lo profundo con bisturí o con tijeras.<sup>13</sup>

Para evitar complicaciones y mejorar el aspecto de cicatrización y poder cuidar la estética, se aconseja el suturar los sacabocados de 6 mm o más, preferentemente los de región facial, esta recomendado el utilizar suturas no absorbibles de baja numeración como nylon de calibres 4 ceros, 5 ceros o 6 ceros.<sup>13</sup>

La biopsia por sacabocado es la técnica más usada porque requiere poco tiempo y mínimo entrenamiento. Produce una herida pequeña, uniforme, de bordes lisos y con mínima incidencia de complicaciones (infección, hemorragia, cicatrización retardada o desfiguración).<sup>13</sup>

Por definición, la biopsia incisional es aquella que extrae parte de la lesión; la escisional abarca la totalidad de esta. La segunda es el método de elección para tumores de diagnóstico incierto; para estudios múltiples de la misma lesión: cultivos, inmunofluorescencia, etc.<sup>13</sup> La escisión completa a menudo se usa para obtener una muestra inicial para el diagnóstico al examinar lesiones pigmentadas atípicas o cuando es necesaria la evaluación de los márgenes.<sup>12</sup>

El análisis de las biopsias se lleva a cabo en el laboratorio de citogenética, se utiliza cariotipo GTG-bandas. Los cariotipos de fibroblastos están preparados a partir de biopsias de piel.

## **CULTIVO DE PIEL Y DESARROLLO DE FIBROBLASTOS**

Después de la biopsia, la muestra de piel se coloca inicialmente en matraz que contiene medio de transporte para cultivo o solución fisiológica. Se transfiere a continuación a una pequeña placa de Petri, en la que se corta utilizando un bisturí, para lograr disociación mecánica de las células. El material se sembrará en matraces que contengan medio de cultivo y se coloca en un horno.<sup>14</sup>

Cuando los cultivos se desarrollan lo suficiente se procede a la preparación de cultivos de células con un mitógeno que estimule linfocitos, aplicación de colchicina y un choque hipotónico, fijación de las células con solución de Carnoy y la preparación de los portaobjetos para la tinción de bandas G con tripsina y Giemsa (GTG).<sup>14</sup>

## EL CARIOTIPO

El cariotipo es la organización de los cromosomas de acuerdo con el tamaño y la posición del centrómero. El número asignado a cada cromosoma está basado en el patrón de bandas Q como fue propuesto por Caspersson y col. en 1971.<sup>15</sup>

El análisis cromosómico requiere de células en metafase, para una mejor clasificación y evaluación de los cromosomas; la obtención de células en esta fase requiere de un tejido con gran número de células en división: los linfocitos de sangre periférica, los fibroblastos, las células del líquido amniótico y células de algunos tumores, las cuales deben ser cultivadas bajo ciertas condiciones in vitro para obtener un número suficiente de células en división.<sup>15</sup>

Las células empleadas para cultivo cromosómico deben ser capaces de crecer y dividirse rápidamente en el cultivo, siendo las más accesibles los leucocitos, los cuales en cultivo requieren de estimulantes mitóticos como la fitohemaglutinina, cuyo efecto transforma los linfocitos periféricos en células parecidas a blastos capaces de reentrar en el ciclo mitótico, ya que ellos normalmente sólo se dividen una vez. Una vez se obtienen células en proliferación activa, es posible detener células en metafase al inhibir la formación del huso acromático mediante el uso de la colchicina. Además, esta sustancia ayuda a la contracción de los cromosomas, hecho que permite una mejor delineación, un extendido más eficiente y un mejor análisis. Luego, las células son expuestas a solución salina hipotónica con el fin de asegurar la dispersión adecuada y la observación de los cromosomas dentro de la membrana celular, mediante la extensión en un portaobjetos para posteriormente ser coloreados y analizados al microscopio.<sup>15</sup>

La determinación del tipo de alteración cromosómica es una herramienta diagnóstica que permite la confirmación del diagnóstico de dichas enfermedades y además el correcto asesoramiento genético del paciente y sus familias.

## **ESTUDIOS PREVIOS REFERENTES A MOSAICISMO PIGMENTARIO EN MEXICO O INTERNACIONALES**

El Mosaicismo Cutáneo, como hemos visto anteriormente, ha generado gran revuelo, bien descrito desde 1901 por personajes como Blaschko y Montgomery, al paso de los años se han manifestado la asociación extra cutáneo que en ocasiones pudiera a tener consecuencias fatales, de allí la importancia de tratar de dilucidar el origen genético para poder establecer la causalidad de múltiples y/o diferentes asociaciones clínico-patológicas.

Actualmente existen diferentes estudios en la literatura internacional, en 2018, Kromann y colaboradores exponen los resultados de una búsqueda en las bases de datos de Pubmed, en un periodo entre 1985 y 2017, obteniendo 174 artículos originales y de relevancia clínica en los cuales se describe a 651 pacientes.<sup>6</sup> Se dio registro de los siguientes datos: sexo, edad de publicación, edad de inicio, tipo de pigmentación (hiperpigmentación, hipopigmentación o combinación), patrón de pigmentación e historia familiar y se mostró información referente a las manifestaciones extracutáneas, histopatológicas y citogenéticas.<sup>6</sup>

El objetivo principal del estudio identificado inicialmente como un resumen de los diferentes textos publicados hasta entonces para que de esta manera poder emitir recomendaciones para la identificación, optimización y manejo a futuro de pacientes con esta condición.

En base a los resultados de la revisión de la literatura, se propone la siguiente pauta para la clasificación y utilización de todos los pacientes con sospecha de mosaicismo pigmentaria.<sup>6</sup>

1. El examen físico de la piel.
2. Resalte la pigmentación con Luz de Wood.

3. Exploración clínica sistemática.
4. Análisis cromosómico estándar. La secuenciación de exoma puede ser una alternativa cada vez más disponible.
5. Excluir diagnósticos diferenciales.

En nuestro medio, México y Latinoamérica, se tiene reporte de un estudio retrospectivo realizado en 1992 por Ruiz Maldonado, donde se analizaron 41 pacientes de 1971 a 1991 por lesiones hipopigmentarias relacionadas con Hipomelanosis de Ito<sup>9</sup> y en el 2019 Salas-Labadía y colaboradores del Instituto Nacional de Pediatría describieron las características clínicas y genéticas de la más grande serie de 73 pacientes con mosaicismo pigmentario.<sup>22</sup>

A nivel local, Aguascalientes, no se cuenta con estudio en dicha población, referente al mosaicismo pigmentario.

### ***PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN***

¿Cuáles son las manifestaciones extracutáneas y/o alteraciones citogenéticas encontradas en pacientes con mosaicismo pigmentario en el CHMH?

### ***JUSTIFICACIÓN***

En la literatura internacional podemos encontrar que a nivel mundial se han encontrado aproximadamente 651 casos de pacientes con mosaicismo pigmentario, de los cuales hasta en un 30-40% existen alteraciones cromosómicas que puede explicar las comorbilidades extracutáneas. Actualmente en nuestra unidad tenemos un aproximado de 27 pacientes con dicha patología que correspondería al 4.1% de la población reportada a nivel mundial.

No se han publicado trabajos en la provincia de México acerca de los casos encontrados de dicha patología. Además, es importante establecer en estos pacientes la frecuencia de afección sistémica como a nivel neurológico, oftálmico, musculo esquelético y en lo posible detectar si presentan alteraciones citogenéticas por cariotipo

## MATERIAL Y MÉTODOS

### **OBJETIVO GENERAL**

Caracterizar las manifestaciones clínicas y/o alteraciones cromosómicas mediante cariotipo en los pacientes con mosaicismo pigmentario del CHMH.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- a) Determinar la prevalencia de pacientes con mosaicismo pigmentario atendidos en el servicio de genética del CHMH.
- b) Determinar el tipo de pigmentación en pacientes con mosaicismo pigmentario atendidos en el servicio de genética del CHMH.
- c) Determinar el patrón cutáneo de mosaicismo en pacientes con mosaicismo pigmentario atendidos en el servicio de genética del CHMH.
- d) Establecer las características clínicas y manifestaciones extracutáneas en orden de frecuencia de los pacientes con mosaicismo pigmentario.
- e) Clasificar las formas clínicas presentadas en la población estudiada.
- f) Precisar la asociación con alteraciones cromosómicas medidas mediante cariotipo en pacientes con mosaicismo pigmentario.
- g) Definir un diagnóstico Sindrómico en pacientes con alteraciones citogenéticas acorde a la correlación fenotipo-genotipo.
- h) Determinar un plan de manejo de acuerdo con las recomendaciones internacionales y los hallazgos encontrados en este estudio.

### **TIPOLOGÍA**

Observacional.

### **DISEÑO**

Ambispectivo, transversal, descriptivo.

### **DEFINICIÓN DE UNIVERSO**

Todos los pacientes con mosaicismo pigmentario atendidos en la clínica de genodermatosis del Centenario Hospital Miguel Hidalgo a partir de 2011 a febrero del 2020.

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Pacientes atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, con diagnóstico de mosaicismo pigmentario y que acudan a la consulta de genodermatosis.

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Aquellos pacientes que no cuenten con criterios para definir mosaicismo pigmentario.

**CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

Pacientes con mosaicismo pigmentario con información clínica incompleta.

**DESCRIPCION DE VARIABLES****Variables dependientes**

Alteraciones citogenéticas encontradas los pacientes.

**Variables independientes**

- Edad
- Sexo
- Forma clínica de presentación del mosaicismo
  - Tipo de Lesión
  - Tipo de Mosaico
  - Localización
  - Manifestaciones Clínicas Extracutáneas
  - Cariotipo

**CONSIDERACIONES ÉTICAS**

- El presente estudio fue realizado en apego al Reglamento de la Ley general de salud en materia de investigación para la salud.
- En cuanto al manejo de la muestra biológica para su estudio genético, se basará en las normas de Declaración Universal sobre los Datos Genéticos Humanos de la UNESCO de 16 de octubre de 2003, y la Recomendación del Consejo de Europa

sobre investigación con material biológico de origen humano de 15 de marzo de 2006.

- De igual manera se firmó de autorización un Consentimiento informado para todos aquellos que participan en dicho estudio.

### **RECURSOS**

- Expediente clínico.
- Clasificación clínica mediante escala de clínica de genodermatosis.
- Biopsia: Punch Sacabocados 4-5 mm, Sutura (Nylon 4-0), frasco estéril para medio de transporte, Solución Salina 0.9%.
- Determinación de resultados de Cariotipo

### **CRONOGRAMA**

- Captación de paciente
- Historia Clínica
- Exploración Física Genética y Dermatológica
- Sospecha de Mosaicismo Pigmentario
- Toma de Biopsia
- Envío de Muestra a Laboratorio (Ciudad de México)
- Obtención de Resultados 1.5/12 meses

## ***PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO***

Estadística descriptiva: para variables categóricas, medidas de tendencia central expresadas en tablas de frecuencias y gráficas de porcentaje. Descripción cualitativa de los cariotipos asociados a enfermedades específicas en tabla.

## ***METODOLOGÍA***

Durante este trabajo se estudió de manera clínica a los 27 pacientes que acudieron a la consulta externa de Genética Médica y Dermatología, referidos de distintas unidades médicas por la presencia de lesiones pigmentarias en piel en su mayoría asociada a problemas neurológicos y otras dismorfias o alteraciones clínicas.

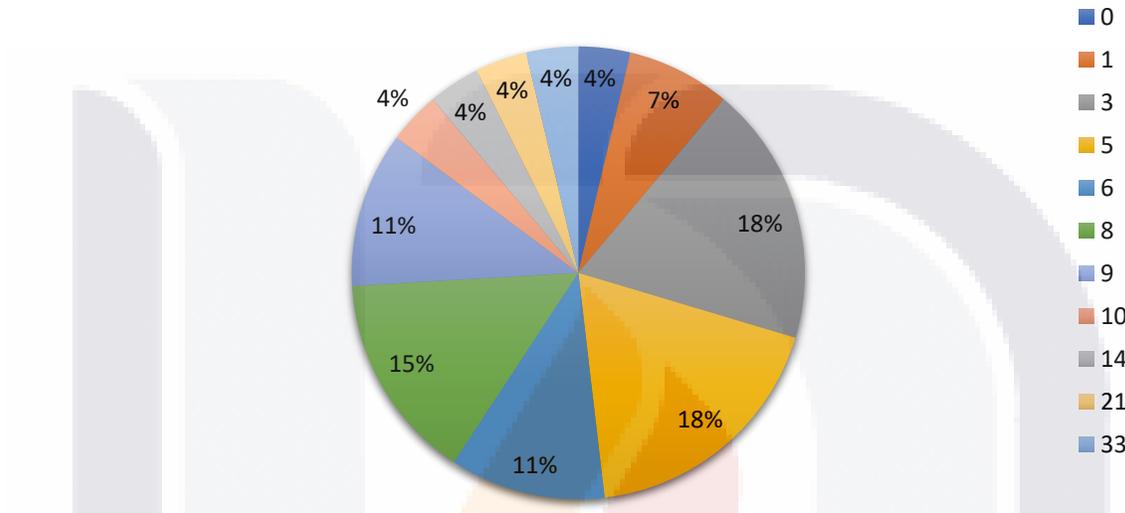
Posteriormente, en la cita de control, se procedió a la toma de biopsia de piel. La muestra elegida fue tanto de la piel afectada, así como de un control de piel no afectada más próxima a la lesión a estudiar, se realizaron las tomas de muestra con Punch Sacabocados entre 4mm y 5mm. Se colocó el tejido seleccionado en medio de transporte estéril con Solución Salina al 0.9% para su conservación y posteriormente se envió a Ciudad de México para el análisis citogenético a partir de cultivo de fibroblastos.

Este estudio se realizó en un periodo comprendido del 2011 al 2020 en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, de la ciudad de Aguascalientes, Ags.

### ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se realizaron las pruebas a un total de 27 pacientes de entre 2 meses y 33 años, predominando los niños entre 3 y 9 años (74%, N=20) (Gráfica 1).

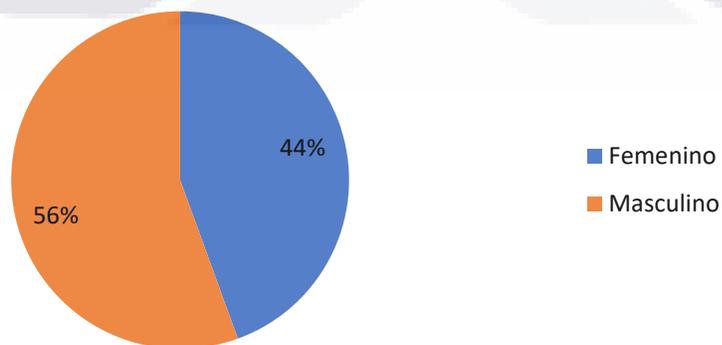
#### Edad



Gráfica 1. Porcentaje de la población de acuerdo a su edad.

Referente al género (Gráfica 2), de nuestro total de pacientes el 56% (N=15) corresponde a pacientes del sexo femenino y 44% (N=12) pacientes del sexo masculino.

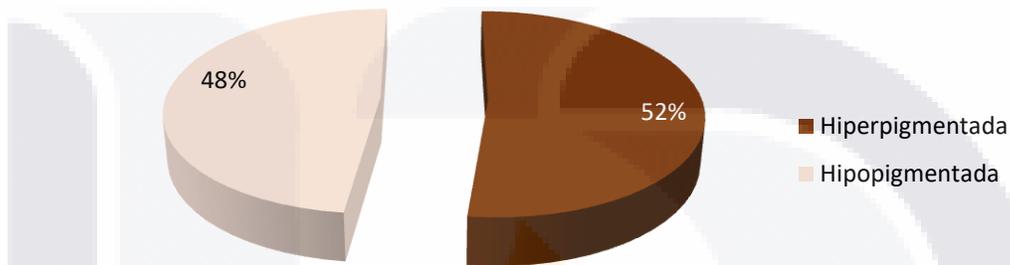
#### Sexo



Gráfica 2. Porcentaje de la población de acuerdo a su género.

En cuanto al tipo de lesión presentada, se encontraron lesiones hiperpigmentadas e hipopigmentadas (Gráfica 3), siendo el predominante en un 52% (N=14) la lesión hiperpigmentada y teniendo un 48% (N=13) en las lesiones hipopigmentadas.

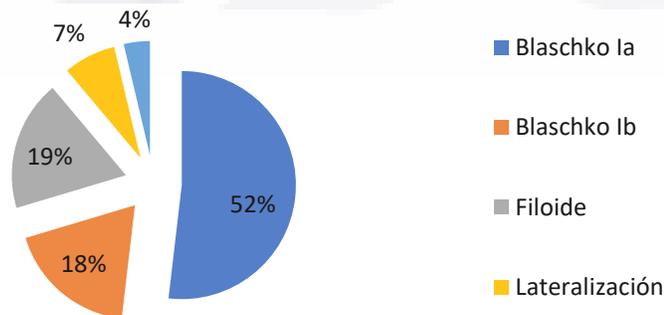
### Tipo de lesión



Gráfica 3. Porcentaje de la población de acuerdo al tipo de lesión presentado.

El patrón de mosaico predominante (Gráfica 4) fueron las líneas de Blaschko (70.3%, N=19) (Fig. 7), de estos el patrón la fue de 52% (N=14) y el tipo Ib 18.5% (N=5); se encontró en la misma proporción el patrón filoide (Fig. 8A). Sólo se encontraron a dos pacientes con lesiones en forma de lateralización (7%) (Fig. 8B), y a uno con lesiones en forma de patrón de línea media (4%).

### Tipo de mosaico



Gráfica 4. Clasificación de la población de acuerdo al tipo de mosaico presentado.

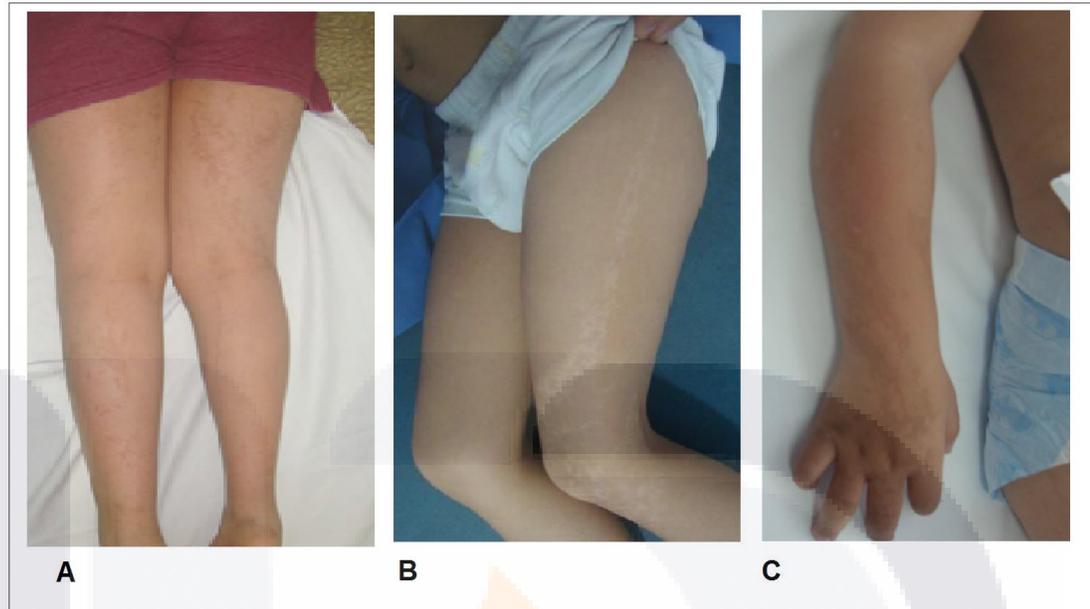


Figura 7. Patrones clásicos de Mosaico Pigmentario.  
**A y C** Líneas Hiperpigmentadas en patrón de líneas de Blaschko Ia. **B.** Líneas Hipopigmentadas en patrón de líneas de Blaschko Ia

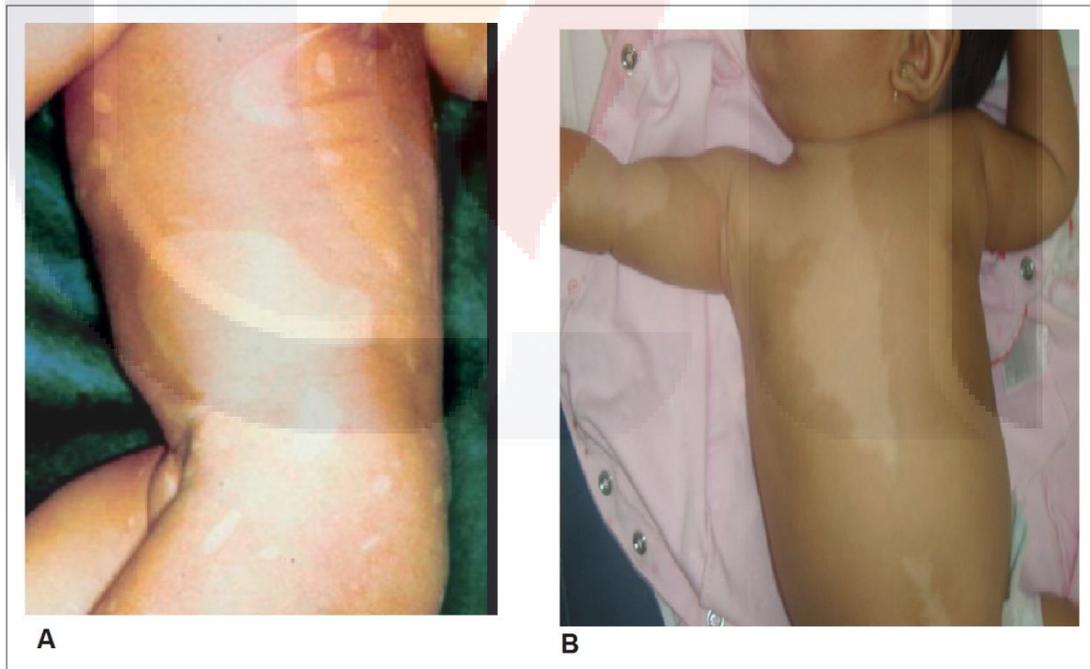
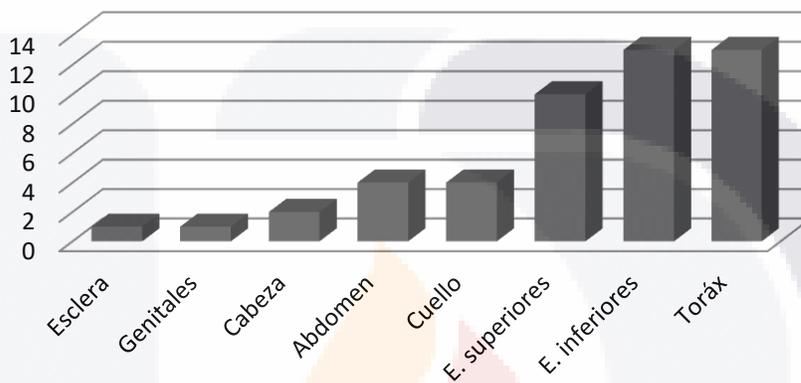


Figura 8. Patrones Clásicos de Mosaico Pigmentario.  
**A.** Patrón Filoide. **B.** Patrón de lateralización que respeta línea media.

Para identificar su localización (Gráfica 5), se dividieron en 8 regiones corporales. El sitio donde se localizaron la mayoría de las lesiones fue en el tórax y extremidades inferiores (48%, N=13 cada uno), extremidades superiores (37%, N=10), el 15% fue similar para cuello y abdomen (N=4), seguido por la cabeza (7%, N=2) y un pequeño porcentaje (3.7%, N=1) para genitales y en esclera.

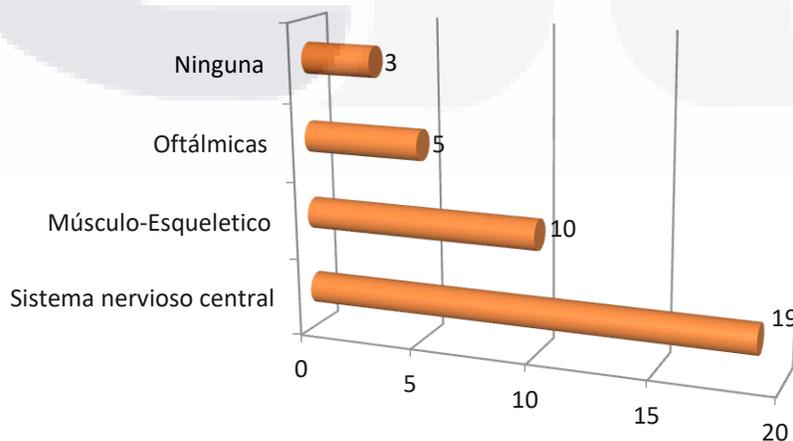
### Localización



Gráfica 5. Localización de las lesiones.

De las manifestaciones extracutáneas (Gráfica 6) encontradas, el mayor porcentaje fue a nivel del sistema nervioso central (70%, N=19), seguido por musculo esqueléticas (37%, N=10), y oftálmicas (19%, N=5).

### Manifestaciones Extracutáneas



Gráfica 6. Cantidad de participantes de acuerdo a sus manifestaciones extracutáneas

A continuación, en la Gráfica 7, mostramos la representación de las manifestaciones extracutáneas de manera ajustada por paciente. Encontramos que solo 11% (N=3) no presentó ninguna manifestación extracutáneas clásicas, sin embargo, si presentaron otras alteraciones como lo son talla baja, dismorfias faciales e incluso un paciente con hipoglicemias. El 89% (N=24) presentó las 3 alteraciones extracutáneas clásicas, 44.4% (N=12) 2 manifestaciones extracutáneas clásicas siendo de estas la mayor combinación para el conjunto de alteraciones Neurológicas-Musculo/esqueléticas con N=7 correspondiendo a un 26%. Y con solo una manifestación clásica se presentaron 44.5% (N=12).

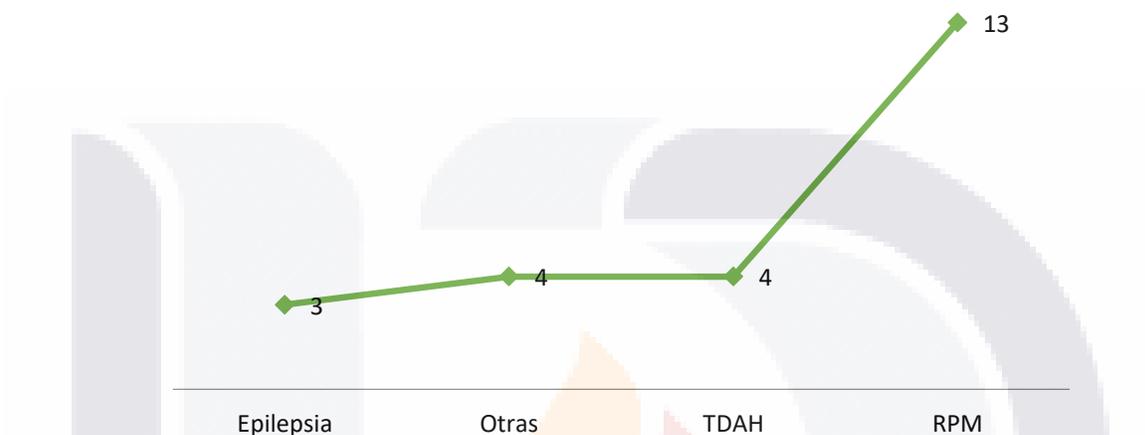


Gráfica 7. Manifestaciones Extracutáneas por paciente.

Al encontrar una mayor proporción de alteraciones neurológicas en nuestra población, decidimos identificar a cada una de las encontrando los siguiente (Gráfica 8), se dividieron en 4: RPM, TDAH, epilepsia y otras. La manifestación que más se presento fue la de RPM

(48%, N=13), después la de TDAH y otras en un (15%, N=4), y en un 11% epilepsia (N=3).

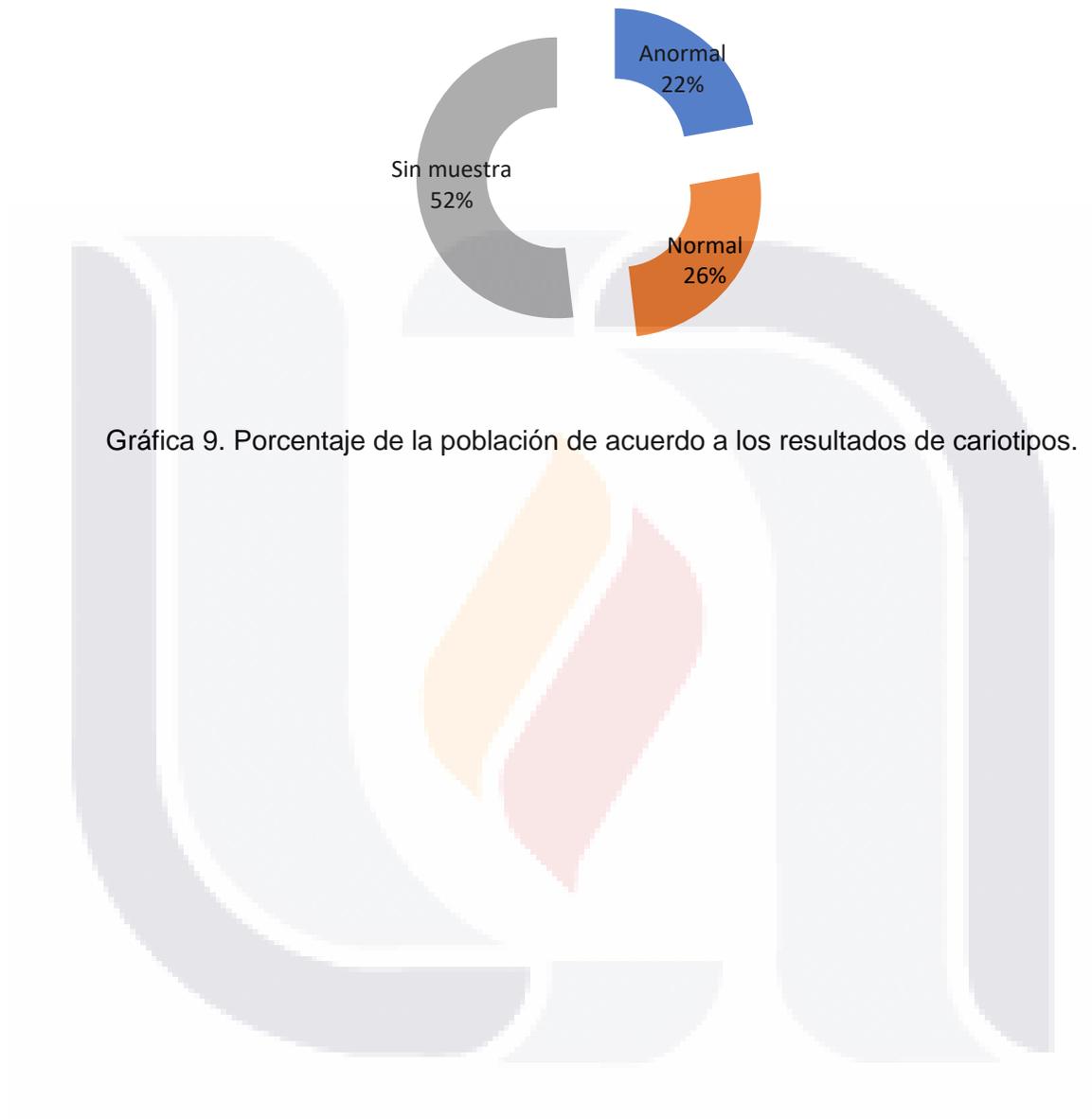
### Manifestaciones Neurológicas



Gráfica 8. Cantidad de pacientes con cada tipo de manifestación neurológica.

El estudio del cariotipo se realizó con toma única de tejido de piel mediante biopsia para cultivo de fibroblastos. La muestra obtenida fue tanto piel clara como piel oscura. Del total de los pacientes estudiados (Gráfica 9), únicamente encontramos un 48% (N=13) con estudios citogenético, obteniendo un resultado anormal del 22% (N=6) y un 26% para cariotipos normales (N=7), de los cariotipos anormales las irregularidades encontradas fueron: aberraciones cromosómicas (aberraciones en metafase de 10.05), poliploidía con mosaico (69, XXY (7)/46 XY (13) TRIPLOIDIA), deleción (46 XY, del(18)(p10) Deleción 18p), dos pacientes con inversión cromosómica (46 XX, inv (9)(p12q13)), y dos pacientes resultaron con isocromosoma (47 XX, +i (12)(p10)).

## Resultado de cariotipos



Gráfica 9. Porcentaje de la población de acuerdo a los resultados de cariotipos.

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La incidencia del Mosaicismo Pigmentario se ha reportado hasta en 1 en 7,805 nacidos vivos, esta patología, la cual está caracterizada por lesiones dérmicas que siguen un patrón específico y que cobra relevancia clínica al tener manifestaciones extra cutáneas, que de acuerdo con la literatura internacional se manifiestan hasta en un 30-80%.<sup>10</sup>

Teniendo en cuenta su origen embrionario (surge al momento de la gastrulación y consecuente formación de las 3 láminas embrionarias) las alteraciones cromosómicas tendrán impacto sobre está, afectando tanto al ectodermo como el mesodermo, lo que explicaría del porqué de alteraciones extra cutáneas, siendo predominante en el Sistema Nervioso Central, al sistema Musculo-Esquelético y alteraciones Oftálmicas.

En la serie de pacientes estudiados se encontró un total de 27 pacientes con Mosaico Pigmentario, el cual representa un aproximado de 4.1% de lo reportado hasta el momento en la literatura internacional (651 pacientes). En nuestro medio este estudio representaría a la 3er serie más grande de pacientes con Mosaico Pigmentario, teniendo en cuenta los trabajos realizados con anterioridad en el Instituto Nacional de Pediatría por Ruiz Maldonado et. al. en 1992 con 41 pacientes<sup>9</sup> y Salas Labadía en 2019 con 73 pacientes<sup>22</sup>.

A nivel local, éste es el primer estudio realizado enfocado en su totalidad a esta enfermedad por lo que se incluyeron a todos los pacientes con sospecha clínica de Mosaico Pigmentario. Del total el 56% fueron varones y el 44% mujeres, los rangos de edad presentados fueron desde los 2 meses hasta los 33 años, siendo la mayoría de nuestra muestra entre los 3 y 9 años (74%).

Si bien la mayoría de los estudios demuestran que el patrón de pigmentación más frecuente es el Hipopigmentación, se manifestó una mayoría del 52% de lesiones hiperpigmentadas, situación que coincidiría con el último estudio realizado por Salas Labadía.<sup>22</sup> El patrón de presentación que predominó en nuestra población, fueron las líneas de Blaschko 70.3%, resaltando el patrón la con un 52% y el tipo Ib con 18.5%. La distribución de las lesiones pigmentarias, en su mayoría, se encontraron en tórax y

extremidades inferiores (48%), seguidas de extremidades superiores (37%), cuello y abdomen (15%), el resto se localizaron a menor medida en la cabeza y genitales.

Al igual que lo reportado en los series anteriores y resto de la bibliografía internacional, el estudio exhibió que el 88% (N=24) de los pacientes tienen manifestaciones extracutáneas. De igual manera el sistema más afectado fue el sistema nervioso central hasta en un 51% que a su vez la de mayor proporción fue el retraso psicomotor (48%), seguido del TDAH y otras manifestaciones en las que se incluyen discapacidad intelectual y mal formaciones craneofaciales (15%), y epilepsia (11%); el segundo lugar con 27% corresponde a las manifestaciones musculo esqueléticas, y por último las oftálmicas con el 14%.

Para este estudio sólo se realizó cariotipo a 13/27 pacientes (48%), ya que la mayoría de la población presento un mal apego a la consulta médica. De igual manera en los pacientes previamente conocidos y con estudio citogenético pendiente fue imposible su localización y, por ende, dar continuidad a su diagnóstico.

Aun cuando el 22% de la población tuvo un cariotipo normal, no podemos confirmar la ausencia de la enfermedad. Una de las limitaciones de nuestro estudio fue la toma de una sola muestra para la obtención de fibroblastos para su análisis, comparado con otros investigadores que utilizaron diferentes tipos de tejido e incluso se valieron de herramientas más avanzadas para esclarecer el diagnóstico; es así que otra opción en el abordaje de esta patología podría ser el análisis de microarreglo de SNP, secuenciación de un exoma o bien la búsqueda de mutaciones puntuales mediante PCR.

### ***Correlación Fenotipo-Genotipo***

En este apartado se muestra la descripción clínico-citogenética de los pacientes reportados con alteraciones cromosómicas. Como se ha comentado se obtuvieron 22% de alteraciones cromosómicas que corresponden a los pacientes para deleciones, aberraciones cromosomas, triploidía, inversiones e isocromosoma, y se presentan a continuación:

## 1. Deleciones Cromosómicas

- Probando Núm. 4 (Tabla1.A): Masculino con lesiones hipopigmentadas distribuidas en un Patrón Filoide en la parte anterior del abdomen, además de presentar talla baja, clinodactilia, cubitus valgus, escleras con pigmentación azulada. Como comorbilidades solo presentaba el Retraso Psicomotor. El estudio citogenético se reportó 46 XY, del(18) (p10). Al integrar los hallazgos clínicos con el retraso del neurodesarrollo del paciente, con un cariotipo positivo y anormal para deleción 18p, se establece esta como el causal de la enfermedad.

La Monosomía 18p (OMIM: 146390), es una enfermedad ocasionada por la deleción *de novo*, ya sea total o parcial, del brazo corto del cromosoma 18. La incidencia estimada es de 1:50 000 nacidos vivos. Las más frecuentes y a su vez principales características clínicas son la talla baja, facies dismórficas (cara redonda, ptosis palpebral, pabellones auriculares grandes, epicanto, estrabismo, puente nasal ancho), además de diferentes rangos de retraso del neurodesarrollo/discapacidad intelectual con presentación entre el 25 al 75%. Pudiera presentarse además alteraciones craneofaciales, principalmente en forma de Holoprosencefalia. Entre las manifestaciones extra esqueléticas encontramos alteraciones de la columna axial como escoliosis, además de braquidactilia. La recurrencia de la enfermedad es significativa si el mosaico se presenta en uno de los padres, elevando el riesgo de presentación hasta 50%, no existe un tratamiento específico, pero se recomiendan las intervenciones tempranas de rehabilitación y educativas. El pronóstico es malo para aquellos con malformaciones cerebrales graves, en cambio llega a ser normal en pacientes ante la ausencia de estas.<sup>23</sup>

## 2. Aberraciones cromosómicas

- Probando Núm. 6 (Tabla1.B). Femenina con lesiones hiperpigmentadas las cuales siguen un patrón en líneas de Blaschko Ib localizadas en las extremidades superiores, las manifestaciones extracutáneas corresponden a Retraso en el Neurodesarrollo y Anemia. Por esta segunda condición es que se envía al área de Genodermatosis, se inicia su abordaje convencional reportando un cariotipo con Aberraciones cromosómicas. Al integrar cada una de las manifestaciones clínicas aunado a su reporte de cariotipo, se establece como diagnóstico Anemia de Fanconi. En este caso en particular fue importante hacer la correlación fenotipo-

genotipo para establecer la etiología de su enfermedad, y así derivarla al área de hematología pediátrica donde se inició protocolo de trasplante.

La Anemia de Fanconi (OMIM: 227645) es un trastorno raro, autosómico recesivo, caracterizado por malformaciones congénitas, problemas hematológicos y predisposición a tumores malignos. Es una enfermedad de aparición en la infancia y de la cual se estima una incidencia es 1-9/1 000 000 habitantes. Está asociada a mutaciones del gen FANC, participes de la reparación del ADN y su estabilidad genómica. Las características fenotípicas se presentan hasta 60-75% como hiperpigmentación, talla baja, musculo esqueléticas (anormalidad del pulgar e hipoplasia del radio), pancitopenia, retraso en el desarrollo, problemas cardiacos, gastrointestinales e hipogonadismo. Hasta un 90% llegan a falla de medula ósea a edades tempranas, y el 20% desarrollara Leucemia mieloide aguda. La identificación oportuna de esta patología es directamente proporcional al pronóstico, ya que de señalarse las alteraciones cromosómicas y establecer el diagnostico sabremos que el tratamiento definitivo y muchas veces curativo es el trasplante de medula ósea.<sup>24</sup>

### 3. Triploidía

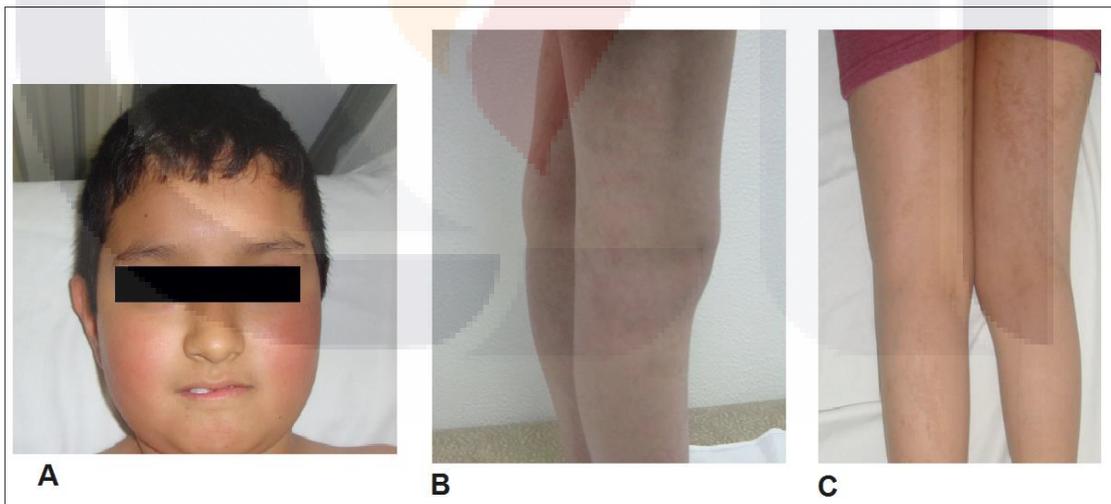


Figura 9. Probando N.9. se observan lesiones hiperpigmentadas en extremidades inferiores que siguen patrón de líneas de Blaschko la en extremidades inferiores.

Probando Núm. 9. (Fig. 9) (Tabla1.C). Masculino con lesiones hiperpigmentadas que siguen las líneas de Blaschko en un patrón la que se localiza y extiende desde el tronco anterior hacia las extremidades superiores e inferiores, el paciente además presenta genu

valgo bilateral y TDAH. El resultado del cariotipo demostró una poliploidía en mosaico en forma de Triploidía (69, XXY (7)/46 XY (13)).

La mixoploidía diploide / triploide es un trastorno cromosómico en el cual las personas con DTM tienen dos tipos de células diferentes; algunas células hasta con tres copias de cada cromosoma (un total de 69 cromosomas, células triploides). En comparación con la verdadera triploidía, es probablemente que esta sea una afección menos grave en la que la sobrevivida se extienda más allá del período neonatal. No todos los casos presentan cambios en la piel pigmentaria, que según se informa se observa en solo el 42% de los pacientes. Entre las anomalías extracutáneas se incluyen retraso mental, obesidad troncal, asimetría del cuerpo, retraso del crecimiento, hipotonía, sindactilia, dismorfismo facial y anomalías genitales.<sup>25</sup>

#### **4. Inversiones cromosómicas**

- Probando Núm. 12 (Tabla 1.D): Femenina con lesiones hipopigmentadas que siguen las líneas de Blaschko en un patrón la con localización en tronco anterior, además de presentar Microtia, retraso en el neurodesarrollo, y malformaciones musculoesqueléticas caracterizadas por fusión de arcos costales y hemivertebbras. El cariotipo reportado 46 XX, inv (9)(p12q13) el cual corresponde a una inversión cromosómica pericéntrica del cromosoma 9.

La inversión del cromosoma 9 es una de las variaciones estructurales equilibradas más comunes, y se ha encontrado tanto en poblaciones normales como en pacientes con distintos fenotipos anormales y enfermedades. La incidencia difiere entre los distintos grupos étnicos, y esta oscila entre el 1-3% de la población general. Incluso pudiera ser considerado como un polimorfismo que no se asocia a alguna patología o alteración en específico y pudiera considerarse hasta normal. Las anomalías asociadas incluyen: rasgos dismórficos (talla baja, puente nasal deprimido, implantación baja de orejas, hipertelorismo), microcefalia, sordera, displasia ectodérmica (pigmentación anormal de la piel, ausencia de glándulas sudoríparas, hipotricosis, hipodoncia), abortos de repetición, infertilidad, retraso mental y del desarrollo, trastornos psiquiátricos (esquizofrenia, autismo), cataratas congénitas, ceguera, anomalías cardíacas congénitas, anomalías nefro-urológicas.<sup>26</sup> Importante señalar que en los últimos años se ha encontrado una

asociación importante a anomalías oncológicas, principalmente a Neoplasia Sanguíneas como Leucemia Mieloide con o sin presencia de Cromosoma Filadelfia y que además se ha asociado a alta falla al tratamiento convencional.<sup>27</sup>

## 5. Isocromosomas

- A continuación, presentamos a dos probando (Núm. 23 y 24) (Fig. 10 y 11) ((Tabla1. E y F). que corresponde a pacientes femenino y masculino. Ambos presentando lesiones hipopigmentadas que siguen el patrón de líneas de Blaschko la y como manifestación extracutáneas solo presentaban Retraso en le Neurodesarrollo, además la femenina presentaba talla baja y el varón polidactilia. La localización de las lesiones fue ubicada en tronco anterior y extremidades inferiores para la femenina, y en cara y extremidades inferiores para el paciente varón. Los resultados del cariotipo enviado de muestras de piel clara y oscura fue +i (12)(p10) mismo que corresponde a una Trisomia 12p o Síndrome de Pallister Killian.

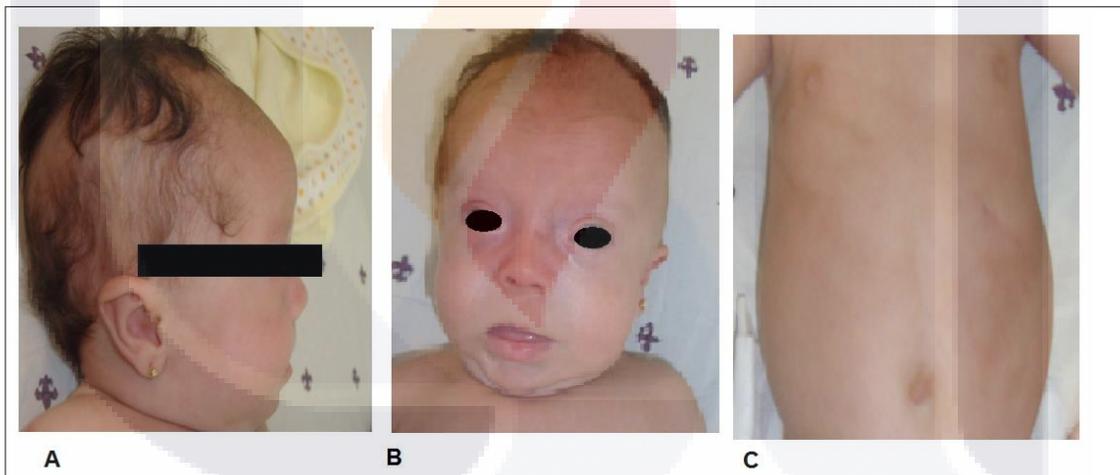


Figura 10. Femenina de 3 meses de edad con Síndrome de Pallister Killian. A. Facies características del perfil plano. B. Fisuras palpebrales oblicas y ascendentes, hipertelorismo, boca grande y comisuras descendentes. C. Lesiones hipopigmentadas en patrón de líneas de Blaschko la.

El síndrome de Pallister-Killian (OMIM # 601803) es un trastorno del desarrollo multisistémico causado, más típicamente, por el isocromosoma mosaico 12p, que existe como un cromosoma marcador supernumerario. Las manifestaciones clínicas de PKS incluyen dismorfismo craneofacial característico, anomalías pigmentarias de la piel, dismorfias musculo-esqueléticas, cardiopatías congénitas, hernia diafragmática

congénita, hipotonía, discapacidad intelectual y epilepsia. No existe ninguna terapia específica. Los niños afectados pueden mejorar con programas de intervención temprana y educación especial. El pronóstico es normalmente desfavorable. Puede producirse la muerte perinatal, principalmente debido a hernias diafragmáticas, o durante los primeros años de vida en aproximadamente la mitad de los pacientes. El déficit intelectual es mayormente profundo y casi siempre está acompañado por crisis convulsivas. Las manifestaciones (dismorfismo facial y malformaciones) progresan con la edad. En algunos pacientes con un mosaicismo de nivel bajo, la afectación es menos grave.<sup>28</sup>

Nos es importante mencionar que el diagnóstico en estos dos pacientes fue realizado antes de los 2 años para uno y menor a 3 meses para la probando femenina, se ha referido a cada uno de los especialistas correspondientes implicados a esta patología para realizar un abordaje multidisciplinario. Por otro lado, estos dos pacientes se suman a la estadística de nuestro país al pertenecer a 2 de los 4 casos conocidos hasta este momento de nuestro País.<sup>29,30</sup>

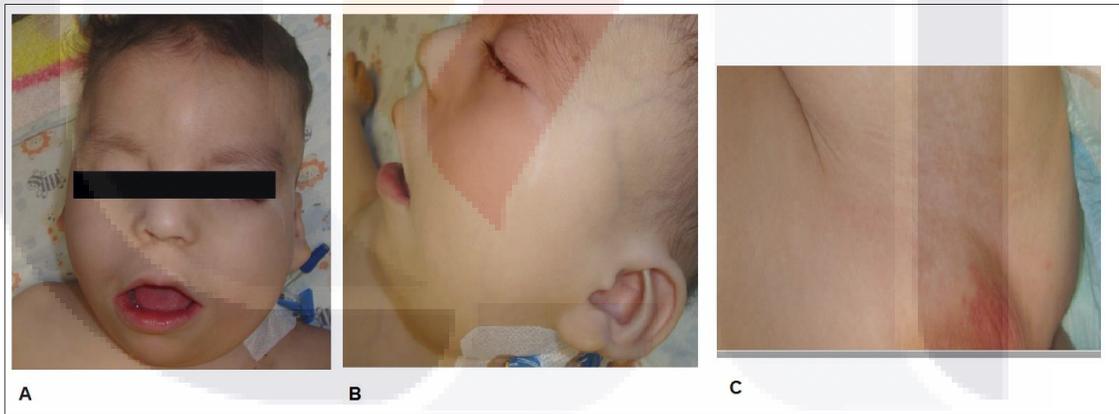


Figura 11. Probando N.24. Masculino de 3 meses con diagnóstico Síndrome de Pallister Killian. **A y B.** Demuestra las facies características (cara tosca, perfil plano, puente nasal deprimido, fisuras palpebrales ascendentes y oblicuas, boca grande, macroglosia). **C.** Líneas hipopigmentadas que siguen las líneas de Blaschko la en extremidad superior izquierda.

Tabla 1. Correlación Fenotipo-Genotipo de pacientes con Mosaico Pigmentario del CHMH Aguascalientes, México

Paciente	Patrón de Mosaico Pigmentario	Manifestaciones extracutáneas	Análisis citogenético Convencional	Asociación Sindrómica
A. Núm. 4	Lesiones hipopigmentadas en patrón filoide localizadas en abdomen.	Retraso en el neurodesarrollo, talla baja, clinodactilia, cubitus valgus, escleras azules	46 XY, del (18) (p10).	Deleción 18p. Monosomía 18p (OMIM: 146390), Ocasionada por la deleción <i>de novo</i> , ya sea total o parcial, del brazo corto del cromosoma 18.
B. Núm. 6	Lesiones hiperpigmentadas que siguen líneas de Blaschko Ib, localizadas en extremidades superiores.	Retraso en el neurodesarrollo y pancitopenia.	Aberraciones cromosómicas en metafase 10.05	La Anemia de Fanconi (OMIM: <a href="#">227645</a> ) es un trastorno autosómico recesivo, por alteraciones del gen FANC.
C. Núm. 9	Lesiones hiperpigmentadas que siguen líneas de Blaschko Ia, localizadas en tórax anterior, extremidades	Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad, genu valgo bilateral.	69, XXY (7)/46 XY (13)	Poliploidía en mosaico en forma de Triploidía. Es un trastorno cromosómico en el cual las personas con

	inferiores y superiores.			tienen dos tipos de células diferentes; algunas células hasta con tres copias de cada cromosoma (un total de 69 cromosomas, células triploides).
<b>D. Núm. 12</b>	Lesiones hipopigmentadas que siguen líneas de Blaschko Ia, localizadas en tórax anterior.	Retraso en el neurodesarrollo, Microtia y malformaciones musculoesqueléticas caracterizadas por fusión de arcos costales y hemivertebras	46 XX, inv (9) (p12q13)	Inversión del cromosoma 9. Es una Variación estructural de las más comunes (1-3%), y se ha encontrado tanto en poblaciones normales como en pacientes con distintos fenotipos anormales y enfermedades. Últimamente asociada a anomalías oncológicas, principalmente

				a Neoplasia y que llega a presentar falla al tratamiento convencional
<b>E. Núm. 23</b>	Lesiones hipopigmentadas que siguen líneas de Blaschko Ia, localizadas en tórax anterior y extremidades inferiores.	Retraso en el neurodesarrollo y talla baja	+i (12) (p10)	Isocromosoma mosaico 12p El síndrome de Pallister-Killian (OMIM # 601803) es un trastorno del desarrollo multisistémico
<b>F. Núm. 24</b>	Lesiones hipopigmentadas que siguen líneas de Blaschko Ia, localizadas en cara y extremidades inferiores.	Retraso en el neurodesarrollo y polidactilia.	+i (12) (p10)	causado, por el isocromosoma 12p, que existe como un cromosoma marcador supernumerario .

Al encontrar anomalías cromosómicas en pacientes con sospecha de Mosaico Pigmentario, y darnos cuenta de tener al menos 22% de nuestra población total como causa de una enfermedad multisistémica característica por lesiones dérmicas (hipo/hiperpigmentadas) más en su mayoría alteraciones del sistema nervioso central manifestado como retraso en el neurodesarrollo o discapacidad intelectual e incluso en unas otras como enfermedades hematológicas malignas con causa tratable, siendo una población bastante significativa comparada con lo reportado mundialmente y saber que el tipo de patrones y manifestaciones extracutáneas en su mayoría corresponden a lo ya estudiado en la literatura internacional; resaltamos la importancia de realizar al menos un

estudio genético y de ello con posibilidad de extenderse a análisis molecular para que de esta manera podamos ampliar la oferta al resto de pacientes un diagnóstico sindromático que tenga una causa identificable, y así, establecer la panorámica de los afectados conociendo el pronóstico e implicaciones médico y sociales.

Es por esto por lo que para su identificación y de acuerdo a las recomendaciones internacionales, coincidimos en la serie de pasos a realizar para el abordaje de este tipo de pacientes, es importante clasificar de manera clínica el tipo de pigmentación, el patrón de presentación, su localización y/o extensión, así como el tipo de manifestaciones clínicas extracutáneas que presentan los pacientes.

De esta manera, al captar a un paciente con mosaico pigmentario es importante darle seguimiento directo y de manera integral, involucrando al menos al área de genética, dermatología y pediatría; por lo que se propone la integración y reapertura de la clínica de Genodermatosis en donde al captar a un paciente con alta sospecha de mosaico pigmentario se pueda realizar lo siguiente:

1. Historia clínica detallada.
2. Búsqueda intencionada de las lesiones cutáneas.
3. Exploración clínica sistematizada, tomando énfasis a nivel de los sistemas nerviosos centrales, musculo-esquelético y oftálmicos.
4. Realizar al menos un estudio citogenético convencional (cariotipo) en al menos dos muestras de tejido (piel, sangre periférica) para la búsqueda intencionada de mosaico cromosómico en fibroblastos, melanocitos y queratinocitos.
5. De ser posible, extender el estudio a través de análisis molecular.

Los resultados del presente trabajo arrojan una menor cantidad de alteraciones citogenéticas de las esperadas comparada con la población mundial (22% vs 40%) y estudios previos. Sin embargo, no podemos desestimar a la población restante, aquellos con cariotipo normal, ya que tenemos recursos limitados en nuestra unidad médica.

Es importante señalar que el pronóstico es este tipo de patología será directamente relacionado con las afecciones extracutáneas, ya sea, su severidad como su extensión.

## CONCLUSIONES

El mosaico pigmentario es una entidad clínica rara y esporádica que está caracterizada por alteraciones dermatológicas, siendo específicos como patrones de hipo e hiperpigmentación, que a su vez siguen una distribución corporal en particular y además están asociados a síndromes clínicos que en su mayoría se ve afectado el sistema neurológico, músculo esquelético y oftálmico.

Los resultados de este estudio demuestran el hallazgo de al menos 27 pacientes que clínicamente cumplen con la definición de Mosaicismo Pigmentario. El abordaje nos llevó a encontrar 6 pacientes con un estudio completo, clínico-citogenético, de los cuales se encontraron diferentes alteraciones cromosómicas permitiéndonos el establecer la causalidad a la enfermedad.

El impacto e importancia del estudio es el poder encontrar una causa a la entidad sindrómica para establecer de manera oportuna estrategias que ayuden a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Es por ello que sugerimos que el abordaje de esta entidad que permita al menos el realizar un análisis de citogenética convencional (Cariotipo) de dos poblaciones de diferentes tejidos, con vistas de ampliar la investigación con estudios moleculares específicos (por ejemplo, Exoma o mutaciones puntuales por PCR) para caracterizar de manera más precisa las posibles alteraciones cromosómicas.

## REFERENCIAS

1. Siegel DH, Cutaneous mosaicism: a molecular and clinical review. *Adv Dermatol.* 2008;24:223-44. [https:// doi:10.1016/j.yadr.2008.09.011](https://doi.org/10.1016/j.yadr.2008.09.011)
2. Lim YH, Moscato Z and Choate KA. Mosaicism in Cutaneous Disorders. *Annu. Rev. Genet.* 2017. 51:123–41. <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-121415-121955>
3. Rodríguez-Bandera AI, Feito-Rodríguez M , Vorlicka K and De Lucas-Laguna R. Líneas de Blaschko y otros mosaicismos cutáneos. *Piel (barc).* 2013; 28(8): 457–468. <http://dx.doi.org/10.1016/j.piel.2013.01.013>.
4. Happle R. New Aspects of Cutaneous Mosaicism. *J Dermatol.* 2002; 29: 681-692.
5. Belzile E, McCuaig C, Le Meur J-B, et al. Patterned cutaneous hypopigmentation phenotype characterization: A retrospective study in 106 children. *Pediatr Dermatol.* 2019;00:1–7. <https://doi.org/10.1111/pde.13913>
6. Kromann et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2018) 13:39. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0778-6>
7. Kouzak SS, Mendes MST, Costa IMC. Cutaneous mosaicisms: concepts, patterns and classification. *An Bras Dermatol.* 2013; 88(4):507-17. <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20132015>
8. Molho-Pessach V, Schaffer JV. Blaschko lines and other patterns of cutaneous mosaicism. *Clin Dermatol.* 2011;29:205-25. <http://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2010.09.012>
9. Ruiz-Maldonado R, Toussaint S., Tamayo L., Laterza A., et al. Hypomelanosis of Ito: Diagnostic Criteria and Report of 41 Cases. *Ped Dermatol* 1992; 9: 1-10
10. Ruggieri M, Practicò AD, Mosaic Neurocutaneous Disorders and Their Causes. *SeminPediatr Neurol.* 2015 Dec;22(4):207-33. doi: 10.1016/j.spen.2015.11.001.
11. Taylor TH et al. The origin, mechanisms, incidence and clinical consequences of chromosomal mosaicism in humans. *Hum Reprod Update.* 2014 Jul-Aug;20(4):571-81
12. Elder D, Associate Editors. *Lever's Histopathology of the Skin.* 10th Ed. Lippincott Raven. 2009. Biopsy Techniques pp. 27,28.
13. Rodríguez Toro G, Jaramillo F, Chalela JG, Actualizaciones: Biopsia de Piel. *Biomedica Col.* 1987; 7(1 y2): 3-10.

14. Paskulin GA et al. Importance of the fibroblast chromosomal analysis in suspected cases of mosaicism: experience of a Clinical Genetics service. *Rev Paul Pediatr* 2011;29(1):73-9.
15. Silva CT, Contreras NN, Fonseca DJ. The utility of cytogenetics in modern medicine. Historical view and application, *Acta Med Colomb* 2008; 33: 309-316).
16. Malvankar DD, Sacchidanand S, Mallikarjun M, Nataraj HV. Linear lesions in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;77:722-6.
17. Navarrete-Dechent C, Moll-Manzur C, Droppelmann N, González S. Actualización en el uso de la biopsia de piel por punch. *Rev Chil Cir.* 2016;68(6):467---473
18. Bickmore, W. A. (2001). Karyotype Analysis and Chromosome Banding. In eLS, (Ed.). doi:10.1038/npg.els.0001160
19. Cohen et al. Analysis of 36 cases of Blaschkoid dyspigmentation: reading between the lines of Blaschko. *Pediatr Dermatol.* 2014 Jul-Aug;31(4):471-6. doi: 10.1111/pde.12346.
20. Read AP, Donnai D. Association of pigmentary anomalies with chromosomal and genetic mosaicism and chimerism. *Am J Hum Genet* 1990; 47:166-8.
21. Moss C. Cytogenetic and molecular evidence for cutaneous mosaicism: the ectodermal origin of Blaschko lines. *Am J Med Genet* 1999; 85:330-3.
22. Salas-Labadía et al. Genetic and clinical characterization of 73 Pigmentary Mosaicism patients: revealing the genetic basis of clinical manifestations. *Orphanet Journal of Rare Disease.* *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Nov 15;14(1):259. doi: 10.1186/s13023-019-1208-0.
23. Turleau C. Review Monosomy 18p. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2008, 3:4 doi:10.1186/1750-1172-3-4.
24. Solomon et al. A case report and literature review of Fanconi Anemia (FA) diagnosed by genetic testing. *Ital J Pediatr.* 2015 41:38. doi: 10.1186/s13052-015-0142-6.
25. Park SM. A case of pigmentary mosaicism associated with diploid/triploid mixoploidy. *Int J Dermatol.* 2018 Sep;57(9):1120-1122. doi: 10.1111/ijd.13981
26. Fierro Urturi A. et al. Inversión pericéntrica del cromosoma 9 en una niña con talla baja: dilemas diagnósticos. *Acta Pediatr Esp.* 2012; 70(2): 52-56.
27. Vijay S et al. Enigmatic Inv(9): A Case Report on Rare Findings in Hematological Malignancies. *Iran Red Crescent Med J.* 2016 Apr; 18(4): e25062. doi: 10.5812/ircmj.25062

28. Izumi K, Krantz ID. 2014. Pallister–Killian syndrome. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet 9999:1–8.
29. Mendelsberg-Fishbein P, García-Delgado C, Muñoz-Martínez LB, et al. Síndrome de Pallister-Killian en una paciente mestiza mexicana. Reporte de caso. Arch Argent Pediatr 2018;116(1):e135-e138
30. Ramírez FMA, García CR, Sánchez MHF. Síndrome de Pallister-Killian. Comunicación de un caso. Ginecol Obstet Mex 2007;75(7):412-18.



**ANEXOS**



**ANEXO A**

Tabla 1. Hoja de Recolección de Datos

Nombre	Edad	Sexo	Expediente	Teléfono	Tipo de Lesión (Hiperpigmentada/ Hipopigmentada)	Tipo de Mosaico	Resultado de Cariotipo	Manifestaciones			
								Neurológicas	Oftálmicas	Musco - Esqueléticas	Otras