

Nevus epidérmico verrucoso inflamatorio lineal: una revisión de la literatura

Eine Benavides¹, Catalina Betancur², María Del Carmen González³, Estefania Galeano-Piedrahita⁴

¹Médico General.
Pontificia
Universidad
Javeriana Cali,
Valle del Cauca,
Colombia.

²Médica General.
Universidad CES,
Medellín, Antioquia,
Colombia.

³Médica General.
Universidad del
Norte, Barranquilla,
Atlántico, Colombia.

⁴Dermatóloga.
Universidad CES,
Medellín, Antioquia,
Colombia.

RESUMEN

El nevus epidérmico verrucoso inflamatorio lineal (NEVIL) es un tipo de nevus epidérmico queratinocítico, poco frecuente, de aparición predominante en la infancia, con preponderancia sobre el sexo femenino. Se caracteriza por la presencia de pápulas eritematosas descamativas de aspecto psoriasiforme, intensamente pruriginosas, que tienden a coalescer para formar placas que se distribuyen siguiendo las líneas de Blaschko. Suele presentarse de forma unilateral en extremidades inferiores y tiene pobre respuesta al tratamiento.

Palabras clave: Nevo, Verrucoso, Nevo epidérmico, Mosaicismo, Terapia láser

SUMMARY

Inflammatory linear verrucous epidermal nevus (ILVEN) is a rare type of keratinocytic epidermal nevus that predominantly appears in childhood and female sex. It is characterized by the presence of psoriasiform, scaly, intensely itchy erythematous papules that tend to coalesce to form plaques that are distributed along Blaschko's lines. It usually affects the lower extremities unilaterally, and responds poorly to treatment.

Key words: Nevus, Verrucous, epidermal nevus, Mosaicism, Laser therapy

Trabajo no recibió
financiamiento.

Los autores declaran
no tener conflictos
de interés.

Recibido el 10 de
octubre de 2020,
aceptado el 19 de
octubre de 2021.

Correspondencia a:
Eine Benavides
Orcid: [https://
orcid.org/0000-
0002-2064-2647](https://orcid.org/0000-0002-2064-2647)

Correo electrónico:
eine_yesid@
hotmail.com,
eineyesid96@
javerianacali.edu.co

Los nevus epidérmicos son hamartomas que se originan en el ectodermo embrionario a partir de células pluripotenciales de la capa basal de la epidermis¹. Se clasifican según el tipo de célula que predomina, encontrándose nevus epidérmicos queratinocíticos (queratinocitos), nevus sebáceos (glándulas sebáceas), nevus comedonicus (unidad pilosebácea), nevus ecinos (glándulas ecinas), nevus apocrinos (glándula apocrinas)².

El nevus epidérmico verrucoso inflamatorio lineal (NEVIL), termino adoptado desde 1971, puede considerarse un subtipo de nevus epidérmico queratinocítico, que se presenta en forma de pápulas discretas, pruriginosas y escamosas que se unen en placas a lo largo de las líneas de Blaschko³. Se localiza principalmente sobre glúteos y extremidades inferiores, generalmente unilateral, y es más frecuente en niños, con predominio en mujeres⁴. Clínica e histopatológicamente se asemeja a la psoriasis lineal, la que constituye uno de los principales diagnósticos diferenciales. Este carácter inflamatorio sugiere que el NEVIL podría clasificarse mejor como un mosaicismo inflamatorio lineal más que como un subtipo de nevus epidérmico⁵.

Tanto el diagnóstico diferencial como el tratamiento de esta entidad pueden ser un desafío, teniendo en cuenta su pobre respuesta a las múltiples terapias descritas.

HISTORIA

Descrito por primera vez en 1894 por Unna⁶. No obstante fue desde 1971 cuando Altman y Merengan empezaron a utilizar el término actual de nevus epidérmico verrucoso inflamatorio lineal (NEVIL)⁷.

EPIDEMIOLOGÍA

Es más frecuente en el sexo femenino (relación mujer: hombre de 4:1), sin predilección por raza, aunque con ligera preponderancia en caucásicos, de inicio común en la infancia, 75% de los pacientes manifiestan aparición de las lesiones antes de los 5 años, y aproximadamente el 50% lo hacen antes de los 6 meses de vida⁷ existiendo algunos casos infrecuentes de inicio en la edad adulta^{4,8}. Generalmente es esporádico, no se describen antecedentes familiares, sin embargo hay escasos reportes de casos con manifestación familiar asociada, sin ningún patrón hereditario definido⁸.

FISIOPATOLOGÍA

La patogénesis del NEVIL no se conoce del todo bien, pero se cree que corresponde a un mosaicismos que determina una disregulación de los queratinocitos, asociado a un aumento en la expresión de interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1)^{9,10}. También se han reportado alteraciones de la subunidad catalítica P110 alfa de la fosfatidilinositol 3 cinasa (PIK3CA) y del receptor tipo 3 del factor de crecimiento fibroblástico^{11,12}. Así mismo se describe la mutación somática en el gen GJA1 (conexina 34) lo que ha llevado a sugerir que algunas formas de NEVIL pudieran corresponder a formas en mosaico de erythrokeratoderma variabilis et progressiva¹³.

Estudios aún en curso plantean la hipótesis de que el NEVIL corresponda a una forma mosaico de CAPE (CARD14-associated palusquamous eruption), lo que podría explicar su similitud con la psoriasis¹⁴.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico consiste en pápulas o placas eritematosas, de aspecto verrucoso o psoriasiforme, algunas con escama fina adherente blanquecina, que adoptan una distribución lineal que sigue las líneas de Blaschko. Las lesiones se caracterizan por prurito intenso y su difícil tratamiento^{7,12}. Por lo general son unilaterales en extremidades inferiores, predominante en el miembro inferior izquierdo; la longitud es variable y puede llegar a comprometer la extremidad en toda su extensión. Solo en un 26% de los casos la lesión se extiende más allá de sus límites iniciales y el compro-

miso bilateral es muy raro⁴. Su tiempo de evolución es variable, por lo general aparecen temprano en la infancia y pueden persistir hasta la adultez dependiendo si recibe o no un tratamiento oportuno¹⁵.

Se ha descrito también la presentación en el tronco cuyo patrón de distribución de las lesiones es en forma de bandas transversas que pueden ir hasta la línea media (1). Las manifestaciones extracutaneas del NEVIL son raras, sin embargo algunos pacientes presentan clínica compartida con psoriasis como monoartritis, poliartritis, pits ungueales y placas psoriásicas en piel. Estos hallazgos sugieren aún más que el NEVIL pudiera corresponder a una forma de psoriasis lineal, y la diferencia entre ambos cuadros no está aún definida completamente^{16,17}.

El diagnóstico por el momento se basa en la correlación clínico-patológica.



Figura 1
Placa eritematosa, queratósica en región antero interna de muslo y pierna izquierdo³⁹.



Figura 2
Placa eritematosa queratósica que compromete muslo y glúteo izquierdo³⁹.

HISTOPATOLOGÍA

Los hallazgos histológicos típicos consisten en: patrón psoriasisiforme en el que se observa hiperqueratosis alternando zonas de ortoqueratosis con hipergranulosis y paraqueratosis con hipogranulosis^{4,7,17}, hiperplasia epidérmica con acantosis y espongirosis. Incluso se observan abscesos de Munro (colecciones de neutrófilos en la capa córnea). Los hallazgos en la dermis son variables y poco característicos, pudiendo encontrarse dilatación capilar en papilas dérmicas e infiltrado inflamatorio perivascular o difuso compuesto por linfocitos, que se extiende a la epidermis^{4,7}.

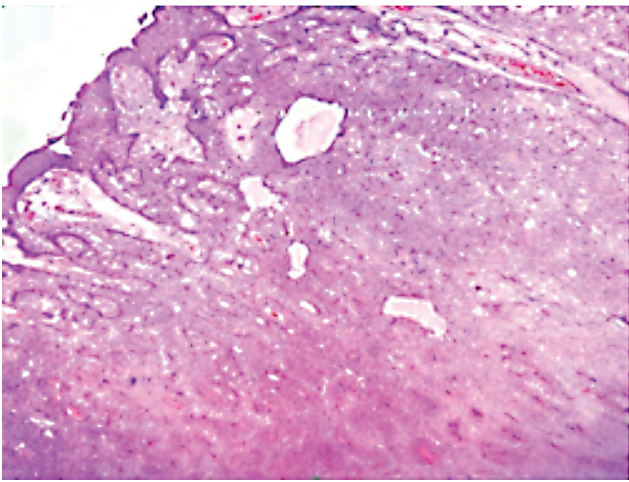


Figura 3

Tinción con H/E. 10x: Áreas de paraqueratosis con hipergranulosis alternadas con áreas de ortoqueratosis y agranulosis. Epidermis con acantosis e infiltrado inflamatorio en dermis papilar³⁹.

DERMATOSCOPIA

También se ha convertido en una herramienta útil en el diagnóstico de NEVIL; se han descrito características dermatoscópicas que incluyen: patrón de adoquines y patrón cerebriforme, que corresponden a la presencia de hiperplasia epidérmica papilada presente en esta dermatosis. A su vez se ha documentado que los queratinocitos pigmentados presentes en zonas alternas de ortoqueratosis y paraqueratosis pueden ser la fuente de las estructuras marrones glomerulares que se observan en la dermatoscopia. Por otro lado, los vasos sanguíneos dilatados en las papilas dérmicas se visualizaban con el dermatoscopio en forma de estructuras glomerulares rojas¹⁵.

INMUNOHISTOQUÍMICA

Dentro de los marcadores inmunohistoquímicos utilizados en el diagnóstico de NEVIL se encuentran: la involucrina, que demuestra un patrón discontinuo, dado por su ausencia de expresión en el estrato espinoso y granular, además de su menor grado de expresión debajo de las regiones paraqueratósicas en comparación con las zonas de ortoqueratosis. Otros marcadores usados son; queratina-10, que presenta mayor intensidad de tinción en la epidermis suprabasal, y Ki-67, que presenta menor expresión en el núcleo de los queratinocitos de pacientes con NEVIL en comparación con sujetos que sufren de psoriasis⁸.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial en NEVIL incluye (Tabla 1):

TRATAMIENTO

Dentro del arsenal terapéutico se cuenta con agentes tópicos, terapia láser, corticosteroides intralesionales y escisión quirúrgica. La localización y extensión de lesiones son los principales determinantes en la elección del tratamiento, dejando como primera línea de manejo a las terapias tópicas.

La decisión de tratar el NEVIL se basa en la intensidad de los síntomas, especialmente con respecto al prurito y la descamación, y según el compromiso desde el punto de vista estético; teniendo en cuenta que por lo general es una entidad de curso benigno.

Para mayor comprensión se presenta la información acerca del tratamiento utilizando el sistema GRADE de clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza²⁶.

TRATAMIENTO TÓPICO

A la luz de la evidencia científica actual, los corticosteroides, al igual que el calcipotriol, han sido utilizados de forma exitosa especialmente en el contexto del prurito; al generar una respuesta inmunomoduladora, que logra impactar el componente inflamatorio

Tabla 1

Patología	Hallazgos clínicos	Hallazgos histopatológicos
Nevus epidérmico queratinocítico lineal	Pápulas verrucosas del color de la piel o color marrón, que coalescen formando placas que siguen las líneas de Blaschko, generalmente se localizan en el tronco o en las extremidades, suelen ser asintomáticas ¹⁸ .	Hiperqueratosis, acantosis y papilomatosis ¹⁸ .
Liquen plano lineal	Placas y pápulas planas, poligonales, purpúricas y pruriginosas, con preferencia por superficies de flexión de antebrazos, muñecas, tobillos, región dorsal de manos y región sacra ¹⁹ .	Hiperqueratosis ortoqueratósica, hipergranulosis, acantosis, cuerpos de Civatte (queratinocitos apoptóticos), papilas en diente de sierra (degeneración vacuolar basal), infiltrado mononuclear en banda a nivel dérmico ¹⁹ .
Liquen estriado	Pápulas liquenoides que en ocasiones tienen escamas de color eritematoso, rosado o café, que siguen las líneas de Blaschko y habitualmente son unilaterales. En algunos casos se han descrito lesiones vesiculares. Suelen localizarse a lo largo de una extremidad ²⁰ .	Infiltrado linfocítico liquenoides con acantosis y disqueratosis suprayacentes ²⁰ .
Psoriasis lineal	Placas eritematoescamosas infiltradas bien definidas con distribución a lo largo de las líneas de Blaschko, ya sea de una extremidad o de una metámera. Suelen aparecer en edades avanzadas, de forma espontánea o por fenómeno de Koebner ²¹ .	Hiperqueratosis, paraqueratosis, ausencia de capa de células granulares, alargamiento de las crestas, adelgazamiento suprapapilar y microabscesos de Munro. Infiltrado perivascular mononuclear a nivel dérmico ²¹ .
Poroqueratosis lineal	Placas únicas o múltiples con bordes hiperqueratósicos en las extremidades o en el tronco ²² .	Laminilla cornoidea característica; columna delgada de células paraqueratósicas compactas dentro de una invaginación epidérmica llena de queratina. Infiltrado inflamatorio linfocítico en la dermis papilar, en ocasiones depósitos dérmicos de amiloide ²² .
Enfermedad de Darier lineal	Pápulas queratósicas del color de la piel o de color marrón amarillento que afectan la cara, el pecho, la espalda, con menor frecuencia áreas de flexión ²³ .	Áreas de acantólisis focal con separación, fisuración (o ambas) entre las células epidérmicas suprabasales y disqueratosis con cuerpos redondos y granos ²³ .
Incontinentia pigmenti	Pápulas y vesículas lineales que progresan a líneas verrucosas, se resuelven gradualmente dejando espirales hiperpigmentadas a lo largo de las líneas de Blaschko ²⁴ .	En estadios tempranos: espongiosis eosinofílica, vesículas intraepidérmicas que contienen eosinófilos y queratinocitos apoptóticos en la epidermis. En estadios tardíos: incontinencia de melanina marcada con numerosos melanófagos en la dermis ²⁴ .
Lupus cutáneo lineal	Placas eritematosas unilaterales lineales siguiendo las líneas de Blaschko, se observan con mayor frecuencia en la cara, aunque también pueden verse afectados el cuello, el tronco y las extremidades. No se observa fotosensibilidad ²⁵ .	Hiperqueratosis, atrofia de la epidermis, degeneración hidrópica de la capa de células basales en la epidermis, infiltrados densos de linfocitos perivascuales y perianexiales y depósito mucinoso en la dermis ²⁵ .

de la enfermedad. El criterio de elegir una de estas terapias tópicas sobre la otra, está influenciado por la disponibilidad del compuesto en el medio.

Se debe tener en cuenta que suele ser una entidad de difícil manejo, con respuesta variable a las terapias, por lo que puede considerarse manejo dual o multimodal según sea el caso.

1. Calcipotriol tóxico:

Análogo sintético de la 1,25 dihidroxivitamina D, que tiene una potente actividad inmunomoduladora. Interviene en la inmunidad innata y adquirida y en la respuesta inflamatoria de la piel, mediante la activación de receptores tipo toll de queratinocitos, inhibiendo la proliferación de linfocitos T, la secreción de citocinas y la progresión del ciclo celular²⁷.

Singh et Al. describieron el caso de una paciente de 1 año de edad con diagnóstico de NEVIL de distribución generalizada en tronco y extremidades en superficie corporal posterior, quien recibió manejo con acitretin 25 mg interdiario en combinación con calcipotriol en ungüento 1 vez cada día por 5 meses, presentando una mejoría moderada con respecto a prurito, grosor y tamaño de lesiones²⁸. Nivel de evidencia 2C.

2. Retinoides tópicos:

Se han descrito buenos resultados con el uso de tretinoína. Pueden utilizarse también en combinación con 5-fluoruracilo, como fue propuesto alguna vez por Nelson et Al. en un paciente de 9 años con lesiones de NEVIL en región lumbosacra, axila y fosa poplítea. Se inició tratamiento con tretinoína al 0.1% asociado a 5-FU al 5% 2 veces al día y luego terapia de mantenimiento 2 veces por mes, obteniendo resultados satisfactorios²⁹. De igual manera, Rincon et Al. muestran una eficacia similar en un paciente de 35 años, a quien se inició tratamiento con tretinoína al 0.05% en las noches, con buena respuesta clínica al cabo de 4 meses de terapia en combinación con hidratantes tópicos¹². Nivel de evidencia 2C.

3. Cisaborole ungüento:

Es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE-4) que genera una regulación a la baja de las citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF alfa. Según describen Barney et Al. cisaborole tópico generó mejoría significativa de las lesiones luego de 3 meses de terapia en un niño de 5 años con diagnóstico de NEVIL³⁰. Sin embargo, en la actualidad existen pocos reportes de casos con su uso, por lo que se requieren más estudios. Nivel de evidencia 2C.

4. Corticoides tópicos e intralesionales:

Fisiopatológicamente pueden tener un papel importante, teniendo en cuenta el componente inflamatorio de la entidad⁴. Wollina U, Tchernev G. Reportan un caso de paciente de sexo femenino de 18 meses de

edad quien fue tratada con furoato de mometasona topico al 0,1% bajo oclusión durante 2 semanas, observando resolución completa de lesiones.

Los corticoides tópicos representan una alternativa poco invasiva y de fácil acceso para el paciente como tratamiento del NEVIL³¹. Nivel de evidencia 2C.

TRATAMIENTO ORAL

Retinoides orales:

La acitretina se ha propuesto como una opción terapéutica gracias a sus propiedades antiinflamatorias y antiproliferativas conocidas.

Mutalik et Al. presentaron dos casos de pacientes con diagnóstico de NEVIL, uno de ellos con compromiso de dorso del dedo de mano izquierda y el otro con compromiso en dorso de pie derecho. Ambos pacientes utilizaron un esquema de 25 mg diarios por 6 semanas y luego con desmonte progresivo por otras 12 semanas, evidenciando una mejoría significativa con respecto a la hiperqueratosis y eritema de lesiones, uno de ellos con desaparición casi completa de la lesión³². Nivel de evidencia 2C.

TERAPIA LÁSER

Se ha descrito su utilidad en el manejo del NEVIL, y según el tipo de lesiones se prefiere una opción sobre otra. Lesiones con hiperqueratosis marcada, parecen tener buena respuesta tanto con el uso de láser de argón como con el láser de CO₂, por su parte el láser de CO₂ resulta más útil en lesiones más queratósicas, especialmente en lesiones que afectan mucosas³³. Nivel de evidencia 2B.

Su mecanismo de acción se basa en una destrucción no selectiva de tejido mediante emisión de luz continua para el láser de argón y de CO₂. El efecto buscado es una remoción de la epidermis con un daño térmico residual dérmico. Con el láser de CO₂, se logra mediante la producción de calor, con la consecuente desnaturalización de colágeno tipo I, lo que induce a la formación de colágeno nuevo³⁴.

Grgurich et Al. describieron un caso de un paciente con diagnóstico de NEVIL que recibió terapia con láser de CO2 fraccionado y pulsado para el tratamiento de lesiones en miembro inferior derecho. En su estudio evidencian efectos favorables en cuanto a la resolución del prurito y la mejora en la apariencia de la lesión con respecto a eritema y descamación, con efectos iniciales desde las primeras 5 semanas a una intensidad de 2 sesiones semanales³⁵. Nivel de evidencia 2C.

D'Antuono y colaboradores, a su vez, describen un caso de NEVIL en mucosa vulvar, que fue tratado con una única sesión con láser de CO2, teniendo resultados dramáticamente favorables, postulando esta opción como terapia de primera línea para el manejo de NEVIL que compromete mucosas³³. Nivel de evidencia 2C.

Recientemente, Alkhalifah et Al. describieron el uso de láser ablativo en el tratamiento de diferentes nevus epidérmicos, obteniendo resultados favorables en la mayoría de ellos, excepto para los casos de los nevus sebáceos, donde no se evidenciaron buenos resultados. Para el caso de los nevus epidérmicos verrucosos se obtuvieron mejores resultados estéticos, menores recurrencias y mayor satisfacción por parte de los pacientes tratados³⁶. Nivel de evidencia 2C.

Con respecto a la terapia con láser fraccionado, Hammami y colaboradores, en 2014, describen el caso de una paciente que obtuvo resultados estéticos altamente favorables desde la cuarta sesión, sin embargo encontraron que para mantener los efectos a largo plazo, debían dejarse sesiones de mantenimiento³⁷. Nivel de evidencia 2C.

ESCISIÓN QUIRÚRGICA

El NEVIL localizado es susceptible de escisión quirúrgica, sin embargo su uso está limitado por la extensión de las lesiones, la localización de las mismas, sus efectos estéticos y la recidiva, así como las complicaciones propias del procedimiento que incluyen infección, sangrado, cicatrización hipertrófica y daño nervioso. Puede ser una alternativa terapéutica en lesiones circunscritas, cuando otras terapias han fa-

llado. Burnett y colaboradores exponen el caso de un hombre de 40 años con diagnóstico de NEVIL en dorso de tercer y cuarto dedos de la mano derecha, que durante varios años había recibido diferentes tratamientos tópicos y con láser fraccionado sin éxito, fue llevado a cirugía escisional con autotrasplante de piel, obteniendo buenos resultados estéticos y funcionales³⁸. Nivel de evidencia 2C.

De lo anterior podemos concluir que existen numerosas terapias con tasas variables de éxito. La terapia tópica podría considerarse primera línea de manejo, ya que con su uso se han visto resultados satisfactorios de manera temprana, con efectos adversos mínimos. Terapias más invasivas como el láser de argón y de CO2, se postulan como posibles alternativas cuando el manejo conservador ha fallado, siendo el láser de CO2 más útil cuando hay compromiso de mucosas. Igualmente la terapia quirúrgica puede utilizarse para casos seleccionados sobre todo cuando han fallado otros tratamientos o cuando las lesiones son circunscritas.

PRONÓSTICO

Se han descrito reportes de caso de NEVIL asociados a carcinoma escamocelular (CEC), así por ejemplo Turk BG et al. presentaron un caso clínico de una paciente que desarrolló carcinoma de células escamosas sobre un nevus epidérmico verrucoso lineal inflamatorio del área genital, acotando que el Virus del Papiloma Humano debe considerarse un factor de riesgo de transformación maligna de los nevus epidérmicos. Cabe resaltar que aunque no fue posible establecer causalidad entre NEVIL y CEC, sí se recomienda un seguimiento regular en estos pacientes. De lo anterior se puede concluir que hasta el momento no hay una evidencia clara para establecer relación entre NEVIL y malignidad³³, y ya que fisiopatológicamente esta dermatosis pudiese corresponder a un mosaico de CARD14 y no de una rasopatía, no debería haber mayor riesgo de neoplasia.

CONCLUSIONES

- Los patrones dermatoscópicos hasta ahora descritos podrían convertirse en una herramienta útil para esclarecer el diagnóstico de NEVIL frente a otras entidades de presentación clínica similar; sin la necesidad del uso de métodos invasivos como la biopsia de piel. Sin embargo las descripciones en este campo de la Dermatología son aún muy limitadas por lo que se requieren otros estudios.
- Aún no se conoce con certeza la etiología del NEVIL, pero todo parece apuntar a que corresponde a un mosaicismismo somático asociado a inflamación epidérmica.
- Es importante tener en cuenta los posibles diagnósticos diferenciales para hacer un adecuado enfoque clínico, considerando entidades como el nevus epidérmico queratinocítico lineal, el liquen estriado, el liquen plano lineal, la psoriasis lineal, la poroqueratosis lineal, la enfermedad de Darier lineal, la incontinentia pigmenti, el lupus cutáneo lineal, entre las más comunes.
- Existen numerosas terapias con tasas variables de éxito. La terapia tópica podría considerarse primera línea de manejo, ya que con su uso se han visto resultados satisfactorios de manera temprana, con efectos adversos mínimos.
- Terapias más invasivas como el láser de argón y de CO₂, se postulan como posibles alternativas cuando el manejo conservador ha fallado, siendo el láser de CO₂ más útil cuando hay compromiso de mucosas.
- Aunque existen reportes de caso de NEVIL asociados a CEC, hasta el momento no hay una evidencia clara para establecer relación directa entre NEVIL y malignidad.

REFERENCIAS

1. Gaviria CM, Arango A, Ruiz AC. Nevus unius lateris; a propósito de un caso. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2014;22(3):250–5.
2. Goldsmith, Lowell A. Katz, Stephen I. Glichrest, Barbara A. Paller, Amy S. Leffell, David J. Wolff K. Fitzpatrick. *Dermatología en medicina general* 2. 8a ed. Panamericana; 2014. 3100 p.
3. Kruse LL. Differential diagnosis of linear eruptions in children. *Pediatr Ann*. 2015;44(8):e194–8.
4. Trejo-Acuña JR, Ramos-Garibay A, Rosas-Cano M, Hernández-Ramírez H, Chávez-Alonso J. Nevo epidérmico verrugoso inflamatorio lineal. Comunicación de un caso de aparición tardía. *Dermatología Rev Mex*. 2015;59(6):570–5.
5. Asch S, Sugarman JL. Epidermal nevus syndromes: New insights into whorls and swirls. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(1):21–9.
6. UNNA PG. The Histological Pathology of Diseases of the Skin. *Br J Dermatol*. 1895;7(3):83–5.
7. Altman J, Mehregan AH. *Inflammatory Linear Verrucose Epidermal*. 2015;
8. Tseng HW, Liao J Bin, Wei YA. Adult-onset inflammatory linear verrucous epidermal nevus: Immunohistochemical studies and review of the literature. *J Cutan Pathol*. 2021;48(1):140–6.
9. Type 4 phosphodiesterase inhibitors have clinical and in vitro anti-inflammatory effects in atopic dermatitis.pdf.
10. Freund YR, Akama T, Alley MRK, Antunes J, Dong C, Jarnagin K, et al. Boron-based phosphodiesterase inhibitors show novel binding of boron to PDE4 bimetal center. *FEBS Lett* [Internet]. 2012;586(19):3410–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2012.07.058>
11. Hafner C, López-Knowles E, Luis NM, Toll A, Baselga E, Fernández-Casado A, et al. Oncogenic PIK3CA mutations occur in epidermal nevi and seborrheic keratoses with a characteristic mutation pattern. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(33):13450–4.
12. Carlos J. NEVUS epidérmico verrugoso inflamatorio lineal (NEVIL) de presentación en la edad adulta. Reporte de un caso. *Arch Venez Farmacol y Ter*. 2014;33(2):63–7.
13. Umegaki-Arao N, Sasaki T, Fujita H, Aoki S, Kameyama K, Amagai M, et al. Inflammatory Linear Verrucose Epidermal Nevus with a Postzygotic GJA1 Mutation Is a Mosaic Erythrokeratodermia Variabilis et Progressiva. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2017;137(4):967–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2016.11.016>
14. Riachi M, Stadnik P, Polubothu S, Martin SB, Charman C, Cheng F, et al. 314 Molecular genetic dissection of ILVEN leads to successful targeted therapy. *J Invest Dermatol*. 2019;139(9):S268.
15. Dickman J, Noparstak M, Nathoo R. *SKIN*. 2019;3(5):341–3.
16. Bertolin-Colilla M, Alcalá R, Deza G, Polino L, Gallardo F, Pujol RM. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus associated with erosive monoarthritis. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(5):e291–3.
17. Hofer T. Does inflammatory linear verrucous epidermal nevus represent a segmental type 1/type 2 mosaic of psoriasis? *Dermatology*. 2006;212(2):103–7.
18. Brandling-Bennett HA, Morel KD. Epidermal Nevi. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2010;57(5):1177–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2010.07.004>

19. Weston G, Payette M. Update on lichen planus and its clinical variants. *Int J Women's Dermatology* [Internet]. 2015;1(3):140-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijwd.2015.04.001>
20. Gallegos V, ... GNF-R del C, 2012 undefined. Lichen striatus at «Dr. Ladislao de la Pascua» Dermatological Center. A 59-case study with clinical-histological correlation. *MedigraphicCom* [Internet]. 2012;21:42-50. Available from: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=37311>
21. Aguilar L, Valderrama N, Motta A, Rolón M, Gutiérrez A. Psoriasis linear y líquen estriado: una asociación rara entre dos dermatosis lineares. *Rev argentina dermatología*. 2019;100(2):121-30.
22. Vargas-Mora P, Morgado-Carrasco D, Fustà-Novell X. Porokeratosis: A Review of its Pathophysiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Ed)* [Internet]. 2020;111(7):545-60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.adengl.2020.08.005>
23. Sakuntabhai A, Dhitavat J, Burge S, Hovnanian A. Mosaicism for ATP2A2 mutations causes segmental Darier's disease. *J Invest Dermatol*. 2000;115(6):1144-7.
24. Villa RG, De Anda Juárez M, Gómez AP, Martínez GR, Corral CS, Káram M, et al. Incontinentia pigmenti. Artículo de revisión. *Dermatología Cosmet Medica y Quir*. 2010;8(2):104-9.
25. Mao QX, Zhang WL, Wang Q, Xiao XM, Chen H, Shao XB, et al. Linear cutaneous lupus erythematosus/discoid lupus erythematosus in an adult. *Postep Dermatologii i Alergol*. 2017;34(2):177-9.
26. Aguayo-albasini L, Vi BF. Sistema GRADE: clasificación de la fuerza de la evidencia y graduación recomendación. *Cirugía Española*. 2016;92(2):82-8.
27. Cortez-franco F. Vitamina D y analogos. *Dermatol Peru*. 2014;24(1):27-33.
28. Singh S, Rai M, Bhari N, Yadav S. Systematized inflammatory linear verrucous epidermal nevus moderately responsive to systemic acitretin and topical calcipotriol. *Indian J Paediatr Dermatology*. 2018;19(3):266.
29. Nelson BR, Kolansky G, Gillard M, Ratner D, Johnson TM. Management of linear verrucous epidermal nevus with topical 5-fluorouracil and tretinoin. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1994;30(2):287-8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622\(08\)81933-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622(08)81933-0)
30. Barney E, Prose NS, Ramirez M. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus treated successfully with crisaborole ointment in a 5-year-old boy. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(3):404-5.
31. U, Wollina. G T. ILVEN - complete remission after administration of topical corticosteroid (case review). *PUB MED* [Internet]. 2017;263:10-3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28452721/#affiliation-1>
32. Mutalik, Sharad D. Rasad Y. Acitretin therapy for inflammatory linear verrucous epidermal nevus. *Indian J Drugs Dermatology* [Internet]. 2016;2(2):93-5. Available from: <https://www.ijdd.in/article.asp?issn=2455-3972;year=2016;volume=2;issue=2;page=93;epage=95;aulast=Mutalik>
33. D'Antuono A, Balestri R, Zauli S, Bardazzi F, Bellavista S, Banzola N, et al. Carbon dioxide laser: First-line therapy in vulvar inflammatory linear verrucous epidermal nevus. *Dermatol Ther*. 2012;25(1):92-4.
34. Arredondo MI, Vásquez LA, Arroyave JE, Molina V, Del Río DY, Herrera J. Láser en dermatología. *Rev la Asoc Colomb Dermatología y Cirugía Dermatológica*. 2014;22(2):111-25.
35. Grgurich E, Gupta N, Owen R, Purcell SM. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus responsive to 308-nm excimer laser treatment. *Cutis*. 2018;102(2):111-4.
36. Alkhalifah A, Franssen F, Le Duff F, Lacour JP, Wolkerstorfer A, Passeron T. Laser treatment of epidermal nevi: A multicenter retrospective study with long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2020;83(6):1606-15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.06.013>
37. Hammami Ghorbel H, Lacour JP, Passeron T. Treatment of inflammatory linear verrucous epidermal nevus with 2940 nm erbium fractional laser. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2014;28(6):824-5.
38. Burnett CT, Kouba DJ. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus of the digits treated with surgical excision and skin grafting. *Dermatologic Surg*. 2012;38(12):2022-4.
39. Inza M, Williner M, Monti M, Lascano AR, Kurpis M. Nevo epidérmico verrugoso inflamatorio lineal extenso. Reporte de un caso. *Rev argentina dermatología*. 2020;101(2):101-10.