

# Patrones del mosaicismo en la piel humana: comprendiendo aspectos actuales y futuros

Rudolf Happle<sup>1</sup>, Mario Bittar<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Dermatología, Universidad de Marburgo, Marburgo, Alemania. <sup>2</sup>Área Dermatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

*Dermatol Pediatr Lat* 2006; 4(3): 171-181.

## Resumen

En los últimos años nuestros conocimientos sobre el mosaicismo en la piel humana han sido profundizados a través del concepto de la actividad de los retrotransposones que pueden explicar ambos mosaicos, el ligado al X y el autosómico; de las categorías de manifestaciones segmentarias de las enfermedades autosómicas dominantes en las enfermedades cutáneas; del concepto de didimosis; por la idea sobre herencia paradominante; y por el fascinante fenómeno de mosaicismo inverso. Aunque algunos de estos conceptos deberían de ser tomados como teorías no demostradas, éstos podrían ayudar al dermatólogo para entender mejor el grupo de los trastornos cutáneos distribuidos en forma lineal, unilateral, en parche, o en forma segmentaria.

**Palabras clave:** Mosaicismo epigenético; Mosaicismo genómico; Retrotransposones; Manifestaciones segmentarias tipo 2; Didimosis; Herencia paradominante; Mosaicismo inverso.

## Abstract

During the last several years our knowledge of mosaicism in the human skin has been enhanced by the concept of retrotransposon activity that can be explain both X-linked and autosomal mosaics; by the dichotomous categories of segmental manifestation of autosomal dominant skin disorders; by the concept of didymosis; by the notion of para dominant inheritance; and by the fascinating phenomenon of revertant mosaicism. Although some of these concepts are unproven theories, they may help the pediatric dermatologist to better understand the group of linear, patch, unilateral or otherwise segmental skin disorders.

**Key words:** Genomic versus epigenetic mosaicism; Retrotransposons; Type 2 segmental manifestation of autosomal dominant skin disorders; Didymosis; Paradominant inheritance; Revertant mosaicism.

Las enfermedades de la piel determinadas genéticamente podrían distribuirse en varios patrones. Al comienzo de su carrera en genodermatosis, el primer autor estuvo fascinado por tales patrones y asumió que ellos podrían reflejar el mosaicismo (Fig. 1)<sup>1</sup>. En esos tiem-

pos, sin embargo, no se había probado este concepto a nivel citogenético, ni molecular. Hoy en día, la evidencia a nivel molecular se ha ido incrementando en las enfermedades cutáneas nevóides y névicas<sup>2</sup>.

Correspondencia:  
Dr. Rudolf Happle  
Departamento de Dermatología  
Universidad de Marburgo  
Deutschhaus-Str. 9  
35033 Marburg  
Marburgo, Alemania  
Correo electrónico:  
happle@med.uni-marburg.de  
Recibido: 25/10/06  
Aprobado: 23/11/06

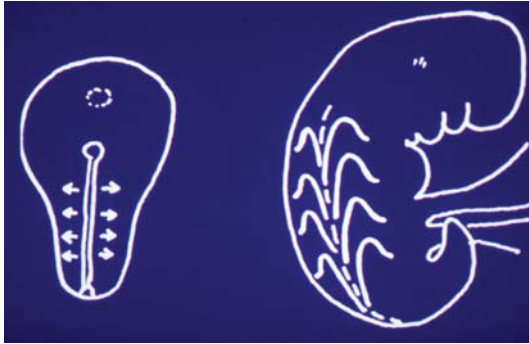


Fig. 1. Mosaïcismo y las líneas de Blaschko. El crecimiento transversal de un clon de células mutadas es influenciado por el crecimiento longitudinal y la flexión del embrión, dando lugar a un patrón dorsal característico en "V".

## Los patrones arquetípicos

Una clasificación de los patrones en mosaico arquetípicos (Fig. 2) incluye las líneas de Blaschko (Fig. 3 y 4), el patrón en tablero de ajedrez (Fig. 5), el patrón filoide (Fig. 6), el patrón en parche sin demarcación de la línea media (Fig. 7) y el patrón de lateralización (Fig. 8)<sup>3</sup>. Nosotros podríamos anticipar, sin embargo, que algunos patrones arquetípicos adicionales podrían ser reconocidos y demostrados en un futuro cercano<sup>4</sup>.

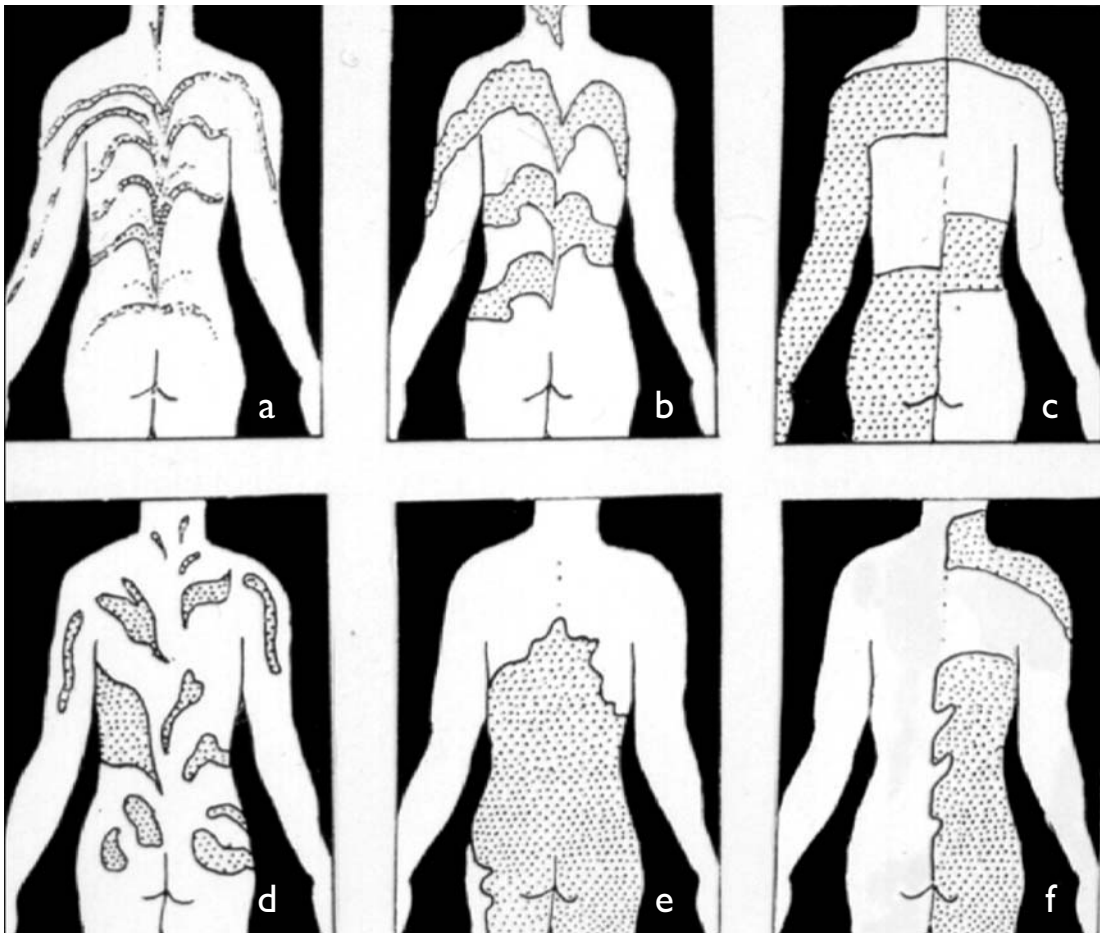


Fig. 2. Patrones arquetípicos de mosaïcismo: a) líneas de Blaschko en bandas angostas, b) líneas de Blaschko en bandas anchas, c) patrón en tablero de ajedrez, d) patrón filoide, e) patrón en parches grandes sin respetar la línea media, y f) lateralización.



Fig. 3. Patrón arquetípico tipo 1a: mosaicism pigmentario del tipo Ito.



Fig. 4. Patrón arquetípico tipo 1b: síndrome de McCune-Albright (Cortesía Dr.Theo Starink, Amsterdam, Holanda).



Fig. 5. Patrón arquetípico tipo 2: nevus spilus del tipo popular.



Fig. 6. Patrón arquetípico tipo 3: hipomelanosia floide.



Fig. 7. Patrón arquetípico 4: nevus melanocítico gigante.



Fig. 8. Patrón arquetípico 5: síndrome CHILD

## Mosaicismo genómico versus epigenético

Desde hace ya 40 años se conoce al mosaicismo genómico como originario de una nueva mutación postcigótica. Este mecanismo podría explicar algunos mosaicos en los trastornos cutáneos. Todavía quedan, sin embargo, varios problemas sin resolver. ¿Porqué podrían los mosaicos ser hereditarios? En 1961 Mary Lyon<sup>5</sup> publicó su hipótesis de la inactivación del cromosoma X, la cual explicaría la transmisión de un mosaicismo en las enfermedades ligadas al cromosoma X entre madres e hijas (A propósito, ella desarrolla esta brillante idea estudiando las enfermedades de la piel, como los patrones en el pelaje de ratones mutantes). Debido a que todas la células de una mujer tienen el mismo genoma, este patrón ligado al X no representa un mosaicismo genómico sino epigenético. Aseverando, sin embargo, que otros mosaicos en enfermedades cutáneas que

se heredan claramente en forma autosómica y se comportan de forma similar en distintas familias, a los cuales durante varios años no los podíamos explicar por ningún fenómeno. Hoy en día, una probable explicación es el concepto de los retrotransposones.

## Mosaicismo epigenético y retrotransposones

Durante los años '50 en la última centuria, Barbara McClintock<sup>6</sup> publicó su estudio pionero sobre los “genes saltarines” (“elementos controladores”) que producen un mosaico en donde el maíz presenta granos de distinto color. En 1983 ella recibió el Premio Nobel de Medicina en honor a sus hallazgos, y esta fue una decisión prudente porque hoy nosotros sabemos que los genes saltarines de McClintock, en efecto, son los retrotransposones<sup>7,8</sup>.

Los retrotransposones son partículas de origen retroviral que están esparcidas en gran cantidad en el genoma de plantas y animales incluyendo el hombre. Más del 40% del genoma humano parece ser de origen retroviral<sup>9</sup>. Afortunadamente, la mayoría de este material se mantiene en reposo, pero algunas de estas partículas son altamente activas y tienden a controlar la expresión o no de los genes vecinos por medio de la desmetilación o metilación. Un modelo conocido y ampliamente estudiado es el ratón viable "yellow agouti"<sup>10</sup>. A pesar de que todos portan un genoma idéntico, pueden mostrar un amplio rango de patrones lineales o en parches del pelaje, representando una mezcla del color agouti normal y el amarillo del mutante. Patrones similares son observados en perros portadores de mutaciones merle (Fig. 9). Recientemente Clark y cols.<sup>11</sup> fueron capaces de probar que estos patrones en parche o lineales en perros, son del mismo modo causados por la acción de un retrotransposon que se inserta en el gen merle. A la luz de estos nuevos hallazgos se puede considerar como casi certero que las bandas abigarradas hereditarias del perro, caracterizadas por líneas de distinta pigmentación que siguen las líneas de Blaschko (Fig. 10), reflejan la acción de los retrotransposones<sup>12</sup>.

¿Qué significa esto para los dermatólogos? Este nuevo concepto en genética puede explicar la transmisión hereditaria del mosaicismo cutáneo en algunas enfermedades autosómicas dominantes y en la mayoría de las ligadas al cromosoma X.

### Mosaicismo autosómico y retrotransposones

Nuestras ideas previas que los mosaicismos autosómicos no eran hereditarios es errónea. Las entidades que presentan mosaicos autosómicos hereditarios se conocen en la actualidad en los ratones, perros, y otros mamíferos<sup>9</sup>. Dado que el genoma humano contiene abundantes retrotransposones, sería razonable considerar que igualmente los mosaicos auto-

sómicos humanos podrían ser causados por la acción de los retrotransposones y éstos ser heredados<sup>12</sup>. Por ejemplo, el mosaicismo hiper-melanótico del tipo blaschkolineal podría ocurrir en varios miembros de una familia, en los cuales se excluye que sean ligados al X. En forma similar, el nevus epidérmico verrucoso inflamatorio lineal (NEVIL) ha sido varias veces reportado con una presentación familiar<sup>15-19</sup>. Basándonos en los conocimientos actuales, tales casos podrían reflejar la acción de los retrotransposones. Alternativamente, se podría también pensar en el concepto de la herencia paradominante.

### Inactivación del X y retrotransposones

En 1998, Mary Lyon aclara su concepto de la inactivación del X por una hipótesis adicional, que es controlada por la acción de los retrotransposones ligados al X<sup>20,21</sup>. Poco tiempo después, Bailey y cols. proveen evidencia a nivel molecular en favor de este concepto, ya que encontraron retrotransposones LINE-1 ("elementos nucleares intercalados largos") que estaban sumados en la región del centro de inactivación del X (XIC).

De este nuevo concepto se puede concluir que los patrones cutáneos en mosaico reflejan la acción de los retrotransposones. Esto se observa en mujeres con incontinencia pigmenti, hipoplasia dérmica focal, síndrome de Conradi-Hünemann-Happle (Fig. 11), síndrome CHILD (Fig. 8) o en el síndrome de Christ-Siemens-Touraine.

### Mosaicismo genómico

En contraste con el mosaicismo epigenético, el genómico usualmente ocurre en forma esporádica. Hay, sin embargo, una importante excepción a la regla que es la herencia paradominante. Por otro lado, las manifestaciones segmentarias tipo 2 de las enfermedades cutáneas autosómicas dominantes, podrían igualmente afectar a dos o más miembros de una familia, por esta vía de la excepción.

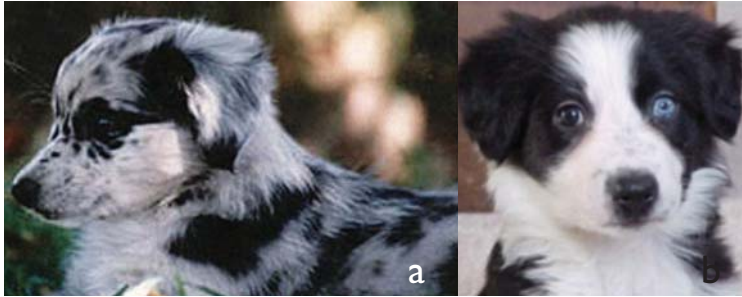


Fig. 9. El patrón merle en perros. a) Patrón del pelaje lineal y en parches en un perro merle azul, cría de Anke Gutekunst, Schweix, Francia; b) Heterocromía característica del iris (del Museo Collie; [www.gis.net/~shepdog/BC\\_Museum](http://www.gis.net/~shepdog/BC_Museum)).



Fig. 10. Patrón en rayas del perro, corresponde exactamente a las líneas de Blaschko en la piel humana.



Fig. 11. Síndrome Conradi-Hünemann-Happle (Cortesía Dr. Elzo Folkers, Zaandam, Holanda).

### Mutación autosómica letal que sobrevive por mosaicismo

Algunos mosaicos cutáneos ocurren exclusivamente en forma esporádica, porque la mutación subyacente actúa como un factor letal cuando está presente en todo el cigoto. Ejemplos bien conocidos son el síndrome de McCune-Albright (Fig. 4), el síndrome de Schimmelpenning (Fig. 12) y el síndrome Proteus<sup>23</sup>. Un ejemplo recientemente delineado es el síndrome del nevus spilus (nevus lentiginoso moteado) que se caracteriza por un nevus spilus del tipo papular (Fig. 5) en combinación con defectos neurológicos usualmente ipsilaterales<sup>24</sup>.



Fig. 12. El síndrome Schimmelpenning es probablemente causado por una mutación letal que sobrevive por mosaicismo.

## Mosaicismo genómico de mutaciones autosómicas no letales

En la actualidad podemos distinguir dos categorías diferentes en este tipo de mosaicos (Fig. 13). Las manifestaciones segmentarias de tipo 1 se originan de una mutación postcigótica que ocurre en una etapa temprana del desarrollo en un embrión sano. Este tipo de compromiso en mosaico ha sido confirmado a nivel molecular en la neurofibromatosis<sup>1</sup>, esclerosis tuberosa, hiperqueratosis epidermolítica de Brocq y en la enfermedad de Darier<sup>2</sup> (Fig. 14). El mosaico podría comprometer las gonadas, por lo cual hay un riesgo incrementado de que la próxima generación esté comprometida con la forma difusa del fenotipo. Por esta razón, nosotros deberíamos evitar el término “mutación somática” y reemplazarlo por el término de “mutación postcigótica”.

En contraste, la manifestación segmentaria tipo 2 se origina de una pérdida de la heterocigocidad postcigótica que ocurre en una etapa temprana de desarrollo en un embrión heterocigoto<sup>26</sup>. En el segmento comprometido, la entidad se muestra de una intensidad más pronunciada, estando superpuesta en el fenotipo no-segmentario. Este concepto ha sido propuesto para ser aplicado a un gran número de enfermedades cutáneas autosómicas dominantes<sup>2</sup>. En el 2004, la hipótesis fue demostrada a nivel molecular en la enfermedad de Hailey-Hailey<sup>27</sup> (Fig. 15).

Dado que el compromiso segmentario tipo 2 tiende a manifestarse en edad temprana o hasta podría estar presente en el nacimiento, este concepto es de particular interés para los dermatólogos.

Por ejemplo, Loffeld y cols.<sup>28</sup> recientemente publicaron un caso de lo que ellos creían que representaba un ejemplo de “síndrome Proteus” en un niño varón de tres años de edad, con un nevus epidérmico unilateral sistematizado. Sin embargo, de sus antecedentes familiares y los hallazgos moleculares obtenidos en este niño, es bastante claro que este caso representa, en efecto, una manifestación segmentaria tipo 2 de la enfermedad de Cowden<sup>29</sup>.

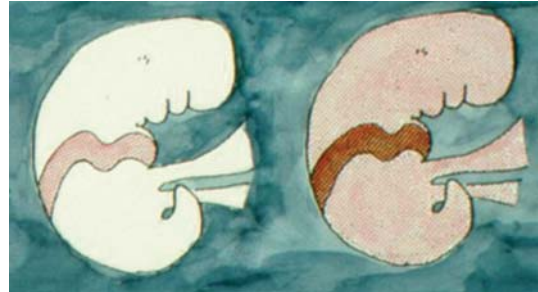


Fig. 13. Los dos tipos diferentes de manifestaciones segmentarias en las enfermedades autosómicas dominantes de la piel. El compromiso segmentario tipo 1 refleja una mutación postcigótica dando por resultado la heterocigocidad en un embrión por lo demás sano. Por el contrario, el compromiso segmentario del tipo 2 refleja la pérdida de la heterocigocidad que ocurre en un embrión heterocigoto.



Fig. 14. Manifestación segmentaria tipo 1 en una enfermedad de Darier.



Fig. 15. Manifestación segmentaria tipo 2 en enfermedad de Hailey-Hailey comprometiéndola mano en una niña de cinco años de edad<sup>27</sup>.

## Didimosis

La didimosis o las manchas gemelas son una forma particular de la pérdida de la heterocigocidad. Ésta es caracterizada por dos parches mutantes que difieren uno del otro y del tejido que los circunda (Fig. 16). Un embrión podría ser portador de dos mutaciones recesivas diferentes en cualesquiera del par de cromosomas homólogos. Una recombinación postcigótica podría producir dos células hijas homocigotas para cualquier mutación. Estas serían las células madres de las dos manchas diferentes mutantes. La didimosis ha sido ampliamente estudiada en plantas y animales<sup>30,31</sup>.

Ejemplos posibles de didimosis en la piel humana incluyen nevus gemelos vasculares (nevus telangiectático y nevus anémico)<sup>32</sup>, facomatosis spilorosea (nevus spilus del tipo macular y nevus roseus, Fig. 17)<sup>33,34</sup>, y facomatosis pigmentoqueratótica (nevus spilus del tipo papular y nevus sebáceo, Fig. 18)<sup>35</sup>.

Otro ejemplo de didimosis es el cutis tricolor, que está caracterizado por un par de parches claros y oscuros en un fondo de tinte intermedio<sup>36</sup>. Recientemente las evidencias han probado que existen distintos tipos de cutis tricolor. Parches asimétricos grandes que no respetan la línea media del cuerpo fueron descritos por Ruggieri<sup>37</sup>; por el contrario, Larralde y Happle<sup>38</sup> delinearon un síndrome neurocutáneo inusual bajo el nombre propuesto de “cutis tricolor parvimaiculata” (Fig. 19).

Por esta razón, cutis tricolor da la impresión de transformarse en un interesante nuevo campo de investigación tanto clínico como molecular.

## Herencia paradominante

Algunos mosaicos en las enfermedades de la piel que usualmente ocurren en forma esporádica, por vía de la excepción, podrían afectar a varios miembros de una familia. Una posible explicación puede ser por la acción de los retrotransposones, pero la otra explicación válida sería la transmisión paradominante<sup>2</sup>.

Los portadores heterocigóticos deberían ser usualmente sanos. Solamente cuando una mutación postcigótica temprana podría resultar en la pérdida del correspondiente alelo salvaje, se podría desarrollar un clon celular homocigoto o hemicigoto, formando un mosaico en parche<sup>39</sup>. El concepto de paradominancia ha sido propuesto para explicar casos familiares excepcionales de nevus sebáceo, nevus de Becker, cutis marmorata telangiectásica congénita y otros tipos de nevus<sup>2</sup>.

## Mosaicismo inverso: un interesante nuevo campo de investigación

En varios tipos de epidermolisis ampollar autosómica recesiva ha sido documentado un interesante fenómeno de “terapia génica natural”<sup>40,41</sup>. Algunos pacientes tienen áreas de pequeño a mediano tamaño que nunca mostraron ampollas. Estudios a nivel molecular, llevados a cabo por el grupo de investigación de Marcel Jonkman, del Departamento de Dermatología de Groningen, Holanda, han demostrado que existen dos categorías principales de mosaicismo inverso<sup>41</sup>. La inversión verdadera es originada por una mutación puntual invertida, “crossing-over” postcigótico<sup>40</sup>, o conversión génica; en cambio las otras inversiones resultan de una segunda mutación que pueden tener lugar tanto intra como extra génica<sup>42</sup>.

Sorprendentemente, Pasmooij y cols.<sup>41</sup> encontraron evidencias a nivel molecular que en un paciente dado, diferentes áreas del tegumento sano se podrían originar de dos o más mutaciones invertidas diferentes. A partir de este trabajo pionero, nosotros podemos concluir que el mosaicismo invertido ocurre con una frecuencia más alta a la esperada. Estas investigaciones nos abren importantes horizontes en el pensamiento para el desarrollo de una efectiva terapia génica en distintas formas de epidermolisis ampollar.

Sin embargo, casos de mosaicismo inverso han sido reportados en otras enfermedades cutáneas autosómicas recesivas tales como el sín-



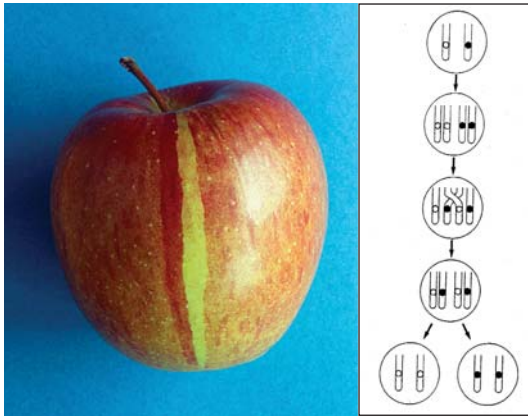


Fig. 16. Didimosis en una manzana. La recombinación mitótica compromete un locus del color dando como resultado dos líneas celulares homocigóticas para cada alelo, rojo y amarillo.



Fig. 17. Facomatosis espilorosea: didimosis del nevus spilus del tipo macular y del nevus roseus (Cortesía del Dr. HF Jordaan, Stellenbosch, Sud África).



Fig. 18. Facomatosis pigmentoqueratósica: didimosis del nevus spilus del tipo papular y nevus sebáceo.



Fig. 19. Otro ejemplo de didimosis: cutis tricolor parvimaclata<sup>38</sup>.

drome de Bloom y síndrome Omenn, así como en enfermedades recesivas ligadas al X tales como el síndrome de Wiskott-Aldrich<sup>41</sup>. En principio, el mosaicismo inverso podría ocurrir igualmente en las enfermedades autosómicas dominantes. Las evidencias a nivel molecular han sido demostradas en un caso de

epidermolisis ampollar del tipo Dowling-Meara<sup>41</sup>. Por otro lado, la recombinación postcigótica podría expresarse en forma de parches gemelos con un aumento del compromiso o ausencia del mismo. Un posible ejemplo es el citado por Happle y König<sup>43</sup> de un caso de hiperqueratosis epidermolítica de Brocq, reportado por Eng y cols.<sup>44</sup> en un niño con compromiso difuso, el cual mostraba además algunas áreas lineares de un compromiso marcado que contrastaban con otras en ausencia del mismo.

Además, se ha propuesto que la acción de los retrotransposones podrían igualmente dar origen al mosaicismo invertido en la piel humana<sup>45</sup>.

## Conclusión

Es importante enfatizar que algunos de los conceptos presentes en esta revisión, tales como la didimosis y la paradominancia, no han sido probados todavía a nivel molecular. Desde el punto de vista clínico, sin embargo, ellos parecen ser probables. Futuras investigaciones podrán mostrar si estas ideas son portadoras de la verdad.

## Referencias bibliográficas

- Happle R. Genetische Interpretation streifenförmiger Hautanomalien [Genetic interpretation of linear skin abnormalities]. *Hautarzt*. 1978;29:357-63.
- Happle R. Dohi Memorial Lecture. New aspects of cutaneous mosaicism. *J Dermatol*. 2002;29:681-92.
- Happle R. Mosaicism in human skin: Understanding the patterns and mechanisms. *Arch Dermatol*. 1993;129:1460-70.
- Torrelo A, Baselga E, Nagore E, Zambrano A, Happle R. Delineation of the various shapes and patterns of nevi. *Eur J Dermatol*. 2005;15:439-50.
- Lyon MF. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L). *Nature* 1961;190:372-3.
- McClintock B. Chromosome organization and genic expression. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 1951;16:13-47.
- Whitney JB 3rd, Lamoreux ML. Transposable elements controlling genetic instabilities in mammals. *J Hered*. 1982;73:12-8.
- Rakyan VK, Blewitt ME, Druker R, Preis JJ, Whitelaw E. Metastable epialleles in mammals. *Trends Genet*. 2002;18:348-51.
- Rakyan VK, Preis J, Morgan HD, Whitelaw E. The marks, mechanisms and memory of epigenetic states in mammals. *Biochem J*. 2001;356:1-10.
- Whitelaw E, Martin DI. Retrotransposons as epigenetic mediators of phenotypic variation in mammals. *Nat Genet*. 2001;27:361-5.
- Clark LA, Wahl JM, Rees CA, Murphy KE. Retrotransposon insertion in SILV is responsible for merle patterning of the domestic dog. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:1376-81.
- Happle R. Transposable elements and the lines of Blaschko: a new perspective. *Dermatology*. 2002;204:4-7.
- Horn D, Happle R, Neitzel H, Kunze J. Pigmentary mosaicism of the hyperpigmented type in two half-brothers. *Am J Med Genet*. 2002;112:65-9.
- Martín Gutiérrez FJ, Escudero Ordóñez J, Happle R, Erojo García J. mosaicismo pigmentario en dos hermanos de distinto sexo. XIV Reunion del Grupo Español de Dermatología Pediátrica, Santiago de Compostela, 24-25 Enero 2003.
- Moulin G, Biot A, Valignat P, Bouchet B, Meunier F. Naevus épidermique verruqueux inflammatoire familial. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1975 ;82:130-1.
- Hamm H, Happle R. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus (ILVEN) in a mother and her daughter. *Am J Med Genet*. 1986;24:685-90.
- Lopez Perez D, Pujol Vallverdu RM, Alomar Muntañola A, Moreno Carazo A, De Moragas JN. Nevus epidérmico verrucoso inflamatorio familiar. *Actas Dermosifiliogr* 1988;5:428-30.
- Alsaleh QA, Nanda A, Hassab-el-Naby HM, Sakr MF. Familial inflammatory linear verrucous epidermal nevus (ILVEN). *Int J Dermatol*. 1994;33:52-4.
- Goldman K, Don PC. Adult onset of inflammatory linear verrucous epidermal nevus in a mother and her daughter. *Dermatology*. 1994;189:170-2.
- Lyon MF. X-chromosome inactivation: a repeat hypothesis. *Cytogenet Cell Genet*. 1998;80:133-7.
- Lyon MF. LINE-1 elements and X chromosome inactivation: a function for "junk" DNA? *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:6248-9.
- Bailey JA, Carrel L, Chakravarti A, Eichler EE. Molecular evidence for a relationship between LINE-1 elements and X chromosome inactivation: the Lyon repeat hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:6634-9.
- Happle R. Lethal genes surviving by mosaicism: a possible explanation for sporadic birth defects involving the skin. *J Am Acad Dermatol*. 1987;16:899-906.
- Happle R. Speckled lentiginous nevus syndrome: delineation of a new distinct neurocutaneous phenotype. *Eur J Dermatol*. 2002;12:133-5.
- Paller AS, Syder AJ, Chan YM, Yu QC, Hutton E, Tadini G, et al. Genetic and clinical mosaicism in a type of epidermal nevus. *N Engl J Med*. 1994;331:1408-15.
- Happle R. A rule concerning the segmental manifestation of autosomal dominant skin disorders: Review of clinical examples providing evidence for dichotomous types of severity. *Arch Dermatol*. 1997;133:1505-9.
- Poblete Gutiérrez P, Wiederholt T, König A, Jugert FK, Marquardt Y, Rübber A et al. Allelic loss underlies type 2 segmental Hailey-Hailey disease, providing molecular confirmation of a novel genetic concept. *J Clin Invest*. 2004;114:1407-9.
- Loffeld A, McLellan NJ, Cole T, Payne SJ, Fricker D, Moss C. Epidermal naevus in Proteus syndrome showing loss of heterozygosity for an inherited PTEN mutation. *Br J Dermatol*. 2006;154:1194-8.
- Happle R. Linear Cowden nevus: a new distinct epidermal nevus. *Eur J Dermatol* 2007 Mar/Apr;17:in press.
- Carlson PS. Mitotic crossing-over in a higher plant. *Genet Res Camb* 1974;24:109-12.

31. Graf U. Analysis of the relationship between age of larvae at mutagen treatment and frequency and size of spots in the wing somatic mutation and recombination test in *Drosophila melanogaster*. *Experientia*. 1995;51:168-73.
32. Happle R, Koopman R, Mier PD. Hypothesis: vascular twin naevi and somatic recombination in man. *Lancet*. 1990;335:376-8.
33. Happle R. Phacomatosis pigmentovascularis revisited and reclassified. *Arch Dermatol*. 2005;141:385-8.
34. Happle R. Nevus roseus: a distinct vascular birthmark. *Eur J Dermatol*. 2005;15:231-4.
35. Torrelo A, Zambrano A. What syndrome is this. Phacomatosis pigmentokeratolica (Happle). *Pediatr Dermatol*. 1998;15:321-3.
36. Happle R, Barbi G, Eckert D, Kennerknecht I. "Cutis tricolor": congenital hyper- and hypopigmented macules associated with a sporadic multisystem birth defect: an unusual example of twin spotting? *J Med Genet*. 1997;34:676-8.
37. Ruggieri M. Cutis tricolor: congenital hyper- and hypopigmented lesions in a background of normal skin with and without associated systemic features: further expansion of the phenotype. *Eur J Pediatr*. 2000;159:745-9.
38. Larralde M, Happle R. Cutis tricolor parvimaclata: a distinct neurocutaneous syndrome? *Dermatology*. 2005;211:149-51.
39. Happle R. Paradominant inheritance : a possible explanation for Becker's pigmented hairy nevus. *Eur J Dermatol* 1992;2:39-40. (Artículo no se encuentra, en este año y número??)
40. Jonkman MF, Scheffer H, Stulp R, Pas HH, Nijenhuis M, Heeres K, et al. Revertant mosaicism in epidermolysis bullosa caused by mitotic gene conversion. *Cell*. 1997;88: 543-51.
41. Pasmooij AMG. Genotyping of unusual phenotypes in epidermolysis bullosa. Thesis, University of Groningen, The Netherlands, 28 June 2006; pp 65-89.
42. Jonkman MF, Castellanos Nuijts M, van Essen AJ. Natural repair mechanisms in correcting pathogenic mutations in inherited skin disorders. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:625-31.
43. Happle R, König A. Dominant traits may give rise to paired patches of either excessive or absent involvement. *Am J Med Genet*. 1999;84:176-7.
44. Eng AM, Brody P, Rhee HL, Bronson DM. Congenital ichthyosiform erythroderma and epidermal nevus. *Int J Dermatol*. 1991;30:284-7.
45. Bittar M, Happle R. Revertant mosaicism and retrotransposons: another explanation of "natural gene therapy". *Am J Med Genet*. 2005;137:222.