

## Actualización de las enfermedades neurodigestivocutáneas en la infancia

*Update of neurodigestive-cutaneous diseases in children*

### Autoras

- ❖ Gloria Liliana Chapues Andrade, MD.- Universidad de Nariño-  
Correo: glorialilich@gmail.com
- ❖ Carol Yineth Peñaloza Caicedo, MD.-Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales (UDCA)-  
Correo: carito.0395@gmail.com
- ❖ Lineth Florián Sarmiento, MD.- Universidad Metropolitana de Barranquilla-  
Correo: falkes10@yahoo.es
- ❖ Karen Yulieth Alvarado Ruiz, MD.- Fundación Universitaria Juan N. Corpas-  
Correo: alvaruizgk@hotmail.com
- ❖ Cindy Consuelo Romero Méndez, MD.-Universidad Surcolombiana-  
Correo: cindy9218@hotmail.com

### Resumen

**Introducción:** La piel posee un doble origen embriológico ectomesodérmico, por lo que se relaciona con todos los órganos y sistemas del organismo. Siendo lo primero que el médico tratante observa para este caso de prevalencia subyacente en la infancia por esto que la piel puede reflejar alteraciones sistémicas de todo tipo, existiendo algunos marcadores dermatológicos bien reconocidos que pueden preceder, acompañar o seguir al diagnóstico de una enfermedad sistémica. La fácil accesibilidad de la piel para toma de muestra (cultivos, biopsias) facilita el estudio a cabalidad. El integrar los hallazgos clínicos con las lesiones de la piel es una tarea difícil, que tanto dermatólogos como otros especialistas deben poner especial atención. Al estudiar el organismo humano desde el punto de vista embriológico, se esclarece su relación, siendo un gran reto especialmente para el pediatra, cirujano, neurólogo y dermatólogo su oportuna correlación clínica, diagnóstico y manejo.

**Objetivo:** Describir las características principales que permitan asociar correctamente las manifestaciones cutáneas con patologías sistémicas del aparato neurologicodigestivo.

**Método:** Se realizó una búsqueda sistemática con términos Mesh, en bases de datos PubMed, Cinicalkey, Medscape, Lilacs, The New England Journal of Medicine y Google Academics desde febrero 2019 hasta la fecha. Se encontró una amplia variedad de artículos dentro de los cuales se encuentran revisiones sistemáticas, reporte de casos, estudios retrospectivos, estudios multicéntricos y revisiones bibliográficas relacionadas con las manifestaciones dermatológicas de enfermedades sistémicas del aparato neurológico y digestivo con solución quirúrgica en la infancia, seleccionándose un total de 40 artículos.

**Palabras Clave:** Neurocutáneas, neurofibromatosis, poliposis, digestivocutaneas, enfermedades sistémicas en piel, pediátrico, infancia.

#### *Abstract*

**Introduction:** *The skin has a double ectomesodermic embryological origin, reason why it is related to all the organs and systems of the organism. Being the first thing that the treating doctor observes for this case of underlying prevalence in childhood, this is why the skin can reflect systemic alterations of all kinds, there being some well-recognized dermatological markers that can precede, accompany or follow the diagnosis of a systemic disease. The easy accessibility of the skin for sampling (cultures, biopsies) facilitates the study fully. Integrating clinical findings with skin lesions is a difficult task, which both dermatologists and other specialists must pay special attention to. By studying the human organism from the embryological point of view, its relationship is clarified, its timely clinical correlation, diagnosis and management being a great challenge especially for the pediatrician, surgeon, neurologist and dermatologist.*

**Objective:** *To describe the main characteristics that allow the cutaneous manifestations to be correctly associated with systemic pathologies of the Neurologic-digestive system.*

**Method:** *A systematic search with Mesh terms was performed in PubMed, Cinicalkey, Medscape, Lilacs, The New England Journal of Medicine and Google Academics databases from February 2019 to date. A wide variety of articles were found, including systematic reviews, case reports, retrospective studies, multicenter studies and bibliographic reviews Related to the dermatological manifestations of systemic diseases of the Neurological and digestive system with Surgical solution in childhood, selecting a total of 40 items.*

**Keywords:** *Neurocutaneous, Neurofibromatosis, polyposis, digestive cutaneous, systemic skin diseases, pediatric, childhood.*

## Introducción

Las enfermedades que afectan a la piel mantienen una estrecha relación con patologías gastrointestinales de solución quirúrgica y del Sistema Nervioso Central (SNC), las cuales son de distintas etiologías, conocidas como enfermedades neurocutáneas y digestivocutaneas, que aparecen en relación a trastornos durante el desarrollo embrionario, ya que dichos órganos son provenientes del Ectodermo (1). Son muchas las enfermedades dermatológicas que guardan estrecha relación con manifestaciones neurológicas, dentro de estas cabe mencionar principalmente: la neurofibromatosis tipo 1 NF-1, la esclerosis tuberosa, el síndrome de ataxia-telangiectasia y la incontinencia pigmenti, entre otras, todas ellas con un componente hereditario como característica principal (2).

En cuanto al área de cirugía y piel, tenemos una asociación prevalente de manifestaciones cutáneas ligadas a poliposis, síndrome de Gardner, síndrome de Peutz-Jeghers; asociadas a malabsorción, acrodermatitis enteropática, dermatitis herpetiforme, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (presencia de granulomas idénticos a los encontrados en el intestino). Son más frecuentes en la enfermedad de Crohn, eritema nodoso: dermatosis neutrofílica, lo más llamativo en que se hace incipiente levemente desde la infancia, lo cual se refleja en el bajo diagnóstico de los mismos. Por tal razón, durante este artículo esclarecemos y puntualizaremos de las patologías nombradas, las de mayor prevalencia en la infancia (2,3).

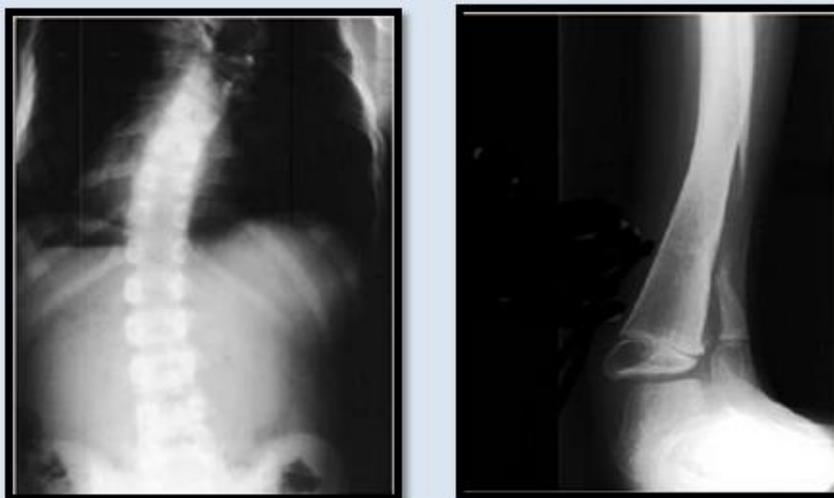
## Enfermedades neurocutaneas previstas en la infancia

### Neurofibromatosis tipo I (Enfermedad de von Recklinghausen)

Enfermedad genética que se transmite de forma autosómica dominante y afecta a 1 de cada 3.000/RN. Existe gran diversidad de manifestaciones cutáneas y extracutáneas. En la piel produce mancha café con leche (presentes desde el nacimiento), pseudoefélides axilares y/o inguinales (signo de Crowe) y neurofibromas (que aparecen al final de la infancia). A nivel del SNC se desarrollan tumores (glioma óptico, astrocitomas y schwannomas), que pueden degenerar en el 5-10% de los casos. Son típicos los nódulos de Lish del iris presentes en más del 90% de los pacientes mayores de seis años. Existen también lesiones óseas características como la displasia ala del esfenoides o el

adelgazamiento de la cortical de los huesos largos, con o sin pseudoartrosis. El pronóstico es altamente variable. Alrededor del 20% de los pacientes desarrolla complicaciones durante la infancia (neurofibromas plexiformes, pseudoartrosis y escoliosis) y cerca del 15% tienen tumores viscerales o endocrinos. El 6% desarrolla lesiones malignas incluyendo tumores SNC que requieren un enfoque multidisciplinario, cuidadosa historia familiar, examen completo de piel y ojos y exámenes radiológicos de huesos largos (4).

**Figuras 1 y 2.** Imágenes radiológicas de las incidencias patológicas en la NF1, Cifoescoliosis. Curvatura de miembros inferiores.



**Fuente:** Tomada con fines académicos de Vol. 7; 2019 de la Asociación Colombiana de Radiología.

Para el diagnóstico se requiere la presencia de 2 o más de los siguientes hallazgos: seis o más manchas “café con leche” de 5 milímetros de diámetro en prepúberes y más de 15 milímetros de diámetro en post púberes, dos o más neurofibromas o un neuroma plexiforme; pseudo efélides axilares y/o inguinales (signo de Crowe) (1); glioma óptico, dos o más nódulos de Lisch del iris presente en más del 90% de los pacientes mayores de seis años (1), lesiones óseas y un pariente en primer grado con diagnóstico de NF1(5).

Las manifestaciones dermatológicas de la NF1 pueden ser de tres tipos: las máculas hiperocrómicas o “mancha café con leche” presentes en el 99% de los pacientes. Son máculas pigmentadas, planas, en ocasiones mal definidas y con bordes irregulares. Estas máculas tienen hiperpigmentación de la membrana basal del epitelio dérmico secundario a un número de aumento de los melanocitos. Con fines diagnósticos se acepta en criterio de Crowe que exige la existencia de 6 o más manchas mayores de 15 mm de diámetro. Aun

cuando las manchas están presentes usualmente desde el nacimiento, pueden tardan en aparecer y van a aumentando de tamaño, como en número, desde la primera década pudiendo llegar hasta 15 cm de diámetro. La cara es el sitio menos comprometido. Estas placas hiperpigmentadas tan solo causan un problema estético (5,6).

**Figuras 3, 4 y 5.** Manifestaciones dermatológicas de la NF1, Manchas café con leche, placas en relieve hiperpigmentadas por Neurofibroma y signo de Crowe.



**Fuente:** Tomada con fines académicos de Vol. 6.2019. de la Asociación Colombiana de Dermatología

Una segunda manifestación son las pecas o efélides de hasta 3 mm y que se presentan en la axila, la región inguinal u otras zonas intertriginosas. Un tercer tipo de lesión hiperpigmentada más oscura que la típica mancha café con leche es aquella asociada al neurofibroma plexiforme que se extiende hacia la línea media y cuyos bordes son coincidentes. Este tipo de lesión frecuentemente se asocia a tumores medulares (6,7).

**Figuras 6, 7 y 8:** Manifestaciones organosistémicas de la NF1, nódulos de Lisch del iris , neurofibromas plexiformes del párpado superior y proptosis leve por glioma del nervio óptico.

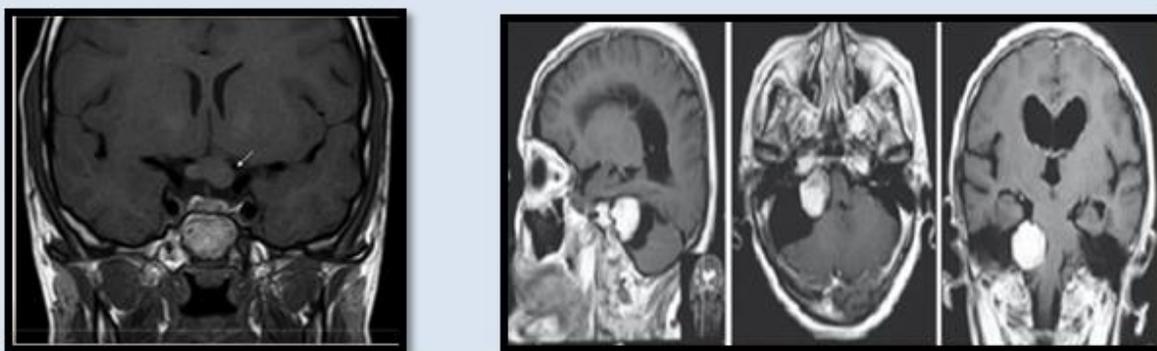


**Fuente:** Tomada con fines académicos de Vol. 6;2019.de la Asociación Colombiana de Dermatología.

Otra asociación importante de esta patología es con el cancer. Los tumores malignos son, probablemente, la complicación más temida de la NF1. La ruta de señalización mediada por las MAP-quinasas ERK1 y 2 desempeña un papel esencial en el control de la proliferación, diferenciación y supervivencia celular en condiciones fisiológicas, por lo que los fallos acaecidos en la regulación de dicha ruta contribuyen significativamente a la transformación celular y están incuestionablemente involucrados en la progresión tumoral (8).

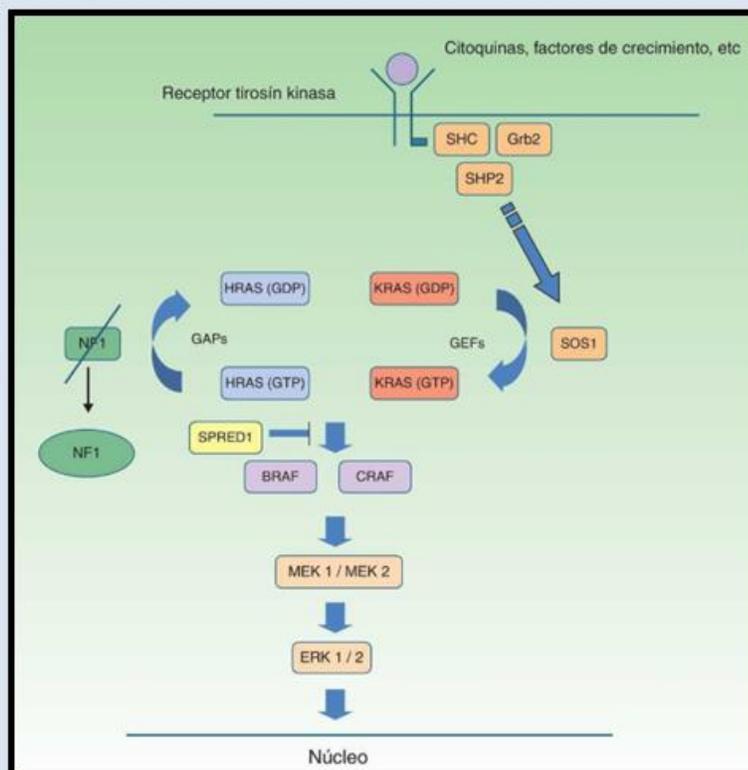
En orden decreciente, las neoplasias más frecuentes en la NF1 son los gliomas del nervio óptico (GVO) (15-20%), el tumor maligno de la vaina nerviosa periférica (TMVNP) (8-13%), los tumores estromales gastrointestinales (4-25%) y los feocromocitomas (0,1-5%)<sup>35</sup>. Además, sufren una probabilidad de 7 a 5 veces mayor que la población general de sufrir leucemia, tumores cerebrales y cáncer de mama. Por último, aunque no está clara la relación de la NF1 y el melanoma, recientes hallazgos involucran a la neurofibromina en la génesis de dicho tumor. Por motivos de espacio solo comentaremos los tumores de estirpe neural y la relación entre la neurofibromina y el melanoma (9).

**Figuras 9 y 10.** Imágenes Radiológicas tumorales de la NF1, Glioma de vía óptica. RM coronal ponderada en T1. Se observa un engrosamiento circunferencial del hemiquiasma izquierdo (flecha), compatible con glioma de vía óptica. Resonancia Magnética compatible con neurinoma acustico y quiste aracnoideo , cortes axiales y sagitales de fosa posterior con masa extraxial de contornos bien definidos con baja señal en T1 e hiperseñal en T2 con importante efecto de masa que comprime el bulbo raquídeo y angulo pontocerebeloso.



**Fuente:** Tomado con fines academicos de la Revista de la Asociación Colombiana de Radiología. Vol. 7;2019.

**Figura 11.** Asociación Molecular con la NF1, ruta metabólica RAS MAPK. Tras la estimulación de los receptores celulares se activan proteínas intracelulares (SHC, GRB2 y SHP2), que reclutan el SOS1 intracitoplásmico, activando las proteínas RAS. La activación de las proteínas RAS se acompaña de la activación de RAF (BRAF, RAF1), MEK1A1/MEK1A2 y, por último, ERK1/ERK2, que son los últimos efectores de la vía RAS/MAPK y responsables del mantenimiento del ciclo de vida celular.



**Fuente:** Tomada con fines académicos de Vol. 6;2020. de la Asociación Colombiana de Dermatología.

**Esclerosis tuberosa (Enfermedad de Bourneville):** Síndrome neurocutáneo con herencia autosómica dominante con alto índice de mutaciones espontáneas. Se estima una incidencia de 1/10.000 RN. Generalmente el síndrome se manifiesta antes de los 5 años de vida, pero puede permanecer latente hasta la adolescencia (10). Existe una gran variedad de manifestaciones cutáneas y extracutáneas, dentro de las principales características clínicas dermatológicas: angiofibromas faciales (70-80%), placa fibrosa de la frente (20-40%), máculas hipomelanóticas lanceoladas (90-100%), placa de Zappa (40-50%), fibromas periungueales o tumores de Koenen (~ 80%), manchas café con leche. La afectación neurológica consiste en déficit mental, epilepsia,

calcificaciones del SNC (hamatomas calcificados) y gliomas de la retina y del nervio óptico. También se observan quistes y angioliomas renales y rabiomas cardíacos. Requiere enfoque multidisciplinario, examen neurológico, examen oftalmológico, EEG (si hay convulsiones), ECG, Ecocardiografía (si hay síntomas cardíacos), Ecografía renal, TC craneal, TC tórax (si hay síntomas pulmonares). Importante es el consejo genético a los padres (11).

En 1880, Bourneville le dio un nombre descriptivo “esclerosis tuberosa de las circunvoluciones cerebrales”, debido a los cambios patológicos que halló en el cerebro de una niña epiléptica de 15 años, con retraso mental (8). Se cree que el gen responsable se localiza en el brazo distal del cromosoma 9 (3), el Complejo Esclerosis Tuberosa es causado por defectos o mutaciones en dos genes, TSC1 y TSC2. Esta enfermedad se caracteriza por la aparición de tumores, por lo general hamartomas multisistémicos, en múltiples órganos diana. Los niños afectados pueden tener epilepsia, retraso mental, autismo, trastorno del aprendizaje o problemas de conducta (12). Los lactantes pueden tener convulsiones llamadas espasmos del lactante.

Los criterios diagnósticos se pueden dividir en primarios y secundarios, los criterios primarios son las tuberosidades corticales y los hamartomas subependimarios, los hamartomas retinianos múltiples y las lesiones cutáneas características. Con respecto a los criterios secundarios, se requiere que cumpla dos o más de las siguientes características en pacientes con dos criterios primarios: espasmos infantiles, manchas en “hoja de fresno”, hamartomas retinianos únicos, lesión cortical o subependimario calcificada, tumor renal múltiple, rabiomas cardíacos (12).

**Figuras 12, 13 y 14.** Manifestaciones de mayor prevalencia Organosistémica de la Enfermedad de Bourneville, Angiofibromas faciales, placa fibrosa de la frente, máculas hipomelanóticas lanceolada.



**Fuente:** Tomada con fines académicos de Vol. 6 .2020.de la Asociación Colombiana de Dermatología.

**Síndrome de Sturge-Weber:** pertenece a una Asociación de nevus flameus o mancha “en vino de Oporto” facial, unilateral, en el territorio de la rama oftálmica del trigémino. Se asocia a angiomas leptomenígeos ipsilaterales que dan lugar a calcificaciones craneales responsables de convulsiones, hemiparesia, hemianopsia, con angiomatosis de la coroides y glaucoma. La mayoría de los casos son esporádicos.

Cuando el nevus flameus se sitúa por debajo de la cisura palpebral, la afectación craneal es rara. La lesión es una malformación vascular que consiste en un número excesivo de capilares dilatados, bien delimitados a la dermis. Con los años la mancha en vino de Oporto aumenta la dilatación de las paredes de los vasos y aparecen dilataciones exofíticas similares a moras hacia la mitad de la etapa adulta. Puede haber hipertrofia gingival (13).

**Figuras 15, 16 y 17.** Síndrome de Sturge-Weber, nevus flameus, mancha en vino de Oporto, TAC cerebral contrastado con angiomas leptomenígeos ipsilaterales que dan lugar a calcificaciones craneales.



**Fuente:** Tomada con fines académicos de Vol. 6.2020. de la Asociación Colombiana de Dermatología.

Nuevas técnicas láser han mejorado el resultado estético del tratamiento. El láser de colorante pulsado es una alternativa específica para las lesiones vasculares. Puede lograrse un aclarado superior al 75% aunque es frecuente la recidiva con el paso del tiempo. Es importante la evaluación neurológica para evitar el daño cerebral (13).

**Ataxia telangiectasia (Síndrome de Mmelouise Bahr):** Trastorno autosómico recesivo causado por ataxia cerebelosa progresiva, telangiectasias oculares y cutáneas y una inmunodeficiencia variable. La inmunodeficiencia predispone al paciente a infecciones pulmonares recurrentes y de los senos

paranasales, así como un aumento de neoplasia. Se considera una enfermedad radiosensible y tiene una incidencia de 1/40.000 nacimientos. Clínicamente hay coreoatetosis, nistagmus (14). Las telangiectasias aparecen entre los 2 y 8 años como vasos en forma de alambre en la conjuntiva bulbar y después en las zonas expuestas del pabellón auricular, cuello y pliegues flexores de las extremidades.

Son frecuentes las alteraciones endocrinas asociadas. El 10% de los pacientes puede desarrollar antes de los 15 años algún cáncer, principalmente enfermedades linfoproliferativas. El tratamiento se limita a las infecciones, detección precoz del cáncer y consejo genético. En muchas ocasiones es devastador por el compromiso teleangectásico bulbar, retraso del crecimiento, inmunodeficiencia, enfermedad pulmonar crónica e inestabilidad cromosómica. Los granulomas cutáneos son un fenómeno conocido en A-T, pero la manifestación extradérmica de granulomas en hueso y sinovia no se ha informado hasta ahora (14).

**Figuras 18, 19 y 20.** Síndrome de Sturge-Weber, nevus flameus, telangiectasias oculares, cutáneas y RM de cerebro que muestra atrofia cerebelosa.



**Fuente:** Tomada con fines académicos de Vol. 6.2020. de la Asociación Colombiana de Dermatología y vol. 17 2019 de la ACR.

**Incontinencia Pigmenti (IP):** Síndrome neurocutáneo autosómico dominante ligado al cromosoma X, predomina en mujeres (95%), alta letalidad masculina. Presenta lesiones cutáneas que siguen las líneas de Blaschko, reflejan mosaicismo. Clínicamente se presenta en 4 etapas evolutivas que se suceden o superponen, pueden desarrollarse in útero, y no siempre ocurren todas.

- **Etapa I, inflamatoria/vesicular:** En 90% de pacientes en las primeras semanas o meses de vida. Vesículas y pústulas de distribución lineal

siguiendo las líneas de Blaschko, extremidades y tronco. No afecta cara, sí cuero cabelludo.

- **Etapa II, verrucosa:** En 70% de pacientes generalmente en los primeros meses de vida. Lesiones verrucosas y placas hiperqueratósicas de distribución lineal, habitualmente en las extremidades.
- **Etapa III, hiperpigmentada:** En 98% de pacientes durante o poco después de la etapa anterior. Lesiones color café azulado de distribución lineal o espiral en tronco, extremidades, axilas o región pectoral. Aumentan hasta los 2 años.
- **Etapa IV, hipopigmentada/atrófica:** En 14-28% de pacientes. Áreas hipopigmentadas más frecuentes en extremidades (77%). Se asocia alopecia cicatricial, agenesia de cejas y pestañas, oncodistrofia (50%). Las lesiones cutáneas desaparecen hacia la adolescencia. Dentro de las manifestaciones extracutáneas de la Incontinencia Pigmenti destacan: ausencia de pelo y glándulas sudoríparas, desarrollo asimétrico de las mamas, anomalías dentales (43%): manifestación no dermatológica más frecuente, distrofia ungueal, anomalías vasculares retinianas (30%), retraso mental, convulsiones. El diagnóstico diferencial incluye todas las enfermedades vesículo-bulosas del recién nacido. Las lesiones cutáneas no suelen requerir tratamiento. El tratamiento es sintomático. Debe realizarse una exploración oftalmológica básica a todos los lactantes, evaluación periódica del desarrollo dental y neurológico (15).

**Figuras 21, 22 y 23.** Incontinencia Pigmenti, Etapa II (Lesiones verrugosas y placas hiperqueratósicas), Lesiones Dentales Típicas, Hiperpigmentación de extremidades.



**Fuente:** Tomada con fines académicos de Vol. 6.2020. de la Asociación Colombiana de Dermatología.

**Facomatosis Vasculares:** Especialmente dos síndromes ubicados bajo esta denominación tienen alguna importancia clínica: la angiomasia retinocerebrosa o síndrome de Von Hippel-Lindau, considerado tema de tumores intracraneales y la angiomasia encéfalo trigeminal o síndrome de Sturge Weber-Dimitri. Se trata de un nevus vascular de la piel, coroides y piamadre, casi siempre unilateral que clínicamente se manifiesta por síndrome convulsivo, déficit mental y defecto de visión, no hay todavía claridad sobre una anomalía genética. El angioma facial corresponde al área de distribución de las dos primeras ramas del trigémino y raramente incluye la tercera, la lesión meníngea puede acompañarse de atrofia de hemisferio subyacente, lo que se relaciona con las crisis convulsivas, el retardo mental, la hemiparesia contralateral al nevus y la hemianopsia (15).

### **Enfermedades digestivocutáneas previstas en la infancia**

Existen distintos trastornos del aparato digestivo, algunos con necesidad quirúrgica que producen alteraciones cutáneas reconocibles como parte de su espectro clínico y que pueden ser reconocidos fácilmente por el médico tratante y el especialista en cirugía, dentro de ellas:

#### **Asociadas a hemorragias digestivas**

**Pseudoxantoma elástico:** es una enfermedad hereditaria del tejido conectivo que se caracteriza por calcificación y fragmentación progresivas de las fibras elásticas en distintos tejidos, que incluyen piel, ojos y sistema cardiovascular. La causa más frecuente de morbilidad es la disminución de agudeza visual por hemorragia macular. Presenta dos tipos de transmisión hereditaria: autosómica recesiva, la más frecuente, y autosómica dominante, más infrecuente. Estudios genéticos recientes han localizado el locus del pseudoxantoma elástico en el brazo corto del cromosoma 16p 13:1. El defecto radicaría en el gen ABCC6 (MRP6) y por tal causa se especula que el pseudoxantoma elástico no afectaría solamente las fibras elásticas sino que sería una enfermedad metabólica que afecta el ensamble del tejido conectivo. El diagnóstico del pseudoxantoma elástico se basa en los hallazgos clínicos e histológicos (16). Se realizan estudios de laboratorio y por la imagen para investigar enfermedades asociadas (p. ej., hemograma completo, TC craneoencefálica).

La prevalencia de la enfermedad se estima en 1 de cada 25.000 a 100.000 habitantes y es dos veces más frecuente en mujeres. Es una entidad de

la que habitualmente no se sospecha, por ello, el interés en presentar este caso, ya que el diagnóstico precoz ayuda a prevenir las futuras complicaciones que estos pacientes pueden desarrollar. Las lesiones cutáneas se caracterizan por la presencia de placas amarillentas, de superficie “en empedrado o piel de gallina”, en cuello, pliegues axilar e inguinal y periumbilical.

A nivel ocular se observan estrías angioides en la retina. La alteración de las fibras elásticas de los vasos de mediano calibre causa isquemia coronaria, accidentes vasculares cerebrales, hipertensión severa, además de hemorragias digestivas (17) que típicamente requieren un clivaje. Recientemente se usan anticuerpos bloqueadores de la angiogénesis como el bevacizumab para las estrías angioides.

**Figuras 24 y 25.** Manifestaciones del Pseudoxantoma elástico; Placas maculopapulosas amarillentas "piel de naranja" en cuello; Hemorragia digestiva por fragilidad capilar.



**Fuente:** Tomada con fines académicos de Vol. 8 2019 de la Asociación Colombiana de Cirugía.

**Telangiectasia hemorrágica hereditaria o síndrome de Rendu-Osler Weber:** es un trastorno autosómico dominante que se caracteriza por una displasia vascular multisistémica, produce capilares ectásicos mucocutáneos y viscerales. Suele manifestarse en la adolescencia con lesiones mucosas de la nariz y la boca, que causan epistaxis repetidas en un 90% de los pacientes. En la tercera década de la vida, las telangiectasias se extienden a cara, punta de los dedos y otras localizaciones. Las hemorragias gastrointestinales suelen comenzar entre la cuarta y sexta década de la vida, aunque se han registrado casos de hemorragias digestivas en la primera infancia. Pueden presentar fístulas arteriovenosas pulmonares. Los pacientes pueden sufrir anemia crónica e insuficiencia cardíaca (18).

**Figuras 26, 27, 28 y 29. Síndrome de Rendu-Osler Weber;** Imagen Endoscópica de Telangiectasias una de ellas se observa ulcerada; Hemorragia Gastrointestinal debido a Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (THH); telangiectasia gástrica, telangiectasia facial.



**Fuente:** Tomada con fines académicos de Vol. 8 2019 de la Asociación Colombiana de Cirugía.

### Asociadas a poliposis

**Síndrome de Gardner:** Autosómico dominante. Se caracteriza por la presencia de pólipos adenomatosos, principalmente colorrectales, que pueden malignizar. Además, existen diversos tumores benignos cutáneos como quistes epidermoides, fibromas subcutáneos, lipomas además de osteomas. Empieza a conocerse la correlación fenotipo-genotipo en la PAF, de forma que determinadas manifestaciones fenotípicas se relacionan con mutaciones en áreas concretas del gen APC. Las manifestaciones extracolónicas en la PAF (por ejemplo osteomas, quistes dermoides, etc.) se relacionan con mutaciones localizadas entre los codones 1395 y 1578 (2). Esta correlación fenotipo-genotipo tendrá una importancia vital cuando sea posible instaurar técnicas de reparación genómica dirigida (terapia génica). En la actualidad se utiliza para determinar las medidas de cribado más adecuadas para cada caso. En ocasiones no es posible identificar una mutación patogénica en el gen APC. Las principales asociaciones son:

- **Osteomas:** Los osteomas son lesiones osteogénicas benignas caracterizadas por proliferación lenta de hueso compacto o medular (19). Pueden ser centrales, periféricos o extraesqueléticos. Los osteomas centrales proceden del endostio, los periféricos del periostio y los extraesqueléticos se desarrollan en tejidos blandos, como un músculo. La lesión puede suceder en más de un hueso o con más de un osteoma

en un único hueso. En la región maxilofacial, el tipo perióstico puede aparecer tanto externamente como en los senos paranasales. Es más frecuente en los senos frontal y etmoideo que en los senos maxilares.

Estructuralmente los osteomas pueden dividirse en tres tipos, según estén compuestos por hueso compacto, por hueso medular o por una combinación de hueso compacto y medular. Clínicamente, el osteoma periférico suele ser asintomático, pero puede producir tumefacción y causar asimetría. Desde un punto de vista radiográfico, la lesión se define como una radiopacidad bien circunscrita (19).

La tomografía computarizada es la mejor técnica de imagen para el diagnóstico de un osteoma. Histológicamente, los osteomas suelen estar formados por trabéculas de hueso laminar con médula fibroadiposa. En el caso de enostosis, éstas consisten en islotes compactos de hueso laminar maduro. Si bien en la población general no son comunes los osteomas en los huesos faciales y en el cráneo, en los pacientes afectados de síndrome de Gardner sí lo son. Con frecuencia se trata de masas grandes, multilobuladas, en la región goníaca. Muchas de ellas pueden confluir con osteomas adyacentes. Algunos osteomas pueden adoptar forma de gota, que parece colgar del borde inferior del borde mandibular o del cóndilo. Los osteomas que se originan en la médula ósea remedian enostosis.

Aproximadamente el 50 % de los casos presentan tres o más osteomas en los maxilares, además de otras localizaciones. Un asiento frecuente de este tipo de exostosis es el hueso frontal. Los osteomas procedentes de hueso endocondral son raros, incluso en este síndrome. Cuando se encuentran en huesos largos, como la tibia o el fémur, adoptan más el aspecto de un engrosamiento cortical, que el de un osteoma verdadero. Es muy importante tener en cuenta que la aparición de osteomas precede las otras manifestaciones de este síndrome, incluida la poliposis intestinal. También debe recordarse que, con una incidencia del 17 %, pueden encontrarse odontomas, dientes supernumerarios y dientes impactados (20).

- **Poliposis intestinal:** La poliposis adenomatosa familiar del colon es el síndrome más frecuente entre las poliposis hereditarias (1/8000). La mayoría de los individuos tienen una historia familiar de esta patología,

pero hasta un 30 % de los pacientes pueden presentar una nueva mutación dominante (mutación "de novo") y ser el primer miembro afecto de su familia. Los pólipos suelen desarrollarse con posterioridad a los osteomas. La mayoría aparecen durante la segunda y tercera décadas de la vida. Su transformación maligna es un dato constante, que sólo depende del tiempo. En la pubertad, la tasa de malignización es del 5 %, con un incremento que alcanza el 50 % a los 30 años y el 100 % de los casos en pacientes de más de 50 años de edad. Además, el síndrome de Gardner se asocia con la presencia de pólipos en cualquier tramo del tubo digestivo, que, a su vez, pueden malignizarse (21). Se ha descrito también la presencia de tumores malignos en otras localizaciones: carcinomas en la ampolla de Vater, meduloblastomas, carcinomas de tiroides y hepatoblastomas.

La prevalencia del cáncer en pacientes con poliposis adenomatosa familiar sintomática oscila entre el 47 y el 67%. Los registros demuestran que a pesar del conocimiento de la enfermedad, el 59 % de estos pacientes fallecen por la extensión metastásica de un cáncer colorrectal. Sin embargo, cuando se estudia a familiares asintomáticos que presentan el fenotipo PAF, la prevalencia de transformación maligna se observa sólo en el 2 %. El impacto que puede tener la detección asintomática sobre la supervivencia es muy notable (21). Los pacientes detectados en etapa sintomática tienen una supervivencia a los 5 años del 40 %, en comparación con el 93 % de los individuos asintomáticos detectados mediante programas de detección. Desde el punto de vista histológico, los pólipos de este síndrome son adenomatosos y asientan sobre todo en el colon. Sin embargo, el intestino delgado, en particular el duodeno, puede afectarse en este proceso. También se observan con frecuencia pólipos gástricos (pólipos de las glándulas fúndicas), de naturaleza hamartomatosa (21). Los adenomas son tubulares, vellosos o una combinación de ambos.

Si bien los adenomas de colon, en especial los adenomas vellosos, pueden malignizar en la población general, debe tenerse presente que en los pacientes con síndrome de Gardner esto es inevitable y por lo general ocurre de forma precoz. Si no se practica una colectomía, se desarrollará un adenocarcinoma. Estos tumores pueden

secretar cantidades variables de mucina, pero el pronóstico depende más de la extensión del tumor por la pared intestinal, que de las características histológicas específicas (22).

- **Quistes epidermoides, dermoides y sebáceos:** Los quistes sebáceos se desarrollan en un 60 % de casos, aproximadamente. En promedio, el número de quistes es de 4, si bien algunos individuos desarrollan 20 o más. Los quistes se observan con mayor frecuencia en la cara, el cuero cabelludo, los brazos y las piernas. También suelen aparecer antes de la pubertad y de que se manifieste la poliposis intestinal. La estructura de su pared es análoga a la de la piel y suele contener materias organizadas, como grasa, pelos, glándulas, etc. Están delimitados por un epitelio escamoso estratificado delgado, productor de queratina (23).
- **Fibromas y fibromatosis en tejidos blandos:** Estos tumores de tejidos blandos, a menudo denominados desmoides abdominales o extraabdominales, son masas fibrosas infiltrantes, que se observan en el 15 al 30 % de los casos. Tales tumores fibrosos se observan sólo en un 5 % de los casos de PAF, por su menor penetrancia en el gen SG-PAF. Algunos de estos tumores aparecen de novo, otros después de un tratamiento quirúrgico (sobre todo cirugía abdominal) y otros después de extirpar tumores desmoides previos. Se ha observado que los tumores localizados en el área maxilofacial infiltran la musculatura masticatoria y suprahioidea (24).

Para establecer el diagnóstico, debe explorarse al paciente de forma minuciosa. Habrá que averiguar si existen quistes sebáceos y masas correspondientes a tumores fibrosos. Se recomienda la realización de radiografías de cráneo y panorámica (ortopantomografía) (25). Si se observan lesiones óseas radiopacas u osteomas, es conveniente hacer biopsia de al menos una de ellas, para confirmar su identidad. Deben solicitarse pruebas como tránsito gastrointestinal con papilla de bario y enema opaco, para estudiar el intestino distal. Cualquier hallazgo sospechoso o la detección de un síndrome de Gardner establecido exigen la práctica de una colonoscopia. Se recomienda el estudio genético del gen APC en todo individuo con sospecha de PAF o síndrome de Gardner.

El tratamiento etiológico no existe, aun siendo el sintomático el único disponible. Dado que prácticamente el 100% de los pacientes afectos de PAF pueden desarrollar un cáncer colorrectal, el diagnóstico de síndrome de Gardner suele requerir una colectomía profiláctica. En algunos casos se realizan estudios seriados con colonoscopias, para retrasar la colectomía, pero estos estudios conllevan un riesgo de dejar sin detectar una transformación maligna (26).

Si bien los osteomas no requieren ser extirpados, a menudo se eliminan, debido a su apariencia y a la interferencia que suponen a la movilidad. Dada la dirección genética del síndrome, al cabo de varios meses o años pueden aparecer nuevos osteomas. Los quistes sebáceos se extirpan a demanda del paciente. Los tumores fibrosos y las fibromatosis suelen escindirise, pero su capacidad de infiltración local exige crioterapia y extirpación en bloque, con un margen de seguridad de 1 cm (27).

**Figuras 30, 31, 32 y 33.** Síndrome de Gardner; quiste epidermoides, fibromas planos, poliposis intestinal, Rx con osteoma.

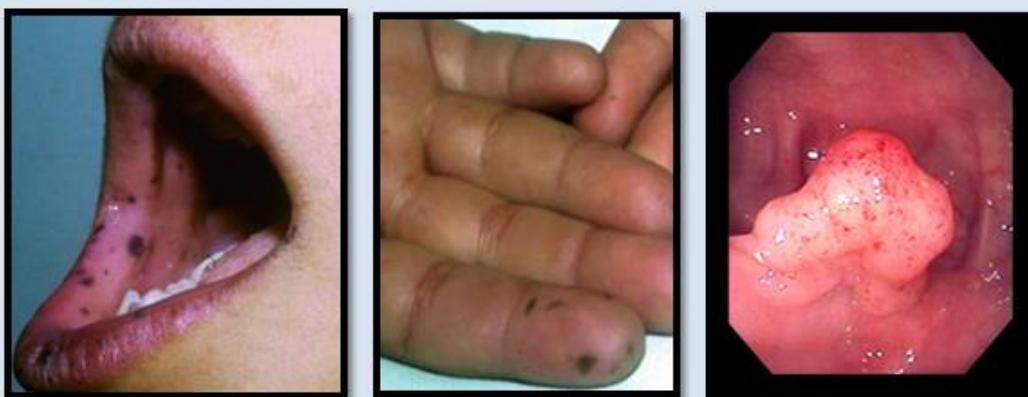


**Fuente:** Tomada con fines académicos de Vol. 8 2019 de la Asociación Colombiana de Cirugía.

**Síndrome de Peutz-Jeghers:** Autosómico dominante. Los pólipos se localizan a nivel gastrointestinal, son hamartomatosos por malformación del tejido conjuntivo, poseen rara degeneración neoplásica, dando con más frecuencia problemas mecánicos (torsión, sangrado, oclusión). Las lesiones mucocutáneas son máculas pigmentadas lentiginosas, marrones o azuladas, en labios, mucosa oral y punta de dedos. Tener el síndrome de Peutz-Jeghers aumenta el riesgo de que la persona desarrolle los siguientes tipos de cáncer gástrico, de mama, de útero, de pulmón, de ovarios y de testículos (28).

El cólico abdominal recurrente, causado por la intususcepción transitoria de los pólipos es el síntoma más frecuente, pudiendo llegar con el crecimiento progresivo de éstos a una obstrucción intestinal aguda. La hemorragia puede ser otro síntoma, pero menos frecuente. Aunque en un inicio, los hamartomas en el SPJ, fueron considerados sin potencial maligno, han sido comunicado casos de tumores malignos del aparato gastrointestinal en pacientes con este síndrome (29).

**Figuras 34, 35, 36 y 37.** Síndrome de Peutz-Jeghers; máculas pigmentadas lentiginosas en boca y dedos; pólipo de colon.



**Fuente:** Tomada con fines académicos de Vol. 8 2019 de la Asociación Colombiana de Cirugía.

A nivel intestinal cuando su diagnóstico no es oportuno termina en dilatación del lumen y engrosamiento de paredes de asas intestinales, especialmente del yeyuno, sugerente de obstrucción intestinal con múltiples adenopatías palpables en su interior, es frecuente en casos avanzados y complicados encontrar en la exploración una obstrucción yeyuno proximal con masas tumorales de aproximadamente 3,5 cm de diámetro y separadas entre sí por aproximadamente 8 cm. Se presentan tumoraciones similares en colon transverso y en el colon descendente (30).

**Tabla 1.** Tamizaje de laboratorio Recomendado en pacientes y familiares con síndrome de Peutz-Jeghers.

Paciente conocido	Familiar asintomático
Hemograma y sangre oculta anual. Tránsito intestinal anual, desde los 10 años. Endoscopia digestiva alta, año por medio, desde los 10 años. Colonoscopia cada 3 años desde los 25 años. Examen de mamas desde los 25 años y mamografía desde los 35 años. Ecografía abdominal y pélvica anual desde los 25 años. Papanicolau año por medio.	Hemograma anual. Tránsito intestinal a los 12, 18 y 24 años.

**Fuente:** Tomada con fines académicos de Vol. 3 2020 de la Asociación Colombiana de Cirugía.

### Asociadas a malabsorción

**Acrodermatitis enteropática:** enfermedad caracterizada por malabsorción de zinc. Se transmite de forma autosómica recesiva. Se han descrito formas adquiridas en pacientes que reciben nutrición parenteral total con deficiencia de zinc, alcohólicos, desnutrición crónica. Las manifestaciones cutáneas son polimorfas, observándose vesículo-ampollas, pústulas, eccemas acrales, periorales y perirrectales. En cara y pliegues flexores se observan placas eritematosas descamativas. Hay alopecia y onicodistrofia (33). El paciente presenta diarrea, irritabilidad y alteración de la curva de crecimiento. Los síntomas comienzan entre el primer mes y los 18 meses, tras el cambio de la leche materna a la leche de vaca, debido a la ausencia del factor transportador de zinc. La medición de la concentración plasmática de zinc permite hacer el diagnóstico. Su tratamiento está relacionado con la suplementación del mismo y corrección de la anemia (32).

**Figuras 38, 39 y 40.** Acrodermatitis enteropática; eccemas acrales prioriales y perirrectales; onicodistrofia.



**Fuente:** Tomada con fines académicos de Vol. 4 2020 de la Asociación Colombiana de Dermatología.

**Dermatitis herpetiforme:** es una manifestación cutánea de la enfermedad celíaca. Se producen pápulas y vesículas eritematosas agrupadas en las superficies extensoras de antebrazos, codos, rodillas, glúteos o solo prurito (33). El estudio histológico demuestra una ampolla a nivel de la membrana basal, con neutrófilos intrapapilares y la inmunofluorescencia detecta el depósito de IgA granular en las prolongaciones papilares de la dermis. Más del 85% de los pacientes muestra inflamación intestinal en la biopsia yeyunal. Los signos y síntomas concomitantes de malabsorción son proporcionales a la gravedad de la enteropatía por gluten (34).

### **Asociadas a enfermedad inflamatoria intestinal (EII)**

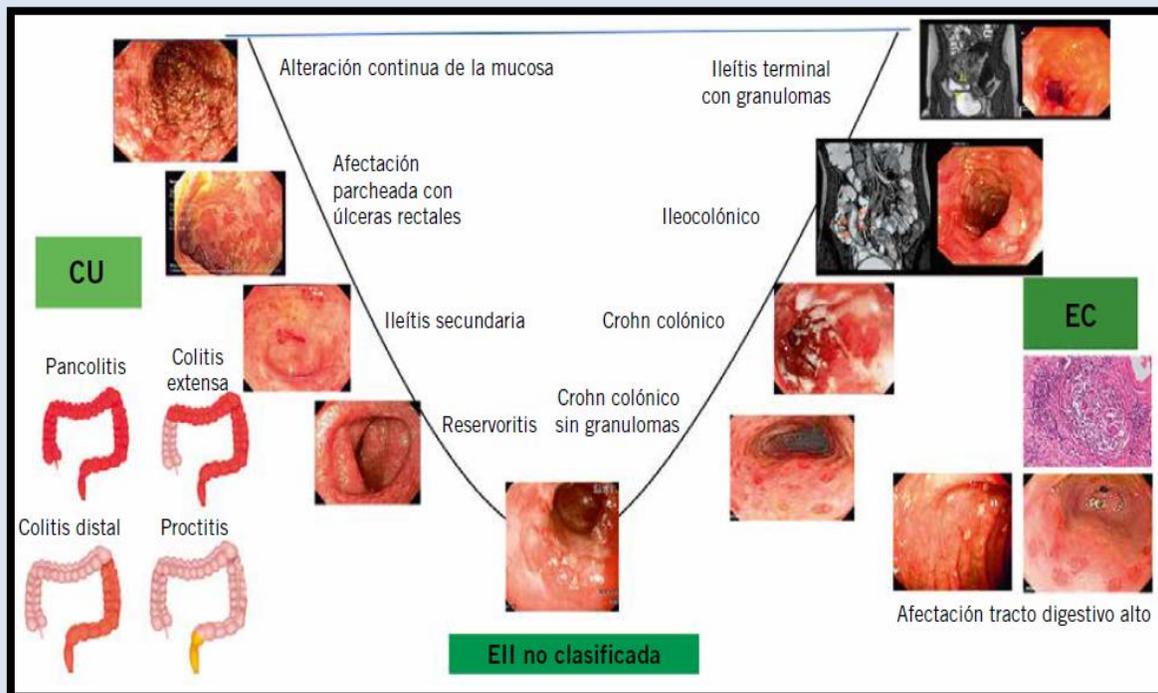
**Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa:** sus manifestaciones específicas se caracterizan histopatológicamente por la presencia de granulomas idénticos a los encontrados en el intestino. Son más frecuentes en la enfermedad de Crohn. Pueden encontrarse en áreas periorificiales (Crohn oral y perianal), alrededor de las fístulas o a distancia (Crohn “metastásico”). En cuanto a las manifestaciones inespecíficas o reactivas, tenemos exacerbación de la enfermedad digestiva, aftas orales de tipo úlceras superficiales de la mucosa oral, recubiertas por una membrana de fibrina central, de color blanco-

grisáceo, y rodeadas de un halo inflamatorio. Son más frecuentes en el curso de la colitis ulcerosa. Las lesiones son idénticas a las aftas orales idiopáticas y a las aftas observadas en la enfermedad de Behçet, en cuanto al Eritema nodoso; Se caracteriza por nódulos subcutáneos eritematosos, pretibiales, dolorosos a la palpación, que histopatológicamente corresponden a una paniculitis septal (35). Esta dermatosis puede verse también asociada a infecciones, a sarcoidosis, a fármacos, al embarazo, a neoplasias o de forma idiopática.

Las dermatosis neutrofílicas son enfermedades que aparecen como reacción a diferentes estímulos (enfermedad intestinal inflamatoria crónica, enfermedad de Behçet, síndromes mieloproliferativos) y que se caracterizan por la presencia de leucocitos polimorfonucleares en la piel. El pioderma gangrenoso se da en el 15-25% de los pacientes con EII; clínicamente hay ulceraciones intensamente dolorosas, de crecimiento rápido, localizadas habitualmente en miembros inferiores, de bordes socavados de color violáceo, que a la presión dejan salir un contenido purulento. Suele asociarse a colitis ulcerosa y muy rara vez a enfermedad de Crohn.

Como otras dermatosis neutrofílicas presenta “fenómeno de patergia” (tendencia a desarrollar un cuadro de morfología similar al punccionar la piel) (36). En el caso del pioderma gangrenoso, puede verse alrededor de los orificios de colostomía, empleada como tratamiento de estos enfermos, finalmente se presenta también el síndrome de Sweet también denominado “dermatosis aguda neutrofílica y febril”, de inicio agudo, con fiebre, compromiso del estado general y leucocitosis con neutrofilia en sangre periférica. Las lesiones cutáneas son pápulas y placas eritematosas, edematosas, de aspecto vesiculoso en superficie, dolorosas, que predominan en la mitad superior del cuerpo. Puede verse también asociado a infecciones respiratorias, fármacos y neoplasias (especialmente leucemias mieloides aguda y crónica) (37).

**Figura 41.** Tipos de EII en pediatría.



**Fuente:** Tomada con fines académicos de Vol. 15 2019 de la Asociación Colombiana de Cirugía Pediátrica.

**Figuras 42, 43, 44 y 45.** Manifestación más frecuentes de EII; úlcera superficial con edema circundante de mucosa, úlcera con estenosis de lumen de íleon, enfermedad de Crohn, pioderma gangrenoso.



**Fuente:** Tomada con fines Académicos del vol. 4. 2020 de la Asociación Colombiana Cirugía.

## Conclusiones

La mayoría de enfermedades sistémicas tiene una manifestación cutánea incipiente como primer síntoma, que si es identificado y correlacionado

clínicamente de manera correcta por el médico tratante incidirá directamente en la calidad de vida futura del paciente. Por tanto, las manifestaciones cutáneas de las enfermedades sistémicas son amplias, variadas, específicas y no específicas (39). El prurito generalizado y las vasculitis cutáneas son, tal vez, las presentaciones cutáneas más comunes, y resultan un desafío para el médico. En ciertas enfermedades crónicas como las del tejido conectivo, renales o hepáticas existen hallazgos cutáneos característicos de fácil reconocimiento. Es fundamental que todo médico clínico o de atención primaria conozca estas patologías cutáneas porque el reconocerlas le podrá permitir hacer un diagnóstico precoz de la enfermedad de base del paciente (38,39,40).

### **Responsabilidades morales, éticas y bioéticas**

**Protección de personas y animales:** Las autoras declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación del centro hospitalario. En todo momento, se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así como la integridad de los pacientes

**Confidencialidad de datos:** Las autoras declaramos que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Las autoras declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

**Financiación:** No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica.

**Potencial conflicto de interés(es):** Las autoras manifiestan que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.



## Referencias

1. Su Y, Swift M. Mortality rates among carriers of ataxia-telangiectasia mutant alleles. *Ann Intern Med* 2020;133:770-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.039> | Medline
2. Swift M, Morrell D, Cromartie E, Chamberlin AR, Skolnick MH, Bishop DT. The incidence and gene frequency of ataxia-telangiectasia in the United States. *Am J Hum Genet* 1986;39:573-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.039> | Medline
3. Sandoval C, Schantz S, Posey D, Swift M. Parotid and thyroid gland cancers in patients with ataxia-telangiectasia. *Pediatr Hematol Oncol* 2020;18:485-90.
4. Swift M, Morrell D, Massey RB, Chase CL. Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 1991;325:1831-6. <http://dx.doi.org/10.1111/pde.12525> | Medline.2020.
5. M. Marque, A. Roubertie, A. Jaussent, M. Carneiro, L. Meunier, B. Guillot, et al. Nevus anemicus in neurofibromatosis type 1: A potential new diagnostic criterion. *J Am Acad Dermatol*, 69 (2020), pp. 768-775 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.039> | .Google scholar.
6. F. Ferrari, A. Masurel, L. Olivier-Faivre, P. Vabres. Juvenile xanthogranuloma and nevus anemicus in the diagnosis of neurofibromatosis type 1. *JAMA Dermatol*, 150 (2020), pp. 42-46. <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.6434> | Medline.
7. A. Hernandez-Martin, F.J. Garcia-Martinez, A. Duat, I. Lopez-Martin, L. Noguera-Morel, A. Torrelo. Nevus anemicus: A distinctive cutaneous finding in neurofibromatosis type 1. *Pediatr Dermatol*, 32 (2020), pp. 342-347 <http://dx.doi.org/10.1111/pde.12525> | Medline
8. A. Hernandez-Martin, E. Baselga, B.A. Drolet, N.B. Esterly. Juvenile xanthogranuloma. *J Am Acad Dermatol*, 36 (1997), pp. 355-367.
9. S.M. Huson, P.S. Harper, D.A. Von Compston. Recklinghausen neurofibromatosis. A clinical and population study in south-east Wales. *Brain*, 111 (2020), pp. 1355-1381 Medline
10. A. Zvulunov. Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis, and juvenile chronic myelogenous leukemia. *Arch Dermatol*, 132 (2020), pp. 712-713 Medline.

11. S. Cambiaghi, L. Restano, R. Caputo. Juvenile xanthogranuloma associated with neurofibromatosis 1: 14 patients without evidence of hematologic malignancies. *Pediatr Dermatol*, 21 (2020), pp. 97-101. <http://dx.doi.org/10.1111/j.0736-8046.2020.21201.x> | Embase.
12. W.H. Burgdorf, B.J.X.G. Zelger. JXG, NF1, and JMML: Alphabet soup or a clinical issue. *Pediatr Dermatol*, 21 (2019), pp. 174-176 <http://dx.doi.org/10.1111/j.0736-8046.2019.21219.x> | Medline.
13. D.H. Gutmann, J.G. Gurney, K.M. Shannon. Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis 1, and juvenile chronic myeloid leukemia. *Arch Dermatol*, 132 (2019), pp. 1390-1391.
14. M. Benessahraoui, F. Aubin, F. Paratte, E. Plouvier, P. Humbert. Leucémie myéломonoocytaire juvénile, xanthomes et neurofibromatose de type 1. *Arch Pediatr*, 10 (2019), pp. 891-894.
15. M. Raygada, D.C. Arthur, A.S. Wayne, O.M. Rennert, J.A. Toretsky, C.A. Stratakis. Juvenile xanthogranuloma in a child with previously unsuspected neurofibromatosis type 1 and juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*, 54 (2019), pp. 173-175 <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.22297> | Medline.
16. S.R. Jans, E. Schomerus, A. Bygum. Neurofibromatosis type 1 diagnosed in a child based on multiple juvenile xanthogranulomas and juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatr Dermatol*, 32 (2019), pp. e29-e32. <http://dx.doi.org/10.1111/pde.12478> | Medline
17. R. Klaber. Morbus recklinghausen with glomoid tumours. *Proc R Soc Med*, 31 (1938), pp. 347 .Medline.
18. H. Brems, C. Park, O. Maertens, A. Pemov, L. Messiaen, M. Upadhyaya, et al. Glomus tumors in neurofibromatosis type 1: Genetic, functional, and clinical evidence of a novel association. *Cancer Res*, 69 (2019), pp. 7393-7401 <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-1752> | Medline.
19. M.G. Kumar, R.J. Emmett, S.J. Bayliss, D.H. Gutmann. Glomus tumors in individuals with neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol*, 71 (2019), pp. 44-48 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2019.01.913> | Medline.
20. B. Harrison, A.M. Moore, R. Calfee, D.M. Sammer. The association between glomus tumors and neurofibromatosis. *J Hand Surg Am*, 38 (2019), pp. 1571-1574 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhsa.2019.05.025> | Medline.

21. K. Khosrotehrani, S. Bastuji-Garin, V.M. Riccardi, P. Birch, J.M. Friedman, P. Wolkenstein. Subcutaneous neurofibromas are associated with mortality in neurofibromatosis 1: A cohort study of 703 patients. *Am J Med Genet A*, 132A (2019), pp. 49-53 <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.30394> | Medline.
22. Y. Yoshida, K. Adachi, O. Yamamoto. Local mast cell histamine and plasma histamine levels in neurofibromatosis type 1. *Acta Derm Venereol*, 90 (2019), pp. 637-639 <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-0938> | Medline.
23. R.S. Darken, R. Bogitch, J. Leonard, A. Perry, R.C. McKinstry, D.H. Gutmann, et al. Brainstem glioma presenting as pruritus in children with neurofibromatosis-1. *J Pediatr Hematol Oncol*, 31 (2019), pp. 972-976 <http://dx.doi.org/10.1097/MPH.0b013e3181b8701f> | EMBASE.
24. R.E. Johnson, N.D. Kanigsberg, C.L. Jimenez. Localized pruritus: A presenting symptom of a spinal cord tumor in a child with features of neurofibromatosis. *J Am Acad Dermatol*, 43 (2019), pp. 958-961 | Medline.
25. J. Allouche, N. Bellon, M. Saidani, L. Stanchina-Chatrousse, Y. Masson, A. Patwardhan, et al. In vitro modeling of hyperpigmentation associated to neurofibromatosis type 1 using melanocytes derived from human embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112 (2019), pp. 9034-9039 <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1501032112> | Medline.
26. G. Tadani, D. Milani, F. Menni, L. Pezzani, C. Sabatini, S. Esposito. Is it time to change the neurofibromatosis 1 diagnostic criteria. *Eur J Intern Med*, 25 (2019), pp. 506-510 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2019.04.004> | Medline
27. M. Ruggieri, S.M. Huson. The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatoses. *Neurology*, 56 (2019), pp. 1433-1443. | Medline
28. R. Listernick, A.J. Mancini, J. Charrow. Segmental neurofibromatosis in childhood. *Am J Med Genet A*, 121A (2019), pp. 132-135 <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.20183> | Medline.
29. M.T. Garcia-Romero, P. Parkin, I. Lara-Corrales. Mosaic neurofibromatosis type 1: A systematic review. *Pediatr Dermatol*, 33 (2019), pp. 9-17 <http://dx.doi.org/10.1111/pde.12673> | Medline.
30. A.C. Hirbe, D.H. Gutmann. Neurofibromatosis type 1: A multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol*, 13 (2018), pp. 834-843 [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70063-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70063-8) | Medline.

31. Laube S, Moss C. Pseudoxanthoma elasticum. *Arch Dis Child*. 20018;90(7):754-6.
32. McDonald J, Bayrak-Toydemir P, Pyeritz RE. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: An overview of diagnosis, management, and pathogenesis. *Genet Med*. 2011. 41.
33. Burt RW. Gastric fundic gland polyps. *Gastroenterology*. 2018; 125:1462–9. . Garrean S, Hering J, Saied A, Jani J, Espat NJ. Gastric adenocarcinoma arising from fundic gland polyps in a patient with familial adenomatous polyposis syndrome. *Am Surg*. 2018;74:79–83.
34. Kopacova M, Tacheci I, Rejchrt S, Bures J. Peutz-Jeghers syndrome: diagnostic and therapeutic approach. *World J Gastroenterol*. 2018 21;15(43):5397-408.
35. Kharfi M, El Fékih N, Aounallah-Skhiri H, et al. Acrodermatitis enteropathica: a review of 29 Tunisian cases. *Int J Dermatol*. 2018;49(9):1038-44.
36. Maverakis E, Lynch PJ, Fazel N. Acrodermatitis enteropathica. *Dermatol Online J*. 2018 13;13(3):11.
37. Caproni M, Antiga E, Melani L, Fabbri P; Italian Group for Cutaneous Immunopathology. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;23(6):633-8.
38. Hawryluk EB, Izikson L, English JC 3rd. Non-infectious granulomatous diseases of the skin and their associated systemic diseases: an evidencebased update to important clinical questions. *Am J Clin Dermatol*. 2018;11(3):171-81.
39. T. Wiesner, M. Kiuru, S.N. Scott, M. Arcila, A.C. Halpern, T. Hollmann, et al. NF1 mutations are common in desmoplastic melanoma. *Am J Surg Pathol*, 39 (2016), pp. 1357-1362 <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0000000000000451> | PUBMED.
40. C.C. Stucky, K.N. Johnson, R.J. Gray, B.A. Pockaj, I.T. Ocal, P.S. Rose, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST): The Mayo Clinic experience. *Ann Surg Oncol*, 19 (2016), pp. 878-885 <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-011-1978-7> | PUBMED.