

Genodermatosis hiperpigmentadas

Hyperpigmented genodermatosis

Yamirka Ramírez Hidalgo¹ <https://orcid.org/0000-0002-0766-6345>

Yordania Velázquez Ávila^{2*} <https://orcid.org/0000-0002-2846-3432>

Maritza Morales Solís² <https://orcid.org/0000-0002-8793-9357>

¹Hospital General Docente “Dr. Ernesto Guevara de la Serna”. Las Tunas, Cuba.

²Hospital Pediátrico Provincial Docente “Mártires de Las Tunas”. Las Tunas, Cuba.

*Autor para la correspondência: yodaniava@ltu.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Las genodermatosis son consideradas enfermedades raras, por ser poco frecuentes y afectar un número reducido de individuos. El poco conocimiento sobre ellas en el campo de las ciencias médicas y los pobres recursos terapéuticos disponibles dificulta su diagnóstico, con una alta morbilidad. En Las Tunas representan 22,22 % de las enfermedades genéticas. Entre ellas se pueden citar presentando alteraciones de la pigmentación con hiperpigmentación: incontinencia pigmenti, síndrome de LEOPARD, mastocitosis, la neurofibromatosis, síndrome de Noonan, y con hiper e hipopigmentación están las didimosis.

Objetivo: Compilar información actualizada acerca de las características y criterios diagnósticos de las enfermedades genéticas nombradas que faciliten su estudio y seguimiento de los pacientes.

Métodos: Revisión de la literatura disponible en SciELO, PubMed Central, Medline Plus, Clinical key, Orphanet y OMIM. Los descriptores utilizados fueron: genética médica, enfermedades dermatológicas genéticas. Durante el proceso de revisión se consultaron 7 libros y 16 artículos publicados en los últimos 5 años.

Análisis y síntesis de la información: Se revisó la clasificación de las genodermatosis hiperpigmentarias, y de estas las características clínicas, el tipo de herencia, el gen afectado, los criterios diagnósticos y estudios complementarios.

Conclusiones: Conocer las características y criterios diagnósticos de las enfermedades genéticas presentadas permite diagnosticarlas, diferenciarlas entre ellas y favorecer el seguimiento de los pacientes afectados.

Palabras clave: genodermatosis; incontinencia pigmenti; síndrome de leopard; mastocitosis; neurofibromatosis; síndrome de Noonan; didimosis.

ABSTRACT

Introduction: Genodermatoses are considered rare diseases, as they are rare and affect a small number of individuals. The poor knowledge about them in the field of medical sciences and the poor therapeutic resources available hinder their diagnosis, with high morbidity. In Las Tunas they represent 22.22% of genetic diseases. Among them, can be cited presenting pigmentation alterations with hyperpigmentation: incontinentia pigmenti, LEOPARD syndrome, mastocytosis, neurofibromatosis, Noonan syndrome, and with hyper and hypopigmentation are the didymosis.

Objective: To compile updated information about the characteristics and diagnostic criteria of the genetic diseases named to facilitate their study and follow-up of patients.

Methods: Literature review available in SciELO, PubMed Central, Medline Plus, Clinical key, Orphanet and OMIM. The descriptors used were: medical genetics, genetic dermatological diseases. During the review process, 7 books and 16 articles published in the last 5 years were consulted.

Analysis and synthesis of information: The classification of hyperpigmentary genodermatoses was reviewed, and of these the clinical characteristics, the type of inheritance, the affected gene, the diagnostic criteria and complementary studies.

Conclusions: Knowing the characteristics and diagnostic criteria of the genetic diseases presented allows to diagnose them, differentiate them between them and favor the follow-up of the affected patients.

Keywords: genodermatosis; incontinentia pigmenti; leopard syndrome; mastocytosis; neurofibromatosis; Noonan syndrome; didymosis.

Recibido: 11/07/2022

Aceptado: 30/07/2022

Introducción

La genética médica en el mundo ubica sus primeros pasos entre 1865, fecha en que *Mendel* publicó su trabajo.⁽¹⁾ En 1953 aparece el modelo molecular del ADN (ácido desoxirribonucleico) propuesto por *Watson* y *Crick*.⁽²⁾

Las enfermedades genéticas que afectan la piel y sus anexos representan del 15-20 % de los casos dada la frecuencia de expresión de las mismas.⁽³⁾ La Organización mundial de la salud (OMS) reconoce a Cuba como un país que incorporó los servicios de genética médica en los tres niveles de atención del sistema nacional de salud.⁽⁴⁾ En Las Tunas las genodermatosis representan 22,22 %.⁽⁵⁾ Las más frecuentemente diagnosticadas dentro de los trastornos de la pigmentación fueron las mastocitosis, con 11,66 % y las neurofibromatosis, con 8,33 %.^(5,6)

Debido a la importancia de conocer estas enfermedades, se decidió realizar este trabajo con el objetivo de compilar información actualizada acerca de las características y criterios diagnósticos de enfermedades genéticas que faciliten su estudio y el seguimiento de los pacientes.

Métodos

Se realizó la revisión de la literatura disponible en SciELO, PubMed Central, Medline Plus, Clinicalkey, Orphanet y OMIM. Los descriptores utilizados fueron genética médica, enfermedades dermatológicas genéticas. Durante el proceso de revisión, se consultaron 87 bibliografías entre libros y artículos publicados en las bases de datos, de los cuales 22 fueron citados dentro de las referencias bibliográficas, de ellos 7 libros y 16 artículos publicados en los últimos 5 años, con 78,26 % de actualización.

Análisis y síntesis de la información

Las genodermatosis son enfermedades de origen genético cuya expresión fenotípica en la piel constituye su manifestación clínica principal o diagnóstica. Constituyen un grupo de afecciones heterogéneas^(7,8) que tienen en común, mecanismos vinculados con los genes (Cuadro 1).

Cuadro 1 – Genodermatosis y principales características genéticas

Desorden	Herencia	Locus del gen
Incontinencia pigmenti	XD	Xq28
Lentiginosis familiar generalizada	AD	4q21.1–q22.3
Síndrome de LEOPARD	AD	12q22–qter
	AD	12q24
	AD	3p25
	AD	7q34
Mastocitosis	AD	4q12
Neurofibromatosis tipo I	AD	17q11.2
Síndrome de Watson; neurofibromatosis– síndrome de Noonan	AD	17q11.2
Neurofibromatosis tipo II	AD	22q12.2
Neurofibromatosis tipo VIII	AD	12q13
	AD	14q13
Síndrome de Noonan	AD	15q22.31
	AD	12p12.1
	AD	12q22
	AD	12q24.3
	AD	7q34
	AD	3p25
	AD	2p22–p21
	AD	1p13.2
AD	1p15.2	
	AD	1q22

Incontinencia pigmenti (ORPHA 308300)

También conocida como síndrome de Bloch-Sulzberger, es un complejo síndrome multisistémico en el cual las lesiones cutáneas se asocian con defectos en ojos, sistema musculoesquelético y sistema nervioso central. La incontinencia pigmenti se clasifica en 2 tipos, una forma familiar y una esporádica.^(9,10) Tiene un patrón de herencia dominante ligado al cromosoma X (Fig.1).



Fig. 1 – Incontinencia pigmenti.

En 1906 *Garrod* describió el primer caso, en 1926 *Bloch* reportó un caso y propuso los posibles mecanismos para los cambios pigmentarios característicos. El nombre de incontinencia pigmenti surgió en este mismo período y *Sulzberger*, años más tarde, informa un caso con muchos detalles, citado por *William* y otros.⁽⁹⁾

Criterios diagnósticos

Criterio mayor

Las lesiones cutáneas siguen un patrón blaschkoide y pasan por cuatro fases: la primera se inicia durante la vida intrauterina y perdura hasta dos semanas después del nacimiento. Se caracteriza por brotes de pápulas eritematosas y vesículas de disposición lineal y localización acral. La segunda fase se extiende desde las dos semanas de vida hasta los pocos meses y se caracteriza por la aparición de pápulas verrucosas, desarrolladas sobre las lesiones vesiculosas previas. La tercera fase se produce entre el primer y cuarto mes de la vida y en ella aparecen unas máculas hiperpigmentadas lineales de color gris pizarra, que siguen las líneas de Blaschko, localizadas principalmente en el tronco y las extremidades y pueden aparecer tanto en las zonas afectadas

como en las respetadas por la erupción inicial. La cuarta fase perdura durante varios años, se caracteriza por desaparición lenta de las máculas hiperpigmentadas y la aparición en su lugar de máculas hipopigmentadas con cierto grado de atrofia. Esas lesiones no se broncean, ni en ellas se produce sudoración. Además, existe aplasia cutis congénita (25 %) y cambios ungueales.

Criterios menores

Presentan alteraciones del sistema nervioso central (25 %): retardo mental, retardo en el desarrollo motor, paraplejia; alteraciones oculares (30 %); alteraciones dentales (50 %): dentición retardada, falta de dientes (colmillos superiores y premolares); alopecia; uñas anormales; alteraciones retinianas típicas; pelo lanoso; antecedentes de múltiples abortos; alteraciones esqueléticas.

Se diagnostica con el criterio mayor y uno o más menores.^(10,11)

La biopsia de piel demuestra una dermatitis con vesículas subcórneas, con abundantes eosinófilos. El estado verrugoso se caracteriza por una hiperqueratosis y una inflamación crónica en la dermis. En la etapa pigmentaria la melanina se encuentra libre en la dermis, o englobada en los macrófagos dérmicos, con ausencia o disminución de la melanina en las células basales de la epidermis (esta característica es la que da el término de incontinencia pigmentí).⁽¹⁰⁾

Síndrome LEOPARD (OMIM 151100, ORPHA 500)

Es un trastorno genético multisistémico poco frecuente caracterizado por lentigos, miocardiopatía hipertrófica, talla baja, malformación torácica y rasgos faciales dismórficos. Se transmite en forma autosómica dominante, alta penetrancia y expresividad variable.^(12,13)

Koller y otros, en su artículo “Síndrome de LEOPARD a propósito de la mancha café negro” exponen que la enfermedad se describe por primera vez en 1936 por *Zeisler* y *Becker*; y en 1969 *Gorlin* y otros, propusieron el acrónimo que resume las principales manifestaciones clínicas que dan nombre al síndrome:

- L: Lentiginosis
- E: Electrocardiograma (ECG) alterado
- O: Hipertelorismo Ocular
- P: Estenosis Pulmonar

- A: Anomalías genitourinarias
- R: Retraso del crecimiento
- D: *Deafness* (sordera neurosensorial) (Fig.2).



Fig. 2. Síndrome de LEOPARD.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones dermatológicas constituyen el primer signo visible de esta genodermatosis. Los lentigos son los elementos característicos. Están presentes desde el nacimiento o aparecen durante la niñez y son muy numerosos en la etapa adulta. Se localizan en piel y mucosas y afectan áreas expuestas y no expuestas, incluidas palmas y plantas.

En general respetan labios y mucosa oral. Consisten en máculas hiperpigmentadas, cuya coloración varía del pardo al pardo-negrusco, de 2-5 mm. de diámetro, de contornos netos, en ocasiones irregulares por coincidir con la desembocadura de los *ostium* foliculares. También pueden presentar máculas de varios centímetros de diámetro, generalmente congénitas, de coloración negruzca denominadas “manchas café negro” ya que tienen cierta similitud con las “manchas café con leche” pero de coloración más oscura.

Otras manifestaciones cutáneo-mucosas observadas son: pigmentación periorbitaria, hiperpigmentación de la línea media subumbilical, pliegue simiano bilateral, onicopatías, máculas hipopigmentadas, hiperelasticidad cutánea y esteatocistomas múltiples.

Presentan cambios electrocardiográficos, fundamentalmente bloqueo y hemibloqueo de rama y desviación del eje hacia la izquierda. Entre los defectos estructurales se destacan la estenosis pulmonar (40 %), estenosis mitral, estenosis valvular subaórtica, fibrosis endomiocárdica. También pueden presentar miocardiopatía hipertrófica obstructiva, signo infrecuente que constituye la principal causa de muerte del síndrome.

Dentro de las manifestaciones esqueléticas, *Pectum excavatum* y *carinatum* son las más frecuentes; se puede apreciar también, prognatismo mandibular, escoliosis, hiperlaxitud articular y escápula alata.

Entre las manifestaciones genitourinarias destaca la criptorquidea bilateral, hipospadias e hipoplasia genital. Las pacientes afectadas pueden presentar pubertad tardía y ovarios hipoplásicos. Las anomalías renales son infrecuentes, entre ellas, el riñón en herradura.

La sordera constituye el signo menos frecuente, es de carácter neurosensorial y en la mayoría de los casos se diagnostica al nacimiento o durante la primera infancia. Otros hallazgos vinculables al síndrome son retraso mental leve, electroencefalograma alterado e hipotonía muscular.

Generalmente presentan baja talla final con peso y talla normales al nacer.

El hipertelorismo ocular constituye el elemento hallado en 100 % de los casos, además pueden presentar fisuras o ptosis palpebral, narinas grandes e implantación baja de las orejas

El diagnóstico de la entidad es clínico: se basa en la presencia de lentiginosis y dos manifestaciones clínicas presentes en el acrónimo. En ausencia de lentiginosis puede diagnosticarse si presenta tres características del síndrome y un familiar en primer grado con diagnóstico de este síndrome de LEOPARD.^(12,13)

Mastocitosis (OMIM 154800)

Comprende un espectro de enfermedades caracterizadas por un cúmulo de mastocitos en la piel que se traducen en la aparición de máculas hiperpigmentadas, con o sin afectación de otros órganos o sistemas. Al examen dermatológico el signo patognomónico es el signo de Darier, que consiste en la formación de una roncha si se frota la lesión macular.^(14,15) (Fig.3).



Fig. 3 - Mastocitoma solitario.

Las diferentes formas clínicas se clasifican según La Organización Mundial de la Salud (OMS) en:

1. Mastocitosis cutáneas
 - Mastocitomas cutáneo solitario
 - Mastocitosis máculo-papulosas (urticaria pigmentosa)
 - Mastocitosis cutánea difusa
2. Mastocitosis sistémicas
 - Mastocitosis indolentes
 - Mastocitosis agresivas asociadas a otra hematopatía monoclonal
 - Leucemia mastocitaria
 - Sarcoma mastocitario
 - Mastocitoma extracutáneo.^(14,15)

Un mastocitoma solitario puede ocurrir en la niñez con una tendencia a la involución espontáneo. La urticaria pigmentosa es esporádica, caracterizada por macules, pápulas, o nódulos, raramente asociado con la enfermedad sistémica y típicamente aclara en la pubertad; en contraste, la urticaria pigmentosa del adulto persiste y puede asociarse con mastocitosis sistémica, sobre todo con afectación de la médula del hueso.^(14,15)

La neurofibromatosis (OMIM 162200)

Se define como un trastorno neurocutáneo, de origen genético, caracterizado fundamentalmente por alteraciones melánicas de la piel y la presencia de tumores, como resultado de la afectación del tejido nervioso periférico, por lo que muy pocas estructuras quedan exentas de manifestaciones clínicas. (Cuadro 2),

La enfermedad se describió desde los inicios del siglo XIII y fue *von Recklinghausen* en 1882, quien introdujo el término “neurofibroma”, detalló las lesiones de piel y precisó el carácter hereditario de la enfermedad de ahí que sea conocida como enfermedad de *von Recklinghausen*, citado por *Arenas* y otros.⁽¹⁶⁾

Cuadro 2 - Clasificación de las neurofibromatosis (clasificación de *Ricciardi*, 1982)

Tipo	Variante	Rasgos clínicos característicos	Rasgos genéticos
I	Formación clásica o enfermedad de <i>von Recklinghausen</i>	Presencia de 6 o más manchas café con leche, nódulos de Lisch, múltiples neurofibromas. Pecas axilares.	Gen localizado cerca del centrómero del cromosoma 17.
II	Forma acústica	Neurinoma acústico bilateral. Pocas manchas café con leche. Menos neurofibromas cutáneos, tumores células Schwann de los nervios craneales o las raíces de los nervios, meningiomas, gliomas, cataratas subcapsular, ausencia de nódulos de Lisch,	Gen mapeado en cromosoma 22.
III	Forma mixta	Manchas café con leche que son pálidas, pocas en número y grandes. Neurofibromas cutáneos especialmente en las palmas. Múltiples tumores en el cerebro (neuromas acústicos, meningiomas, espinal/paraespinal neurofibromas) de comienzo temprano con curso rápido. Ausencia de gliomas ópticos y nódulos de Lisch.	Hasta el momento todos los casos son esporádicos.
IV	Forma variante	Presencia de manchas café con leche diseminadas, ausencia de neurofibromas o neurofibromas difusos, sin deformidades	-
V	Forma segmentaria	No familiar. Diferenciación característica de las manchas café con leche o pecas axilares son ipsilaterales en áreas restringidas del cuerpo. Los neurofibromas no cruzan la línea media.	Surge por una mutación somática postzigótica y generalmente no es heredable
VI	Síndrome de las manchas café con leche	Solo manchas café con leche. Rasgos no específicos, <i>pectus excavatum</i> en algunos casos. Ausencia de neurofibromas y nódulos de Lisch.	Debe darse en dos generaciones para poder ser diagnosticada
VII	Inicio tardío	Inicio después de los 20 años de edad. Neurofibromas no claros hasta el final de la tercera década o más tarde. Ausencia de manchas café con leche y nódulos de Lisch.	Todos los casos son esporádicos.

VIII	No especificada o independiente	Neurofibromatosis sin características de ninguna otra categoría. Neurofibromas se limitan al tracto gastrointestinal.	El gen podría posiblemente estar unido a uno de los puntos de ruptura en las bandas de los cromosomas 12q13 y 14q13.
IX	Neurofibromatosis tipo Noonan	Combinación de rasgos de a neurofibromatosis y síndrome de Noonan.	La mayoría de los casos son esporádicos hasta la fecha. Casos de familias en ocasiones.

Los criterios diagnósticos de la neurofibromatosis tipo 1 (2 o más criterios) son:

1. Seis o más manchas café con leche de 5 mm en pacientes prepuberales y mayores de 15 mm en pospúberes.
2. Dos o más neurofibromas o un neurofibroma plexiforme.
3. Signo de Crowe (efélides axilares).
4. Glioma del nervio óptico.
5. Dos o más nódulos de Lish.
6. Lesiones óseas típicas (displasia de las alas esfenoidales o adelgazamiento cortical de huesos largos con o sin pseudoartrosis).
7. Antecedentes de neurofibromatosis tipo I en padres o hermanos.^(16,17)

Los criterios del 4 al 6 requieren de exámenes especializados para su diagnóstico como la tomografía o resonancia magnética nuclear (RMN), la visualización de los hamartomas retinianos a través de la lámpara de hendidura y la radiografía del lugar de la lesión, respectivamente. El resto de los criterios son clínicos.⁽¹⁶⁾

Los criterios diagnósticos de la neurofibromatosis tipo 2 son:

1. Masas nerviosas bilaterales en el octavo nervio que se detectan con tomografía o RMN.
2. Un pariente en primer grado con NF2 y también:
 - a. Masa nerviosa unilateral en el octavo nervio.

- b. Dos de los siguientes: neurofibroma, meningioma, glioma, schwannoma, opacidad lenticular subcapsular posterior juvenil.^(16,18)

Se debe cumplir una de estas posibilidades.

Se muestran neurofibromas y manchas café con leche en la neurofibromatosis tipo I (Figs. 4 y 5).



Fig. 4 - Neurofibromas en paciente con neurofibromatosis tipo I.



Fig. 5 - Manchas café con leche de paciente con neurofibromatosis tipo I.

Síndrome de Noonan (ORPHA 648, OMIM 163950)

El Síndrome de Noonan fue descrito por *Noonan y Ehmkeenen* en 1963. La incidencia se ha estimado en 1 de 1000 y 1 de 2500 nacimientos vivos. Se hereda en forma autosómica dominante y tiene una expresividad muy variable.^(19,20,21)

Clínicamente, se caracteriza por: hipoprecimiento de inicio posnatal precoz, fenotipo facial característico, defectos cardíacos (especialmente, estenosis pulmonar), un variable déficit cognitivo, *cubitus valgus*, deformidades torácicas y vertebrales, retardo mental, leves alteraciones hematológicas, retraso puberal y criptorquidia en varones, queratosis folicular predominantemente en superficie extensora y región facial, queratosis pilar atrófica facial, que puede conducir a la desaparición de las cejas, manchas café con leche y lentigos.^(19,20,21)

La facie con cara triangular, frente amplia; hipertelorismo, fisuras palpebrales antimongoloides, implantación baja de la línea posterior del cabello, orejas rotadas de implantación baja y rotación hacia atrás con hélix grueso; anomalías oculares dadas por ptosis palpebral, hendiduras palpebrales antimongoloides, epicanthus, estrabismo, proptosis, miopía y nistagmus; anomalías en el cuello que es corto o palmeado; maloclusión dentaria y micrognatia.^(19,20,21)

Se muestran las características del síndrome de Noonan (Cuadro 3).

Cuadro 3 – Características y criterios del síndrome de Noonan

Crterios mayores	Crterios menores	Crterios diagnósticos
Típica	Sugerente	Facies
Estenosis valvular pulmonar, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva o EKG típico	Otros defectos cardíacos	Cardíacos
< Percentil 3	< Percentil 10	Talla
<i>Pectus carinatum/excavatum</i>	Tórax ancho	Pared del tórax
Familiar de primer grado con diagnóstico establecido de síndrome de Noonan	Pariente de primer grado con diagnóstico sugerente de síndrome de Noonan	Historia familiar
Presencia de las 3 anomalías	Presencia de alguna de las 3 anomalías	Otros: Retraso mental Criptorquidia Displasia linfática

Se establece el diagnóstico de síndrome de Noonan cuando:

- Facies típica + 1 criterio mayor
- Facies típica + 2 criterios menores
- Facies sugerente + 2 criterios mayores
- Facies sugerente + 3 criterios menores.^(19,21)

Manchas gemelas o didimosis

La presencia concurrente, en una misma región, de dos áreas de tejido mutante, diferentes entre sí y del tejido normal circundante, es un fenómeno conocido como “manchas gemelas” o didimosis. Pueden deberse a mutaciones que suceden en el mismo alelo (didimosis alélica) o en distintos alelos (didimosis no alélica), son dos manchas diferentes que coexisten en el mismo individuo. Ejemplo de ello es la asociación de un nevo anémico con un nevo pigmentario y verrugoso.⁽²²⁾

Conclusiones

Se realizó una revisión bibliográfica en la cual se pudo apreciar que son múltiples las genodermatosis que cursan con trastornos de hiperpigmentación. Por tratarse de enfermedades en las que existe una alteración genética en que la expresividad varía de un individuo a otro, es necesario agrupar sus características y reunir sus criterios diagnósticos. Se presentaron además las didimosis, que por sus características pueden coexistir en ellas alteraciones hiperpigmentarias asociadas a hipopigmentación. Conocer qué las caracteriza, cómo diferenciarlas entre ellas y cómo realizar el diagnóstico favorecerá una mejor atención y educación de los pacientes para evitar complicaciones y mejorar su calidad de vida.

Referencias bibliográficas

1. Pyertz Reed E. Fundamentos de genética humana y genómica. En: Diagnóstico clínico y tratamiento. Pyertz Reed E, editor. Barcelona: Elsevier; 2017. p. 125-38.

2. Lantigua Cruz A. Introducción a la genética médica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2011. p. 1-61.
3. Velázquez Ávila Y, Morales Solís M. Enfermedades genéticas de la piel. Rev Electrón. "Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta". 2015 [acceso 23/11/2017];40(11). Disponible en: <http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/363>
4. Roblejo Balbuena H, Teruel Marcheco B. Genetics and genomics medicine in Cuba. Molecular genetics and genomic medicine around the world. New York: Ed. Wiley Periodicals Inc.; 2017. [acceso 15/12/2018]:196-201. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28546990>
5. Carcasés Carcasés E, Orive Rodríguez NM, Romero Portelles LC, Silva González GK. Enfermedades genéticas más frecuentes en pacientes atendidos en consulta de genética clínica. Rev Electrón. "Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta". 2015 [acceso 23/11/2017];40 (3). Disponible en: <http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/84>
6. Velázquez Ávila Y, Tamayo Mariño K, Morales Solís M, González Saker AG, García López R. Alteraciones genéticas cutáneas diagnosticadas en la infancia, Las Tunas 2010-2012. Rev Electrón "Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta". 2014 [acceso 23/11/2017];39(4). Disponible en: <http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/>
7. Morice Picard F. Genética en dermatología. Dermatología. Barcelona: Elsevier Masson SAS; 2017 [acceso 15/12/2018];51:1-3. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1761-2896\(17\)84295-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1761-2896(17)84295-3)
8. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Genetic Basis of Cutaneous Diseases. Dermatology. 4th ed. New York: Elsevier; 2018 [acceso 15/12/2018]:799-991. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es#!/content/book/3-s2.0-B9780702062759000556>
9. William J, Berger Timothy, Dirk Elston. Genodermatoses and Congenital Anomalies. Clinical dermatology. Andrews' Diseases of the Skin. 13th Ed. New York: Elsevier; 2019 [acceso 15/12/2018]:547-86. Disponible en: <https://www.eu.elsevierhealth.com/andrews-diseases-of-the-skin>
10. Velázquez Ávila Y, Morales Solís M, Torres Reyes JE. Líneas de Blaschko, patrón expresado en algunas enfermedades dermatológicas. Rev Electrón. "Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta". 2018 [acceso 15/12/2018];43(2). Disponible en: <http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1237>

11. Ocaña Jaramillo S, Del Boz J, Vera Casaño A. Incontinencia pigmenti. Estudio descriptivo de la experiencia en dos centros hospitalarios. *An Pediatr.* 2020;92(1):3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.04.004>
12. Rodríguez Moreno E, Rodríguez López LA, Gavilanes Hernández R, Milord Fernández Y, Ercia Arenal JM, Cuéllar Gallardo A, *et al.* Muerte súbita en paciente con síndrome LEOPARD. *CorSalud.* 2015 [acceso 15/12/2018];7(4):314-17. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/download/79/158>
13. Martin Koller V, Della Giovanna P, Otero M, García S, Cabrera Hugo N. Síndrome de LEOPARD a propósito de la mancha café negro. *Arch Argen. Dermatol.* 2009 [acceso 23/11/2017];59:53-57. Disponible en: <http://www.archivosdermato.org.ar/Uploads/59,%2053-57,%202009%20%28c%29.pdf>
14. Azaña JM, Torrelo A, Matito A. Actualización en mastocitosis. Parte 2: categorías, pronóstico y tratamiento. *Actas dermosifilográficas*, 2016 [acceso 23/11/2017];107(1):15-22. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001731015004081?via%3Dihub>
15. Ustáriz García CR. Las mastocitosis. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2011 [acceso 01/08/2020];24(2):196-211. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v27n2/hih04211.pdf>
16. Arenas Guzmán R. Neurofibromatosis. Atlas dermatología. Diagnóstico y tratamiento. 6ta ed. México. Mc. Graw Hill; 2017 [acceso 01/08/2020]:289-92. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1538§ionid=102305123&jumpsectionID=102305146>
17. De la Paz Peña S, Rojas Barly L, Remond Vázquez RH. Neurofibromatosis tipo I y síndrome de Klippel-Trenaunay. *Rev Electrón. "Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta"*. 2016 [acceso 23/09/2019];41(10). Disponible en: <http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/854>
18. Plana-Pla A, Bielsa Marsol L, Carrato Moñino C. Manifestaciones cutáneas de la neurofibromatosis tipo 2: interés diagnóstico y pronóstico. *Actas Dermo-sifilográficas*. 2017 [acceso 03/10/2019];108 (7):630-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2016.12.007>
19. Carcavilla A, Suárez-Ortega L, Rodríguez Sánchez A, Gonzalez-Casado I, Ramón-Krauel M, Labarta JJ, *et al.* Síndrome de Noonan: actualización genética, clínica y de opciones terapéuticas. *An Pediatr.* 2020;93(1):61.e1-61.e14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.008>

20. Rosas Hernández M, Rivas Rodríguez E, Silva Silva R. Síndrome de Noonan. Presentación de un caso. Medisur. 2015 [acceso 23/09/2019];13(2). Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/2806>
21. Azuola Herrera S, Vargas Mojica SR, París Azuola R. Síndrome de Noonan. Revisión bibliográfica y reporte de un caso clínico. Rev Científica Odontol. 2015 [acceso 23/09/2019];11(2):24-33. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/3242/324243574004.pdf>
22. Rodríguez Bandera AI, Feito Rodríguez M, Vorlinka K, De Lucas Laguna R. Líneas de Blaschko y otros mosaicismos cutáneos. 2013[acceso 15/12/2018];28(8):457-68. Disponible en: www.elsevier.es/piel

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.