

## Mesa Redonda

### Manifestaciones cutáneas de enfermedades sistémicas

M.T. BORDEL GÓMEZ

*Servicio de Dermatología. Complejo Asistencial de Zamora.*

#### INTRODUCCIÓN

La piel es el órgano más grande del cuerpo humano que posee un doble origen embriológico, por ello se relaciona con todos los órganos y sistemas del organismo. Por un lado está la epidermis que es un tejido epitelial derivado del ectodermo de superficie y por otro la dermis, capa más profunda compuesta por tejido conectivo denso que procede del mesodermo. Esta capa posee una rica y variada actividad metabólica, así como una abundante vascularización, es por ello que la piel puede convertirse en reflejo de numerosas alteraciones sistémicas que están sucediendo en el interior del organismo, hasta el punto de existir auténticos marcadores dermatológicos perfectamente bien reconocidos, y que pueden preceder o acompañar al diagnóstico de una enfermedad sistémica. El conocimiento de estas manifestaciones cutáneas, que en muchas ocasiones son la única expresión clínica de una enfermedad asintomática, nos ayuda a realizar un diagnóstico precoz.

#### MANIFESTACIONES CUTÁNEAS ASOCIADAS A ENFERMEDADES DEL SISTEMA DIGESTIVO

##### Asociadas con pólipos intestinales

###### *Síndrome de Peutz-Jeghers*

Se trata de una poliposis de baja incidencia caracterizada por la combinación de lesiones pigmentadas mucocutáneas y pólipos hamartomatosos del tracto gastrointestinal de carácter hereditario<sup>(1)</sup>. El 75% de los casos se presenta con un patrón hereditario familiar con carácter autosómico dominante, mientras que el

25% restante son casos esporádicos y se asocian con mutaciones en el gen *STK 11* localizado en el cromosoma 19.

Desde el punto de vista clínico las manifestaciones cutáneas son máculas melanóticas de tonalidad marrón oscuro o azuladas, de 1-5 mm de diámetro, bien definidas localizadas alrededor de los orificios naturales (boca, ojos, nariz y ano), siendo el compromiso oral el más frecuente de todos (94%), seguido de la afectación palmo-plantar (66%). Estas lesiones carecen de riesgo de transformación maligna y tienden a disminuir con la edad. Los pólipos gastrointestinales, presentes desde edades tempranas producen una sintomatología precoz, siendo el dolor abdominal, la hemorragia digestiva y la dispepsia los más frecuentes, y se localizan principalmente en el intestino delgado (96%), seguido del colon, estómago y recto<sup>(2)</sup>.

El diagnóstico de esta entidad se hace en base a la presencia de pólipos hamartomatosos y al menos dos de las siguientes características clínicas: depósitos labiales de melanina, historia familiar de dicho síndrome o pólipos en el intestino delgado. La importancia clínica de un diagnóstico precoz radica en el elevado riesgo de padecer neoplasias gastrointestinales y en otros órganos<sup>(3,4)</sup>.

###### *Síndrome de Gardner*

Se trata de una infrecuente variante fenotípica de poliposis adenomatosa familiar, que se caracteriza por el desarrollo de múltiples pólipos adenomatosos de colon y recto junto a la presencia de quistes epidérmicos con diferenciación pilomatricial, tumores de partes blandas, osteomas e hipertrofia congénita del epitelio pigmentado de la retina. El gen responsable se localiza en el cromosoma 5 y la enfermedad se transmite de forma autosómica dominante con una expresividad variable<sup>(5)</sup>. Los quistes

*Correspondencia:* Dra. M<sup>a</sup> Teresa Bordel Gómez. Servicio de Dermatología. Complejo Asistencial de Zamora. Av. de Requejo, 35. 49022 Zamora.

*Correo electrónico:* maitebordel@aedv.es

© 2018 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

de inclusión están presentes en la infancia en el 60% de los pacientes, son múltiples y se localizan en cara, cuero cabelludo y en tronco. Los pólipos se desarrollan entre la 2<sup>a</sup>-4<sup>a</sup> década, aunque pueden aparecer en edades más tempranas y generalmente son asintomáticos. Son pólipos adenomatosos, con alto poder de malignización (40%) y se localizan principalmente en el intestino grueso<sup>(6)</sup>. Un 50% de los afectados tienen múltiples osteomas de pequeño tamaño en el maxilar, que originan los primeros síntomas. La presencia de múltiples quistes epidérmicos nos debe orientar a realizar una minuciosa historia clínica a estos pacientes, con especial interés en los antecedentes familiares y en la búsqueda de otros tumores dérmicos. El tratamiento es sintomático y solo la colectomía total es el único tratamiento preventivo del cáncer de colon en estos pacientes<sup>(7)</sup>.

### Asociadas a hemorragias digestivas

#### *Pseudoxantoma elástico*

Es un trastorno genético muy poco frecuente, de herencia autosómico recesiva condicionado por alteraciones en el *gen ABCC6* del cromosoma 16, caracterizado por la mineralización progresiva de las fibras elásticas en la dermis reticular con la consiguiente fragmentación de las mismas, que afecta principalmente a la piel, retina y vasos sanguíneos<sup>(8,9)</sup>.

Las lesiones cutáneas son el primer signo de la enfermedad, aparecen en la 2<sup>a</sup> década de la vida y se caracterizan por pápulas o placas amarillentas de pequeño diámetro, que dan un aspecto de empedrado o de "piel de gallina" localizadas en la nuca, a ambos lados del cuello y en zonas de flexión produciendo una piel laxa y redundante<sup>(10)</sup>. Las manifestaciones oftalmológicas son las más graves, pues pueden conducir a la ceguera, y son las llamadas estrías angioides de la retina, no patognomónicas de la enfermedad y que se manifiestan como líneas de diferentes colores que irradian desde el área peripapilar. Las manifestaciones vasculares suelen ser más tardías, condicionadas por la calcificación de la capa elástica de la íntima que provoca graves complicaciones como isquemia coronaria, accidentes cerebrovasculares, claudicación intermitente e hipertensión arterial severa, además de hemorragias digestivas o urinarias por fragilidad de los vasos de la submucosa.

El manejo de las manifestaciones cutáneas en estos pacientes es el de mantener una actitud expectante ante síntomas que no amenazan la vida, si bien el papel de la terapia antioxidante no está bien definido aún. Mayor importancia tiene la detección de la neovascularización coroidea, síntoma más crítico de la enfermedad con inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular como el bevacizumab y la reducción de los factores de riesgo cardiovascular a través de la mejora en el estilo de vida<sup>(11)</sup>.

#### *Telangiectasia Hemorrágica hereditaria o enfermedad de Rendu-Osler-Weber*

Es una enfermedad genética con herencia autosómica dominante, con penetrancia variable, caracterizada por una displasia

vascular multisistémica, que conlleva fragilidad de la pared vascular y da lugar a telangiectasias mucocutáneas, malformaciones arteriovenosas y aneurismas en órganos sistémicos. Hasta el momento se han identificado tres genes implicados: mutación del *gen ENG* en el cromosoma 9, mutación del *gen ACVRL1* en el cromosoma 12 y mutación del *gen MADH4* en el cromosoma 18<sup>(12)</sup>.

Desde el punto de vista clínico el síntoma más frecuente y más temprano es la epistaxis, que aparece en edades muy tempranas antes de los 10 años, es recurrente y en general importante, pues conlleva a la aparición de anemia ferropénica grave. Posteriormente, en la 2<sup>a</sup> década de la vida aparecen las telangiectasias mucocutáneas, que son pápulas rojizas que blanquean con la vitropresión y que se localizan fundamentalmente en labios, palma de manos, lecho ungueal, paladar y lengua y afectan al 75% de los pacientes. Otras alteraciones sistémicas son las malformaciones arteriovenosas pulmonares (25-30%), hemorragia digestiva (13-33%), afectación hepática en el 84% de los pacientes, en forma de telangiectasias o masas vasculares confluentes generalmente asintomáticas y malformaciones arteriovenosas del SNC (10-20%), su localización condiciona el pronóstico de estos pacientes, en la edad pediátrica las más frecuentes son las fístulas piales de alto flujo que tienen un alto riesgo de sangrado.

No existe un tratamiento definitivo, pero se persigue de forma multidisciplinar atenuar los síntomas, mejorar la calidad de vida y prevenir las complicaciones posibles.

### Asociadas a malabsorción

#### *Acrodermatitis enteropática*

Es un trastorno hereditario de carácter autosómico recesivo, secundario a un déficit de zinc determinado por una alteración en su absorción intestinal, indispensable para el funcionamiento correcto de un gran número de enzimas. El *gen SLC394A*, ubicado en cromosoma 8, codifica la proteína transmembrana requerida para la absorción de zinc, que se expresa en el yeyuno y duodeno.

Las manifestaciones clínicas comienzan habitualmente al suspender la lactancia materna y se caracterizan por la triada de dermatitis, alopecia y diarrea. El aspecto de las lesiones cutáneas es variable, desde eritema y descamación e incluso pápulo-vesículas a placas erosionadas en zonas periorificiales o acrales. El pelo puede presentar una tonalidad rojiza y es característica la alopecia. Otras manifestaciones son la pérdida de apetito, apatía, irritabilidad, retraso del crecimiento y diarrea crónica<sup>(13)</sup>. Son frecuentes las infecciones por *Candida albicans* por la alteración de la inmunidad que causa el déficit de zinc, que contribuye también a la alta predisposición a infecciones por hongos y bacterias lo que puede desencadenar altas tasas de mortalidad<sup>(14)</sup>.

El diagnóstico consiste en cuantificar los niveles plasmáticos de zinc que están bajos. Hay casos en los que persiste la

sospecha diagnóstica pero los niveles de zinc están normales, en ellos la dosificación de fosfatasa alcalina puede ser útil, pues es un enzima dependiente del zinc que aumenta al suplementar dicho elemento. El tratamiento consiste en la suplementación con zinc oral de por vida.

#### Asociadas con enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es la inflamación crónica del tubo digestivo que comprende dos enfermedades diferentes en cuanto a sus características clínicas y en cuanto a su evolución, colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC). Puede acompañarse de manifestaciones extraintestinales en la práctica totalidad de los órganos y sistemas, siendo las manifestaciones cutáneas las más frecuentes (10-15%) después de las músculo-esqueléticas (20%)<sup>(15)</sup>.

Las manifestaciones cutáneas están relacionadas con la inflamación intestinal y su actividad discurre paralela a la de la EII respondiendo, por lo general, al tratamiento de la misma. Están presentes en el 1-8% de los pacientes en la edad pediátrica y se clasifican en:

##### *Manifestaciones cutáneas específicas*

Son aquellas lesiones cutáneas granulomatosas que aparecen en lugares remotos, o no contiguos a las lesiones intestinales en la EC y comprenden la EC perianal, la EC oral y la EC metastásica. Su aparición es independiente del curso de la EII y la presentación clínica es muy variada, con un gran polimorfismo lesional, lo que dificulta su diagnóstico.

##### *Manifestaciones cutáneas reactivas*

Estas lesiones no comparten los mismos hallazgos histológicos que la EII y son resultado de una respuesta inmune alterada a la flora patógena común presente en la piel y en el intestino. Son:

- **Eritema nodoso.** Es la manifestación cutánea más frecuente de la EII, especialmente asociada a la EC. Su prevalencia en niños oscila entre el 12,5% en la CU y el 56% en la EC. Se trata de una paniculitis septal secundaria a una reacción inmunológica de hipersensibilidad retardada frente a estímulos antigénicos y se caracteriza por la presencia de nódulos subcutáneos, eritematosos, sobreelevados, de 1-5 cm de diámetro, dolorosos localizados en superficie de extensión de extremidades inferiores. Los casos asociados a EII tienen un curso tórpido y recurrente y responden al tratamiento de la enfermedad subyacente.
- **Pioderma gangrenoso.** Segunda manifestación cutánea en frecuencia pero es la más grave y en ocasiones, es más incapacitante que la propia EII. Su prevalencia oscila entre 0,5-5%, y es más frecuente en CU. Predomina las formas clínicas ulcerativa y pustular y se localiza con mayor frecuencia en las piernas y en el área periestomal. Clínicamente son lesiones pustulosas que rápidamente se ulceran formando

úlceras penetrantes, violáceas, de bordes irregulares y de centro necrótico<sup>(16)</sup>.

- **Aftas orales.** Son frecuentes durante el curso de la enfermedad digestiva (4-20%) y son más habituales en la EC. La forma recurrente de la aftosis oral se asocia con mayor frecuencia a la CU; sin embargo, ante una lesión recalcitrante y con tendencia expansiva en la mucosa oral, debemos pensar con mayor probabilidad en la EC. En este caso, es obligatorio realizar una biopsia de la lesión para descartar una EC metastásica. Por norma general, estas lesiones ocurren durante el brote de la EII, si bien el paralelismo con este no es obligatorio y pueden preceder a las manifestaciones digestivas, por eso ante un paciente con aftas orales recidivantes, se debe verificar siempre la ausencia de diarrea y de lesiones perianales. Las lesiones aftosas más comunes son de pequeño tamaño, superficiales, dolorosas, localizadas en mucosa yugal, labial o gingival y de coloración blanquecina con un halo eritematoso y que curan sin dejar cicatriz.

##### *Manifestaciones cutáneas secundarias a desnutrición o malabsorción de vitaminas y oligoelementos*

A causa de la diarrea persistente, secundaria a la propia enfermedad y a la actividad de la EII, se desarrollan trastornos derivados de la malabsorción de oligoelementos como zinc (acrodermatitis enteropática), vitamina C (escorbuto) y K (trastornos de la coagulación, púrpura no palpable), vitamina B (estomatitis, queilitis angular, glositis), niacina (pelagra), proteínas (alteración de pelo y uñas) y ácidos grasos esenciales (sequedad cutánea y eccemas).

##### *Manifestaciones cutáneas secundarias al tratamiento.*

Son reacciones adversas mediadas por el sistema inmune al tratamiento de la EII. Pueden ocurrir con cualquier tipo de tratamiento y no están asociadas a la actividad de la enfermedad subyacente. Comprende la xerosis cutánea, eccemas, reacciones psoriasiformes, síndrome lupus-like, reacciones liquenoides por fármacos, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson o necrolisis epidérmica tóxica entre otros.

## MANIFESTACIONES CUTÁNEAS ASOCIADAS A ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO

La inspección de la piel nos brinda la posibilidad de detectar signos cutáneos relacionados con alteraciones del desarrollo del sistema nervioso central (SNC). En muchas ocasiones, estos signos son lo suficientemente característicos que nos permiten establecer el diagnóstico de entidades nosológicas específicas, principalmente síndromes genéticos con riesgo neuroevolutivo. El diagnóstico precoz de estos síndromes tiene numerosas implicaciones pronósticas que redundan en una mejor atención a estos pacientes.

### Neurofibromatosis tipo I o enfermedad de Von Recklinhausen (NF-I)

Es una enfermedad progresiva multisistémica, autosómica dominante, con penetrancia completa y de expresividad variable. El gen alterado, localizado en el cromosoma 17, codifica la proteína neurofibromina, que actúa como un supresor tumoral al inhibir la actividad de la proteína ras, la cual está implicada en el crecimiento y la proliferación celular, lo que explicaría la tendencia a la proliferación en individuos afectados de la enfermedad. Tiene una variable expresión fenotípica, desde casos leves con manifestaciones cutáneas, a una enfermedad incapacitante y potencialmente mortal. El 50% de los casos se originan por mutaciones de novo.

- Las manifestaciones cutáneas son:
  - **Manchas café con leche.** Están presentes en el 12% de la población, sin un significado patológico; siendo criterio de sospecha de NF-1 las máculas mayores de 5 mm en pacientes prepúberes y las mayores de 15 mm después de la pubertad.
  - **Eférides axilares.** Son máculas hiperpigmentadas de 2-3 mm de diámetro, generalmente en los pliegues (*signo de Crowe*). Están presentes en el 70% de los pacientes a los 7 años.
  - **Neurofibromas.** Son pápulas del color de la piel, sesiles, de consistencia blanda y que aparecen en la adolescencia. Hay que tener en cuenta la presencia de neurofibromas plexiformes, que son masas ubicadas en la vecindad de nervios periféricos.
- Las lesiones oftálmicas son:
  - **Nódulos de Lisch.** Son hamartomas melanocitarios de naturaleza idéntica a las manchas café con leche, ubicados en el iris. No comprometen el campo visual. Aparecen alrededor de los 4 años y aumentan con la edad.
  - **Glioma del nervio óptico.** Es un neurofibroma desarrollado en la vecindad del nervio óptico, que produce proptosis fija y disminución del campo visual. Se diagnostica al año de vida en un 1% de los pacientes, siendo más frecuente hacia los 4 años.
- Las lesiones óseas típicas son:
  - **Displasia de esfenoides.** Es la ausencia del ala del esfenoides, lo que produce una proptosis pulsátil por presión del lóbulo temporal.
  - **Displasia o adelgazamiento cortical de huesos largos.** Pseudoartrosis de la tibia (1% de pacientes) y fracturas múltiples.

Los actuales criterios diagnósticos de la NF-I, pese a ser bastante útiles, tienen la limitación de no ser válidos para realizar un diagnóstico de confirmación en menores de 8 años, ya que hay signos que van apareciendo con la edad y no están presentes desde el nacimiento (Tabla I). Dado que la precocidad en el diagnóstico de esta enfermedad es un factor determinante en su pronóstico, se recomienda un seguimiento estricto a los niños

TABLA I. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE NF-I DEFINIDOS POR EL INSTITUTO NACIONAL DE LA SALUD DE EE.UU EN 1987.

Criterios diagnósticos de NF-I
Se requieren dos o más de los siguientes criterios.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 6</math> manchas café con leche: Al menos 5 mm en pacientes prepuberales y mayores de 15 mm en pacientes postpuberales</li> <li>• <math>\geq 2</math> neurofibromas periféricos de cualquier tipo o bien un neurofibroma plexiforme</li> <li>• Presencia de pecas (eférides) en axilas, ingles y base del cuello (signo de Crowe)</li> <li>• Glioma del nervio óptico.</li> <li>• Dos o más nódulos de Lisch</li> <li>• Una alteración ósea definida como displasia del esfenoides o adelgazamiento de la cortical de huesos largos</li> <li>• Afectación de un familiar de primer grado (padre, hermano, hijo)</li> </ul>

pequeños con más de 6 manchas café con leche como si efectivamente tuvieran la enfermedad, vigilando la aparición de nuevas manchas café con leche, evaluando la proptosis (sospecha glioma del nervio óptico, el cual aparece durante los primeros años de la enfermedad) y las anomalías esqueléticas (encurvamiento de tibias y escoliosis (antes de caminar)<sup>(17)</sup>.

### Complejo esclerosis tuberosa o enfermedad de Bourneville

Es una enfermedad neurocutánea con herencia autosómica dominante, con un alto índice de penetrancia y expresividad variable, que resulta de la mutación en los genes *TSC1* y *TSC2* localizados respectivamente en el cromosoma 9 y 16, que codifican unas proteínas (hamartina y tuberina) involucradas en la inhibición de la proliferación celular.

Se caracteriza clínicamente por la formación de hamartomas benignos en múltiples órganos y sistemas. La triada clásica de retraso mental, epilepsia y adenomas sebáceos esta solo en un tercio de los pacientes. Las manifestaciones cutáneas son variadas según la edad. En el nacimiento aparecen manchas hipopigmentadas en tronco o glúteos, únicas o múltiples llamadas en "*hojas de fresno*", que son la manifestación más frecuente (90%), en segundo lugar están los adenomas sebáceos que aparecen sobre los 2-5 años (75%) y que son pequeñas pápulas eritematosas localizadas en mentón, región paranasal que confluyen y dan un aspecto carnoso. En un pequeño porcentaje aparecen los "*parches de Shagreen*", que son placas firmes en región lumbosacra y ya en la adolescencia aparecen los tumores de *Koenen* o fibromas periungueales. La afectación neurológica consiste en déficit mental, epilepsia, déficit de atención e incluso retraso mental y están presentes en el 80% de los pacientes. La afectación renal es la tercera característica en frecuencia (55-75%) con el angiomiolipoma renal como el tumor benigno característico compuesto de vasos sanguíneos, células musculares inmaduras y tejido adiposo, que generalmente suele ser bilateral y múltiple y aparecer en torno a los 10 años<sup>(18)</sup>.

TABLA II. SIGNOS CUTÁNEOS DE SOSPECHA DE DISRAFISMO ESPINAL OCULTO.

Alto índice de sospecha	Bajo índice de sospecha
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertriosis</li> <li>• Hoyuelos grandes (a más de 2,5 cm del margen anal)</li> <li>• Acrocordones o pseudocolas</li> <li>• Lipomas</li> <li>• Hemangiomas</li> <li>• Aplasia cutánea</li> <li>• Quiste dermoide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Telangiectasia</li> <li>• Hoyuelos sacros pequeños a menos de 2,5 cm del margen anal</li> <li>• Hiperpigmentación</li> <li>• Nevus melanocítico congénito</li> <li>• Mancha en vino oporto</li> <li>• Teratomas</li> </ul>

### Síndrome de Sturge-Weber

Es una enfermedad neurocutánea congénita, resultante de una mutación somática activadora en el *gen GNAQ*, que se caracteriza clínicamente por la presencia de mancha en vino de oporto facial, angiomas leptomenígeas y glaucoma.

La característica cutánea fundamental es el *nevus flammeus* o mancha en vino de oporto, presente en el nacimiento, de coloración rojo intenso, generalmente unilateral y bien delimitada. Esta malformación puede desarrollar hipertrofia de tejidos blandos y óseos y conlleva a problemas de mal oclusión dental y deformidad facial. Las malformaciones que se localizan en la rama V1 del trigémino son las que con mayor frecuencia se asocian a afectación leptomenígea, responsable de la clínica neurológica de estos pacientes que comprende convulsiones, hemiparesia progresiva, cefaleas y episodios similares a accidentes cerebrovasculares<sup>(19)</sup>. La malformación vascular del ojo produce glaucoma, pudiendo ser congénito o tardío.

El diagnóstico debe sospecharse en los niños con mancha en vino de oporto en la frente, por ello se deben realizar estudios de imagen que faciliten el diagnóstico precoz que minimice las complicaciones. El tratamiento es multidisciplinar y desde el punto de vista dermatológico el láser decolorante pulsado en la edad infantil parece mejorar los resultados.

### Incontinencia pigmenti

Es una displasia neuroectodérmica muy poco frecuente, con herencia autosómico dominante ligada al cromosoma X, que predomina en mujeres (98%) dada la elevada letalidad masculina<sup>(20)</sup>. Se produce por mutaciones en el *gen NEMO* localizado en el cromosoma X que interviene en la protección celular contra la apoptosis.

Las manifestaciones cutáneas son las más características y se presentan en cuatro estadios evolutivos; I: estadio inflamatorio, caracterizado por eritema, vesículas, pústulas y ampollas lineales, suele aparecer en las primeras 2 semanas de vida; II: estadio verrucoso, con lesiones hiperqueratósicas y liquenificadas, de aparición entre la 2ª-6ª semana de vida; III: fase hiperpigmentada entre la 12ª-40ª semana de vida con lesiones café con leche o grisáceas y IV: fase atrófica, después de la adolescencia hasta la edad adulta. En el 50-80% de los casos se acompañan de alteraciones

que afectan a otros tejidos derivados del neuroectodermo, así la mayoría de los pacientes desarrollan algún grado de displasia dental (anodontia, dientes cónicos, retraso en la erupción dentaria) y en algunos casos existe displasia esquelética. Las alteraciones neurológicas son también frecuentes (30-50%) y pueden aparecer en forma de alteraciones isquémicas o de desmielinización en la resonancia magnética sin repercusión clínica, epilepsia, retraso psicomotor, parálisis espástica o ataxia. Marcan el pronóstico de la enfermedad y hasta en el 7,5% de los casos llegan a ser lesiones graves. Otro tipo de manifestaciones frecuentes en estos pacientes son las oculares (20%), especialmente estrabismo, hipopigmentación retiniana, retinopatía proliferativa y cataratas, llegando a ser graves en el 8% de los casos<sup>(21)</sup>.

### Manifestaciones cutáneas de disrafismo oculto

La disrafia espinal oculta es una patología caracterizada por la fusión incompleta del tubo neural, en la que la piel permanece intacta y no hay exposición del tejido nervioso al exterior. La mayoría de los niños con defectos en el tubo neural caudal presentan lesiones cutáneas o subcutáneas en el área lumbosacra. Estas lesiones pueden indicar la existencia de un disrafismo espinal oculto y suelen pasar inadvertidas por la ausencia de clínica neurológica durante el período neonatal. Por ello, el reconocimiento de estas alteraciones como marcadores cutáneos de disrafismo espinal, facilita el diagnóstico precoz, evitando la aparición de secuelas y complicaciones neurológicas y/o ortopédicas irreversibles.

Estas manifestaciones son: hipertriosis, hoyuelos grandes, acrocordones, lipomas, hemangiomas, aplasia cutis y quiste dermoide (Tabla II)<sup>(22)</sup>.

### MANIFESTACIONES CUTÁNEAS ASOCIADAS A ENFERMEDADES METABÓLICAS

Las enfermedades metabólicas han tenido un incremento gradual en la incidencia de las mismas, siendo las de mayor frecuencia la obesidad, la diabetes mellitus (DM), el síndrome metabólico y las alteraciones tiroideas que también tienen su expresión en la piel<sup>(23)</sup>.

## Obesidad

La obesidad produce cambios en la función barrera de la piel, en las glándulas sebáceas, sudoríparas y en la cicatrización de las heridas. Se asocia a muchas enfermedades de la piel como la pseudoacantosis nigricans, los acrocordones y la queratosis pilar.

- **Pseudoacantosis nigricans.** Es la presencia de placas hiperpigmentadas de aspecto papilomatoso, con textura aterciopelada localizadas principalmente en el cuello, axilas, pliegue submamario e ingles. Se considera marcador cutáneo de resistencia a la insulina e hiperinsulinismo. Aparece en el 66% de los pacientes con sobrepeso y en el 56-92% de niños y adolescentes con DM, motivo por el cual se considera un marcador clínico importante<sup>(24)</sup>.
- **Acrocordones.** Son tumoraciones blandas, pediculadas, de escasos milímetros de diámetro, del color de la piel o más oscuros localizados en los pliegues. Guardan relación directa con la acantosis nigricans.
- **Estrías.** Su presencia se relaciona con el grado de obesidad en niños. Son placas lineales atróficas dispuestas perpendicularmente a las líneas o fuerzas de tensión.

## Diabetes mellitus

Se estima que un 30% de los pacientes diabéticos presentan manifestaciones cutáneas al inicio de la enfermedad y algunos autores consideran que hasta el 100% durante el transcurso de la misma.

- **Queratosis pilar.** Es muy frecuente en niños diabéticos, con una prevalencia del 11,7%. Clínicamente son pápulas foliculares rugosas con un grado variable de eritema, localizadas principalmente en la superficie extensora de brazos y piernas, glúteos y en el tronco. Se asocia también a dermatitis atópica y a niños con un índice de masa corporal elevado.
- **Rubeosis faciei.** Eritema facial característico de pacientes diabéticos como consecuencia de alteraciones en la microvascularización de las mejillas.
- **Necrobiosis lipoídica.** Enfermedad granulomatosa crónica e idiopática, que se considera marcador de DM aunque no es patognomónico de ella. Es muy poco frecuente en niños, tiene predilección por el sexo femenino y desde el punto de vista clínico se manifiesta como pápulas o nódulos asintomáticos, bien circunscritos que coalescen formando placas violáceas de bordes activos eritematosos e infiltrados y centro atrófico. Generalmente es bilateral y afecta a ambas extremidades inferiores particularmente en la región pretibial<sup>(25)</sup>.
- **Granuloma anular.** Es un trastorno cutáneo de causa desconocida caracterizado por la degeneración del tejido conectivo. Su asociación con la DM en niños es aún controvertida. La forma más frecuente es la localizada en la que aparecen pápulas firmes de tonalidad rojo pálido que crecen de forma excéntrica dejando un centro ligeramente deprimido<sup>(26)</sup>.

## Alteraciones tiroideas

Las alteraciones en la actividad de la hormona tiroidea tienen su repercusión clínica sobre la piel, provocando un gran número de manifestaciones cutáneas.

- **Hipotiroidismo.** La piel característicamente es seca, pálida y fría por disminución del flujo capilar, de la sudoración y de la termogénesis. La queratodermia palmoplantar, queratosis pilar, pelo adelgazado y la pérdida lateral de las cejas son otros signos frecuentes asociados a un déficit de función tiroidea.
- **Hipertiroidismo.** La piel es fina, blanda, suave, aterciopelada, caliente y húmeda por la hiperhidrosis. Puede haber vasodilatación periférica ocasionando flushing facial y eritema palmar. El pelo se ve fino, ralo, con zonas alopecicas y las uñas son blandas, friables, con onicolisis o coiloniquia, las llamadas "uñas de Plummer"<sup>(27)</sup>.

## MANIFESTACIONES CUTÁNEAS ASOCIADAS A ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Las enfermedades reumáticas son un grupo de entidades caracterizadas por cambios inflamatorios en el tejido conectivo distribuido por todo el organismo y por tanto también en la piel. Solo se describirán aquellas manifestaciones cutáneas con significación reumatológica específica que nos hacen pensar en una enfermedad reumática concreta.

### Dermatomiositis

Enfermedad multisistémica de etiología desconocida caracterizada por la inflamación del músculo y la piel, con presencia de vasculitis como alteración histológica subyacente. Las manifestaciones cutáneas son variadas, algunas permanecen desapercibidas y aparecen en el 75% de los pacientes en el momento del diagnóstico, pudiendo ser la única manifestación clínica de la enfermedad<sup>(28)</sup>.

- **Eritema en heliotropo.** Es un eritema violáceo junto con edema localizado en la cara, principalmente en los párpados, aunque también puede afectar a las mejillas.
- **Pápulas de Gottron.** Son pápulas violáceas aplanadas localizadas en dorso de las articulaciones interfalángicas de las manos y son patognomónicas de la enfermedad.
- **Telangiectasias periungueales.** Son una manifestación muy característica de la dermatomiositis juvenil y se consideran un buen indicador de la enfermedad cutánea.
- **Calcinosis.** Nódulos duros, irregulares y dolorosos que pueden drenar un material blanquecino calcáreo. Son lesiones muy poco frecuentes en los niños, y aparecen en cuadros de muy larga evolución siendo excepcionales en el momento del diagnóstico.
- **Lipodistrofia.** Pérdida progresiva de grasa que aparece con frecuencia en niños con enfermedad mal controlada.

### Lupus eritematoso

Esta enfermedad autoinmune desarrolla formas más graves y de curso más agresivo en la edad pediátrica. La piel está afectada en la mayoría de los pacientes, no solo en el debut de la enfermedad sino también durante la actividad de la misma.

- **Rash malar en alas de mariposa.** Lesiones eritematosas ligeramente sobreelevadas y descamativas que aparecen en las mejillas y en el puente nasal de disposición simétrica.
- **Fotosensibilidad cutánea.**
- **Úlceras orales.**
- **Lesiones de lupus discoide.** Placas eritematosas induradas con finas telangiectasias y escamas adheridas. Es raro en niños y nos obliga a realizar un seguimiento para despistaje de enfermedad sistémica.

Mención especial requiere el lupus eritematoso neonatal, que es una forma rara de lupus en el recién nacido debido al paso transplacentario de autoanticuerpos maternos anti-RO/SSA, anti-La/SSB y/o anti-U1RNP. Predomina en el sexo femenino y requiere un alto índice de sospecha en su diagnóstico, que es importante tanto para el niño como para la madre. La presentación exclusivamente cutánea se asocia a un buen pronóstico, suele aparecer antes de los dos meses de vida y se resuelve antes del año, coincidiendo con el aclaramiento de los anticuerpos maternos. Son lesiones localizadas en cara y en cuero cabelludo principalmente y son máculas anulares dispuestas en el área periocular a modo de máscara. El compromiso cardíaco es el que marca el pronóstico de la enfermedad y se trata de un bloqueo cardíaco congénito que en ocasiones puede requerir marcapasos<sup>(29)</sup>.

### Esclerodermia

Esta entidad comprende un grupo de enfermedades crónicas caracterizadas por la induración y el engrosamiento de la piel, siendo la esclerosis cutánea el signo primordial de dicha enfermedad. Implica un espectro clínico muy variado que oscila entre formas localizadas o morfea y la afección cutánea difusa y rápidamente progresiva asociada con alteraciones inflamatorias y fibróticas de órganos internos en la denominada esclerodermia sistémica<sup>(30)</sup>.

- **Morfea en placas.** Estas formas localizadas son las más frecuentes en la infancia (15%) e incluso aparecen antes de los 10 años. El comienzo es insidioso, apareciendo una placa eritematosa o violácea que poco a poco se vuelve indurada e hiperpigmentada o de color blanco nacarado, lisa y brillante, sin vello y pueden tener o no un halo violáceo en la fase activa de la enfermedad. Afecta sobre todo a tronco, cuello, extremidades y cara y el tamaño puede ser muy variable. Pueden fusionarse varias placas constituyendo una morfea generalizada.
- **Morfea lineal.** Similar a la morfea en placas, pero la distribución de las lesiones es lineal y el halo violáceo es muy discreto. La lesión es indurada, hiper- o hipopigmentada, puede

asociar atrofia de la piel y del tejido subcutáneo, incluso de los músculos, fascia y huesos, provocando una fijación de dichas estructuras en profundidad que origina contracturas y alteraciones del crecimiento y desarrollo, en cuyo caso se denomina morfea panesclerótica. Afecta generalmente a los miembros y es muy invalidante.

- **Esclerodermia sistémica.** A su vez se divide en las formas limitadas con esclerodactilia (esclerosis en dedos de las manos) oacroesclerosis (esclerosis limitada a la piel de las articulaciones metacarpofalángicas, metatarsfalángicas, codos y las rodillas) y esclerosis sistémica difusa, que se inicia en los dedos de las manos con progresión a regiones proximales, con afectación articular y complicaciones viscerales precoces y graves.

En las fases iniciales, la piel está edematosa, eritematosa e indurada y para después hacerse esclerosa, dura, lisa, de consistencia leñosa y fuertemente adherida en profundidad, lo que dificulta la motilidad articular, especialmente en los dedos. La cara de estos pacientes es muy característica con la frente lisa, sin arrugas y adelgazada lo que la hacen inexpresiva (cara en máscara). Además pueden observarse alopecia, anhidrosis, telangiectasias, engrosamiento de las cutículas, calcificaciones subcutáneas, ulceraciones en pulpejos de los dedos (mordeduras de rata) y despigmentación<sup>(31)</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, Avizienyte E, Roth S, Loukola A, et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature*. 1998; 391(6663): 184-7.
2. McGarrity TJ, Amos C. Peutz-Jeghers syndrome: clinicopathology and molecular alterations. *Cell Mol Life Sci*. 2006; 63: 2135-44.
3. Nakayama H, Fujii M, Kimura A, Kajihara H. A solitary Peutz-Jeghers-type hamartomatous polyp of the rectum: report of a case and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol*. 1996; 26: 273-6.
4. Tavusbay C, Acar T, Kar H, Atahan K, Kamer E. The patients with Peutz-Jeghers syndrome have a high risk of developing cancer. *Turk J Surg*. 2018; 34: 162-4.
5. Al Hawsawi K, Pope E. Pediatric psychocutaneous disorders: a review of primary psychiatric disorders with dermatologic manifestations. *Am J Clin Dermatol*. 2011; 12: 247-57.
6. 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*. 2008; 74: 79-83.
7. Tulchinsky H, Keidar A, Goldman G, Klausner JM, Rabau M. Surgical treatment and long-term outcome of patients with familial adenomatous polyposis: 16 years experience at the Tel Aviv Sourasky Medical Center. *Isr Med Assoc J*. 2005; 7: 82-5.
8. Germain DP. Pseudoxanthoma elasticum. *Orphanet J Rare Dis*. 2017; 12: 85.
9. Bergen AA, Plomp AS, Schuurman EJ, Terry S, Breuning M, Dauwerse H, et al. Mutations in ABC6 cause pseudoxanthoma elasticum. *Nat Genet*. 2000; 25: 228-31.

10. Marconi B, Bobyr I, Campanati A, Molinelli E, Consales V, Brisigotti V, et al. Pseudoxanthoma elasticum and skin: Clinical manifestations, histopathology, pathomechanism, perspectives of treatment. *Intractable Rare Dis Res.* 2015; 4: 113-22.
11. Verbraak FD. Antivascular endothelial growth factor treatment in pseudoxanthoma elasticum patients. *Dev Ophthalmol.* 2010; 46: 96-106.
12. Sopena B, Pérez-Rodríguez MT, Portela D, Rivera A, Freire M, Martínez-Vázquez C. High prevalence of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Eur J Intern Med.* 2013; 24: e30-4.
13. Maverakis E, Fung MA, Lynch PJ, Draznin M, Michael DJ, Ruben B, et al. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56: 116-24.
14. Jat KR, Marwaha RK, Panigrahi I, Kaur S. Fulminant candida infection in an infant with Acrodermatitis Enteropathica. *Indian J Pediatr.* 2009; 76: 941-2.
15. Martín de Carpi J, Chávez Caraza K, Vicente Villa MA, González Enseñat MA, Vilar Escrigas P, Vila Miravet V, et al. Manifestaciones cutáneas de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Ann Pediatr.* 2009; 70: 570-7.
16. Keyal U, Liu Y, Bhatta AK. Dermatologic manifestations of inflammatory bowel disease: a review. *Discov Med.* 2018; 25: 225-33.
17. Bernier A, Larbrisseau A, Perreault S. Café-au-lait macules and neurofibromatosis type 1: A review of the literature. *Pediatr Neurol.* 2016; 60: 24-9.
18. Randle SC. Tuberous sclerosis complex: A review. *Pediatr Ann.* 2017; 46: e166-e171.
19. Higueros E, Roe E, granel E, Baselga E. Síndrome de Sturge-Weber. Revisión. *Actas Dermosifiliogr.* 2017; 108: 407-17.
20. Greene-Roethke C. Incontinentia pigmenti: A summary review of this rare ectodermal dysplasia with neurologic manifestations, including treatment protocols. *J Pediatr Health Care.* 2017; 31: e45-e52.
21. Li X, Wang X, Gu J, Shi Y. Incontinentia pigmenti: Case report. *Acta Dermatovenereol Croat.* 2013; 21: 193-7.
22. García-Alix A, de Lucas R, Quero J. La piel como expresión de alteraciones neurológicas en el recién nacido. *An Pediatr.* 2005; 62: 548-63.
23. Köstler E, Porst H, Wollina U. Cutaneous manifestations of metabolic diseases: uncommon presentations. *Clin Dermatol.* 2005; 23: 457-64.
24. Balsega E, Torres-Padilla M. Manifestaciones cutáneas en niños con diabetes mellitus y obesidad. *Actas Dermosifiliogr.* 2014; 105: 546-57.
25. Pestoni C, Ferreirós MM, de la Torre C, Toribio J. Two girls with necrobiosis lipoidica and type I diabetes mellitus with trans-follicular eliminations in one girl. *Pediatr Dermatol.* 2003; 20: 211-14.
26. Patrizi A, Gurioli C, Neri I. Childhood granuloma annulare: a review. *G Ital Dermatol Venereol.* 2014; 149: 663-74.
27. Sáenz de Santamaría, ML. Manifestaciones cutáneas de las enfermedades sistémicas. *Rev Med Clin Condes.* 2011; 22: 749-56.
28. Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Selmi C. Cutaneous manifestations of dermatomyositis: A comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017; 53: 337-56.
29. Lee LA. The clinical spectrum of neonatal lupus. *Arch Dermatol Res.* 2009; 301: 107-10.
30. Bordel Gómez, MT, Sánchez Estella J, Alonso San Pablo, MT. Morfea guttata. *An Pediatr.* 2008; 69: 392-3.
31. Li SC. Scleroderma in children and adolescents: Localized scleroderma and systemic sclerosis. *Pediatr Clin North Am.* 2018; 65: 757-81.