

SIGNOS GUÍA. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

¿Qué significado tienen las manchas café con leche con leche?

José Carlos Moreno Giménez
y Antonio Vélez García-Nieto

Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Las manchas café con leche (MCCL) son un signo habitual dentro de la dermatología, a veces motivo de consulta y en algunas ocasiones un hallazgo exploratorio accidental. Su significado puede ser muy variable: desde carecer de trascendencia hasta ser un marcador de síndromes complejos, casi siempre de origen neurológico.

CONCEPTO

Las MCCL son máculas hiperocrómicas (fig. 1), de origen melánico (hipermelanóticas), bien circunscritas, redondeadas u ovals, de tamaño variable y pigmentación uniforme. El término es puramente descriptivo y hace referencia a la semejanza de su color con el de esta bebida; no obstante, y debido a la variabilidad cromática, ha recibido otras denominaciones como «mancha hepática», o haciendo referencia a otros aspectos morfológicos: manchas como la «costa de California», cuando su borde es liso, o «costas de Maine», cuando es dentado.

Su tamaño es variable y cambia con la edad; así, mientras en los recién nacidos oscila entre 0,2 y 4 cm, aumenta con la edad y con el desarrollo corporal, pudiendo llegar a alcanzar, en la etapa juvenil y adulta, entre 1,5 y 30 cm¹.

La localización también varía con la edad ya que mientras que en los recién nacidos se localizan en la zona de las nalgas, en etapas más avanzadas asientan fundamentalmente en el tronco².

Histológicamente, las³ MCCL se caracterizan simplemente por un aumento en la melanina basal, tanto en los melanocitos como en los queratinocitos, sin que exista proliferación celular. Esta hiperproducción de pigmento se demuestra mediante la reacción de la L-Dopa. Un hallazgo bastante habitual es la presencia de macroglóbulos de melanina, que ha intentado ser considerado como marcador de neurofibromatosis tipo 1 (NFM-1), pero se



Figura 1. Manchas café con leche.



Figura 2. Nevus spilus.

ha demostrado que dichos macroglóbulos son inespecíficos, ya que pueden estar presentes en otras lesiones pigmentarias, como en las propias MCCL del síndrome de McCune-Albright, o en el lentigo simple, los nevos melanocíticos celulares, e incluso en la epidermis normal⁴.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial no siempre es fácil y hay que establecerlo con distintos tipos de lesiones pigmentarias, como fundamentalmente el *nevus spilus*, el lentigo, los nevos melanocíticos y la melanosis de Becker.

Nevus spilus. Esta lesión generalmente está presente desde las etapas finales de la infancia. Se caracteriza por una discreta mancha hiperpigmentada sobre la que aparecen salpicados elementos hiperpigmentados (fig. 2). Para algunos autores es la asociación de lentigo con nevo, ya que histológicamente se aprecia la conjunción de hiperpigmentación basal, con proliferación melánica y elementos celulares névicos⁵. Esta lesión puede presentar signos de displasia y de malignización⁶.

Lentigo. Estas lesiones son pequeños elementos hiperpigmentados, como lentejas, que aparecen de forma dispersa en la infancia. Histológicamente se caracteri-

Correspondencia: Dr. J.C. Moreno.
Avda. M. Pidal, s/n. 14007 Córdoba.



Figura 3. Melanoma sobre nevo congénito.

zan por una hiperplasia epidérmica (acantosis), con aumento de la pigmentación y de los melanocitos basales. Los lentigos pueden ser marcadores de muy diversos síndromes⁷.

Nevos. Son neoformaciones benignas procedentes de los melanocitos y pueden ser congénitas o adquiridas; de hecho suelen estar presentes en el 1% de las personas desde el nacimiento. Los adquiridos aparecen desde el primer año de vida y suelen aumentar durante la etapa juvenil, con predominio en zonas expuestas y tendencia a sufrir cambios madurativos durante la etapa juvenil y adulta. Histológicamente se caracterizan por la presencia de células névicas en distintas capas cutáneas junto con cambios en su maduración. Su capacidad de malignización (fig. 3) es por todos conocida, según el tipo de lesión y con clara influencia de factores genéticos y ambientales.

Melanosis de Becker. Esta lesión, también conocida como nevo de Becker, es una lesión adquirida cinco veces más frecuente en niños que en niñas. Puede aparecer como manchas parduscas (fig. 4) en la primera o segunda décadas de la vida y lo hace generalmente sobre la parte alta de tórax o cuello. Habitualmente, con el paso del tiempo aumenta su color y suele cubrirse de vello. Histológicamente se caracteriza por la presencia de una hiperplasia epidérmica, aumento de melanocitos y de melanófagos dérmicos. Como puede deducirse el término *nevo* es incorrecto, ya que ni es una lesión congénita, ni está constituida por células névicas. Su relación con el hamartoma del músculo liso es debatida⁸. Por lo general, sólo rara vez se asocia a procesos sistémicos pero sí puede determinar atrofia del tejido muscular subyacente⁹.

EPIDEMIOLOGÍA

Numerosos estudios en distintos grupos de edad y raza se han realizado para estudiar la prevalencia de las MCCL en la población general¹⁰⁻¹⁴. En niños recién nacidos se encontraron entre el 0,4 y el 2,7%; en la infancia en el 24% con un claro predominio en la raza negra; en la etapa juvenil se han publicado cifras muy variables, en-



Figura 4. Melanosis de Becket.

tre el 25 y el 36,3%, mientras que en la etapa adulta la prevalencia osciló entre el 10 y el 13%.

Si estos mismos datos se miran teniendo en cuenta, además, el número de lesiones, encontramos lógicamente una menor prevalencia, de modo que cuando consideramos una o dos lesiones éstas se encuentran en el 36% de los niños, mientras que cuando aumentamos la cifra a cinco o más lo hacían en el 0,003%¹¹.

La raza también tiene una clara influencia sobre la presencia de las MCCL, y son más frecuentes en raza negra, arábiga o judía que en caucásicos^{1,12}.

De todos estos estudios podemos deducir que las MCCL pueden ser congénitas o adquiridas y que su prevalencia aumenta durante la infancia y la adolescencia, y disminuye en la etapa adulta. Indudablemente existe una influencia racial ya que el 18% de los niños de raza negra recién nacidos presentan las lesiones, frente a sólo el 0,3% de los de raza caucásica.

Las MCCL pueden ser variables en número, y como hemos comentado su presencia aislada es un hecho frecuente, y no lo es tanto cuando son múltiples. En esta última circunstancia, y muy especialmente en la raza blanca, deben hacernos estudiar y vigilar la existencia de una NFM-1. En este sentido es interesante el trabajo de Korf¹⁶ que realiza un seguimiento en 41 niños, entre 1 y 14 años, con seis o más MCCL, encontrando el desarrollo de NFM-1 o NFM-segmentaria en 30, en tres se desarrollaron otros síndromes multiorgánicos, distintos de NFM, mientras que en el resto, 8 niños, se controlaron hasta los 18 años sin que desarrollaran enfermedad sistémica; por tanto, el 80% de los niños con más de seis MCCL acabaron presentando una NFM-1.

¿Son hereditarias las manchas café con leche?

Las MCCL aparecen formando parte de distintos síndromes hereditarios, y en estos casos comparten el patrón hereditario de la enfermedad; asimismo, es evidente la existencia de formas familiares, no ligadas a NFM-1 u otras genodermatosis, en las que no se ha demostrado la presencia de un patrón hereditario. Arnsmier et al¹⁷ describen tres familias, una de raza negra, con presencia de más de 10 MCCL en cada miembro; el seguimiento a través de dos generaciones no demostró que desarrolla-



Figura 5. Neurofibromatosis 1: manchas café con leche.

ran NFM-1, por lo que proponen que la presencia, en dos generaciones, de MCCL sin presencia de alteraciones de NFM-1 debe llevar al diagnóstico de MCCL familiar. Sin embargo, otros estudios como el aludido de Korf¹⁶ no demuestran patrón hereditario en las MCCL que no estaban ligadas a una NFM-1, de ahí que el carácter familiar, unido a la multiplicidad de lesiones, sean factores a tener en cuenta a la hora de valorar el posible desarrollo de una NFM-1.

¿Influye la radiación lumínica en las manchas café con leche?

Existen dos estudios y los dos contradictorios, ya que mientras que el efectuado por la Vancouver Mole Study no demostró relación entre MCCL, exposición solar, distribución de nevos, etc.¹², el realizado por Eastern Australian Childhood Nevus Study sí que demostró relación¹⁸. Hay un dato que se debe tener en cuenta y que iría en contra de esta asociación: la exposición solar no disminuye durante la etapa adulta, mientras que la prevalencia de las MCCL sí lo hace.

¿Degeneran las manchas café con leche hacia melanoma?

Aunque se ha descrito algún caso, no deja de ser un hallazgo esporádico¹⁹.

TABLA I. Síndromes con clara asociación a manchas café con leche

Neurofibromatosis 1 (90%)
Neurofibromatosis 2 (60%)
Síndrome de McCune-Albright (60%)
Síndromes con cromosomas en anillo (100%)
Síndrome de Watson (90%)

TABLA II. Síndromes con asociación cuestionable con las manchas café con leche

Síndrome de Bloom (0-50%)
Ataxia telangiectasia (18-25%)
Esclerosis tuberosa (15-30%)
Síndrome LEOPARD (38%)
Síndrome Silver-Russel (10-34%)



Figura 6. Neurofibromatosis 1: neurofibromas.

¿QUÉ SIGNIFICADO PUEDEN TENER LAS MANCHAS CAFÉ CON LECHE?

Pueden no significar nada o formar parte de diversos síndromes (tablas I y II) que vamos a revisar, no de forma exhaustiva sino haciendo principal referencia a la participación de las MCCL en los mismos:

Síndromes tumorales

Neurofibromatosis 1. La presencia de MCCL (fig. 5) es uno de los siete criterios que se deben tener en cuenta en el diagnóstico de la enfermedad, que además incluye: dos neurofibromas (fig. 6) o uno plexiforme, nódulos de Lisch, lesiones óseas típicas, signo de Crowe (fig. 7), gliomas ópticos e historia familiar de NFM en parientes de primer grado. Es una enfermedad autosómica dominante con alteración en un gen supresor tumoral localizado en el cromosoma 17. Las MCCL están presentes en el 90-97% de los pacientes con neurofibromatosis 1 (NFM-1)²⁰. Los propios criterios diagnósticos incluyen la presencia de más de cinco MCCL, de más de 0,5 cm de diámetro en la edad prepuberal, siendo en la mayoría de las ocasiones el primer signo que se presenta, ya que el resto suelen aparecer después de la pubertad²¹. En la NFM-1 las MCCL no tienden a regresar, en contra de lo que ocurre en las que aparecen de forma esporádica²².

En la NFM-1 las MCCL están presentes desde el nacimiento pero pueden aumentar, en número y tamaño, hasta la etapa adulta. Como hemos comentado, la presencia de más de cinco MCCL es un hecho muy evocador a la hora de sospechar la presencia de la enfermedad, pero ante la existencia de uno a cinco MCCL se plantea una razonable duda sobre la probabilidad de desarrollar NFM. En esta situación se hace imprescindible el examen del resto de los familiares, de modo que si el niño tiene un hermano o padre con NFM, el modelo de manchas entre los dos debe ser comparado, ya que se ha mostrado que existe una correlación positiva. El grado de similitud se une con la probabilidad de NFM, y es preferible la comparación hermano-a-hermano a la de padre-hijo²³.

Aunque la probabilidad para desarrollar una NFM-1 con menos de seis MCCL es baja, debemos tener presente que el 32% de los pacientes con NFM, en el estudio de Crowe y Schull²⁴, no tenía este mínimo exigido e incluso el 10% no las presentaba. En otras formas de NFM la presencia de MCCL no es un criterio diagnóstico de primer orden, así en la NFM-2 (acústica) y en la 3 (mixta) son menos intensas y numerosas, y pueden llegar a faltar. En la NFM-4 (*variants*) son poco frecuentes y cuando lo están pueden llegar a regresar. La NFM-5 (segmentaria) presenta típicos signos de la enfermedad y, por supuesto, MCCL, localizadas en zonas limitadas del cuerpo. Para muchos autores la forma segmentaria es el resultado de una mutación del gen de la NFM-1 ya que pacientes con esta variante pueden transmitir la enfermedad. La NFM-6 corresponde a la presencia de múltiples MCCL pero sin otros signos de la enfermedad, pudiendo ser familiar o esporádica. En las NFM-7 (tardía) y 8 (no clasificada) las MCCL suelen estar ausentes²⁵.

Síndrome de Bloom. Se caracteriza por la combinación de estatura corta, fotosensibilidad, inmunodeficiencia y alta tendencia a desarrollar carcinomas viscerales. Afecta fundamentalmente a judíos Ashkenazi y el gen que lo codifica ha sido localizado en el cromosoma 15, heredándose de forma autosómica recesiva²⁶. La presencia de MCCL varía en las distintas series ya que en algunas aparece en el 50% de los casos, mientras que otros autores no las encuentran²⁷⁻²⁹. Por tanto, puede ser una ayuda, pero no un criterio diagnóstico.

Síndrome de Cowden (hamartomas múltiples). De herencia autosómica dominante, se caracteriza por la presencia de múltiples tumores cutaneomucosos (triquilemomas faciales) y viscerales, junto con tendencia al desarrollo de carcinoma mamario y tiroideo. Genéticamente se ha establecido un defecto en el cromosoma 10q22-23 con expresión aberrante en el gen supresor de tumores PTEN/MMAC1a²⁶. La presencia de MCCL no ha sido bien establecida, pero puede formar parte del cuadro³⁰.

Los síndromes de Bannayan-Reley-Ruvalcaba, Lhermitte-Duclos son semejantes al de Cowden, pero asociados a trastornos neurológicos.



Figura 7. Neurofibromatosis 1: signo de Crowe.

Anemia de Fanconi. Es un proceso autosómico recesivo caracterizado por la presencia de malformaciones congénitas (esqueléticas, oftalmológicas, urogenitales, neurológicas, entre otras), predisposición al desarrollo de tumores malignos, así como fallo en médula ósea. El defecto molecular consiste en la tendencia a la rotura cromosómica y la presencia de una hipersensibilidad del ADN a distintos agentes como diepoxibutano y mitomicin C³¹.

La tendencia a la pigmentación cutánea²⁶ está presente en el 75% de los pacientes, y se han descrito efélides, hipopigmentaciones y la presencia de MCCL, pero su incidencia real no ha sido establecida.

Síndromes asociados a trastornos del sistema nervioso central

Ataxia-telangiectasia (enfermedad de Louise-Bar). Es una enfermedad autosómica recesiva, cuyo defecto ha sido localizado en el cromosoma 11q22-23²⁶ y que se caracteriza por la presencia de ataxia cerebelar, telangiectasias cutáneas y oculares e inmunodeficiencia selectiva con presencia de elevados niveles de α -feto-proteína y antígeno carcinoembrionario, útiles para el diagnóstico de la enfermedad. La presencia de MCCL ha sido irregularmente descrita, y se han referido cifras entre un 18 y un 25%, en número y tamaño variables^{32,33}.

Esclerosis tuberosa. Enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por la aparición de tumores cutáneos, tumores neurológicos, retraso mental y convulsiones. Se han localizado alteraciones genéticas en 9q34 (TSC1) (hamartina) y 16p13 (TSC2) (tuberina)²⁶. Aunque cutáneamente las lesiones se caracterizan por la presencia de angiofibromas (faciales y periungueales) (figs. 8 y 9), piel achagrinada (fig. 10) y máculas hipocrómicas (fig. 11), la presencia de MCCL se ha descrito repetidamente con una prevalencia que oscila entre el 15 y el 30% de las series; no obstante, estudios comparativos no demuestran una mayor presencia que en la población normal^{34,35}.



Figura 8. Enfermedad de Pringle-Bourneville: angiofibromas faciales.



Figura 9. Enfermedad de Pringle-Bourneville: angiofibromas periungueales (tumores de Koenen).



Figura 10. Enfermedad de Pringle-Bourneville: piel achagrinada (nevo del tejido conectivo).



Figura 11. Enfermedad de Pringle-Bourneville: máculas hipocrómicas lanceoladas.

Síndromes con cromosoma en anillo. La afección de los cromosomas 7, 11, 12 y 15 se caracteriza por la presencia de microcefalia, retraso mental, estatura corta y anomalías esqueléticas. La presencia de MCCL es un hecho habitual en estos procesos, por lo que puede considerarse como parte de la enfermedad³⁶, sobre todo en la afección del cromosoma 11.

Síndromes asociados a endocrinopatías

Síndrome de McCune-Albright. Es una enfermedad caracterizada por displasia fibrosa poliquística, MCCL y endocrinopatías hiperfuncionantes, generalmente pubertad precoz. Las MCCL son una parte importante del síndrome y pueden estar presentes desde el nacimiento aumentando posteriormente. Su distribución puede ser variable y se han descrito casos en los que se distribuían siguiendo las líneas de Blaschko³⁷. Pueden preceder al resto de los síntomas entre 3 meses y 6 años. Algunos autores tratan de establecer diferencias con las MCCL de la NFM (mayor pigmentación, bordes dentados e irregulares, etc.), pero en la mayoría de las ocasiones realmente resulta imposible establecer diferenciación entre ambas. En formas múltiples o solitarias aparecen en el 60% de los pacientes³⁸.

Síndromes asociados a alteraciones cardiovasculares

Síndrome de Watson. Es un raro proceso autosómico dominante que se caracteriza por baja inteligencia, estenosis de la válvula pulmonar y estatura corta. Muchas de sus manifestaciones clínicas son semejantes a las de la NFM-1, incluso se han detectado anomalías en el cromosoma 17q, por lo que para muchos se trata de un alelo de la NFM-1³⁹. La presencia de MCCL es también superponible a la observada en la NFM-1.

Síndrome de LEOPARD. Su nombre es un acrónimo constituido por: lentiginosis, defectos en el electrocardiograma, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar, anomalías genitales, retraso en el crecimiento y sordera (*deafness*). Realmente el marcador cutáneo del síndrome es la presencia de lentigos tanto en la piel como en la mucosa; algunos autores han considerado importante la presencia de las llamadas manchas carbón (fig. 12), que en realidad corresponden a nevos⁴⁰. Las MCCL se han descrito esporádicamente, hasta en el 38% de algunas series, pero no tienen trascendencia diagnóstica en el síndrome^{41,42}.



Figura 12. Mancha carbón de síndrome de LEOPARD.

Miscelánea

Síndrome de Silver-Russell. Es un síndrome multiforme, recientemente descrito, que incluye: estatura corta, desproporción craneofacial, bajo peso al nacer, asimetría corporal e inteligencia normal. La presencia de MCCL se ha referido entre el 10 y el 34% de las series, mientras que algunos autores no hacen referencia a ellas, por lo que no debe ser considerado como un dato integrante del proceso⁴³.

Lentiginosis ageminada. Es una enfermedad relativamente rara que se caracteriza por la presencia de lentigos en un segmento corporal, asociado a retraso mental, epilepsia focal y pies cavos, posiblemente debido a un mosaicismo genético. Muchos autores han hecho referencia a la presencia de MCCL en las zonas donde existen los lentigos. El planteamiento fundamental es si esta entidad constituye una entidad propia o si se trata de una neurofibromatosis segmentaria²⁵.

Xantogranuloma juvenil. La asociación de este proceso (fig. 13) con NFM está bien establecida, de tal manera que la coexistencia de MCCL con xantogranuloma debe hacer pensar en una NFM²⁵. Para algunos autores esta asociación supone, además, un mayor riesgo para padecer leucemia.

Otros procesos, como el síndrome de Truner, el síndrome de Noonan, el síndrome de Westerhof, el síndrome de Nijmegen y distintos tipos de displasia ectodérmica entre un largo etc.²⁵, se han visto relacionados con la presencia de MCCL, pero posiblemente su presencia sea accidental.

TABLA III. Protocolo de valoración de las manchas café con leche según su número y síntomas asociados

<p>Una sola lesión en caucásicos: sin significado > 3 lesiones en caucásico: seguimiento > 5 lesiones en caucásicos o negros: monitorización estrecha para NFM-1 Fracturas óseas y/o pubertad precoz: comprobar la presencia de MCCL grandes o hiperpigmentación en líneas de Blaschko (síndrome de McCune-Albright)</p>



Figura 13. Paciente con neurofibromatosis: coexistencia de mancha café con leche y xantogranuloma juvenil.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las MCCL es poco exitoso y por supuesto si se lograra no tendría influencia sobre el desarrollo del síndrome al que se asocian. Además de los tratamientos puramente cosméticos se ha intentado, con éxito desigual, tratamiento con láser⁴⁴. Recientemente Nakayama et al⁴⁵ publicaron unos sorprendentes resultados con el uso de análogos de vitamina D₃.

En resumen, la valoración de las MCCL es por lo tanto muy variable y siempre hay que hacerlo considerando diversos aspectos: edad, raza, extensión, presencia de lesiones familiares, examen, tanto cutáneo como sistémico, en busca de la aparición de signos que nos puedan dar una identificación del síndrome. En la tabla III recogemos, siguiendo a Landau et al²⁵, una posible valoración de las mismas.

BIBLIOGRAFÍA

- Riccardi VM. Neurofibromatosis and Albright's syndrome. *Dermatol Clin* 1987;5:193-203.
- Cohen JB, Janniger C, Schwartz RA. Café-au-lait spots. *Cutis* 2000;66:22-4.
- Benedict PH, Szabo G, Fitzpatrick TB, Sinesi SJ. Melanocytic macules in Albright's syndrome and in neurofibromatosis. *JAMA* 1969;205:618-26.
- Jimbo W, Szabo G, Fitzpatrick TB. Ultrastructure of giant pigment (macromelanosomes) in the cutaneous pigmented macules of neurofibromatosis. *J Invest Dermatol* 1973;61:300-9.
- Marchesi L, Naldi L, Di Landro A, Cavaliere d'Oro L, Brevi A, Cainelli T. Segmental lentiginosis with «jentigo» histologic pattern. *Am J Dermatopathol* 1992;14:323-7.
- Weinberg JM, Schutzer PJ, Harris RM, Tangoren IA, Sood S, Rudolph RL. Melanoma arising in nevus spilus. *Cutis* 1998;61:287-9.
- Arnsmeier SL, Paller AS. Pigmentary anomalies in the multiple lentiginosis syndrome: is it distinct from LEOPARD syndrome? *Pediatr Dermatol* 1996;13:100-4.
- Slifman NR, Harrist TJ, Rhodes AR. Congenital arrector pili hamartoma. A case report and review of the spectrum of Becker's melanosis and pilar smooth-muscle hamartoma. *Arch Dermatol* 1985;121:1034-7.
- Moore JA, Schosser RH. Becker's melanosis and hypoplasia of the breast and pectoralis major muscle. *Pediatr Dermatol* 1985;3:34-7.
- Alper JC, Holmes LB. The incidence and significance of birthmarks in a cohort of 461 newborns. *Pediatr Dermatol* 1983;1:58-68.
- Whitehouse D. Diagnostic value of the café-au-lait spot in children. *Arch Dis Child* 1966;41:316-9.
- McLean DI, Gallagher RP. «Sunburn» freckles, café-au-lait macules, and other pigmented lesions of school children: the Vancouver Mole Study. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:565-70.
- Sigg C, Pelloni F, Schnyder UW. Frequency of congenital nevi, nevi spili and café-au-lait spots and their relation to nevus count and skin complexion in 930 children. *Dermatologica* 1990;180:118-23.
- Kopf AW, Levine JL, Rigel DS, Friedman RJ, Levenstein M. Congenital-nevus-like nevi, nevi spili and café-au-lait spots in patients with malignant melanoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1985;11:275-80.

15. Kahama M, Feldman M, Abudi Z, Yorkman S. The incidence of birthmarks in Israeli neonates. *Int J Dermatol* 1995;34:704-6.
16. Korf BR. Diagnostic outcome in children with multiple café-au-lait spots. *Pediatrics* 1992;90:924-7.
17. Arsmier SL, Riccardi VM, Paller AS. Familial multiple café au lait spots. *Arch Dermatol* 1994;130:1425-6.
18. Rivers JK, MacLennam R, Kelly AE, Tate BJ, Harrison S, McCarthy AM, et al. The Eastern Australian childhood nevus study: prevalence of atypical nevi, congenital nevus-like nevi, and other pigmented lesions. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:957-63.
19. Ducker P, Pfeiff B, Pullmann H. Malignant melanoma in cafe-au-lait spot Z Hautkr 1990;65:751-3.
20. Riccardi VM. Neurofibromatosis: clinical: clinical heterogeneity. *Curr Probl Cancer* 1982;7:3-34.
21. Romero MJ, Moreno Giménez JC, Camacho F. Manifestaciones cutáneas de la neurofibromatosis de Von Recklinghausen. A propósito de 39 casos de neurofibromatosis tipo I. *Actas Dermosifiliogr* 1988;79:732-7.
22. Johnson BL, Charneco DR. Cafe au lait spot in neurofibromatosis and in normal individuals. *Arch Dermatol* 1970;102:442-6.
23. Neurofibromatosis: Conference report. *Arch Neurol* 1988;45:575-8.
24. Crowe FW, Schull WJ. Diagnostic importance of café-au-lait spot in neurofibromatosis. *Arch Intern Med* 1953;91:758-66.
25. Landau M, Krafchik BR. The diagnostic value of café-au-lait macules. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:877-90.
26. Tsao H. Update on familial cancer syndromes and the skin. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:939-69.
27. German J. Bloom's syndrome. *Dermatol Clin* 1995;13:7-18.
28. Shahrabani-Gargir L, Shomrat R, Yaron Y, Orr-Urtreger A, Groden J, Lequm C. High frequency of a common Bloom syndrome Ashkenazi mutation among Jews of Polish origin. *Genet Test* 1998;2:293-6.
29. German J. Bloom's syndrome: genetic and clinical observation in the first 21 patients. *Am J Hum Genet* 1969;21:196-227.
30. Mallory SD. Cowden syndrome (Multiple hamartoma syndrome). *Dermatol Clin* 1995;13:27-31.
31. Pagano G. Mitomycin C and diepoxybutane action mechanisms and FANCC protein functions: further insights into the role for oxidative stress in Fancconi's anaemia phenotype. *Carcinogenesis* 2000;21:1067-8.
32. Khumalo NP, Joss DV, Huson SM, Burge S. Pigmentary anomalies in ataxia-telangiectasia: a clue to diagnosis and an example of twin spotting. *Br J Dermatol* 200;144:369-71.
33. Datta H, Datta S, Panja S. Ataxica telangiectasia (Louis-Bar syndrome). *J Indian Med Assoc.* 2001;99:106-7.
34. Carapeto FJ, Caunedo JM, Silva JM, Hernández Llorente T. Esclerosis tuberosa enfermedad de Pringle-Bourneville. Estudio de 5 casos. *Actas Dermosifiliogr* 1977;68:661-74.
35. Rieger E, Kerl H. The clinical spectrum of organ manifestations of tuberous sclerosis. *Hautarzt* 1992;43:272-7.
36. Wahlstrom J, Bjarnason R, Rosdahl I, Albertsson-Wikland K. Boy with a ring 7 chromosome: a case report with special reference to dermatological findings. *Acta Paediatr* 1996;85:1256-60.
37. Langenbach N, Pfau A, Landthaler M, Stolz W. Naevi spili, Cafe-au-lait spots and melanocytic naevi aggregated alongside Blaschko's lines, with a review of segmental melanocytic lesions. *Acta Derm Venereol* 1998;78:378-80.
38. Roth JG, Esterly NB. McCune-Albright syndrome with multiple bilateral cafe au lait spots. *Pediatr Dermatol* 1991;8:35-9.
39. Allanson JE, Upadhyaya M, Watson GH, Partington M, MacKenzie A, Lahey D, et al. Watson syndrome: is it a subtype of type 1 neurofibromatosis? *J Med Genet* 1991;28:752-6.
40. Vélez A, García-Aranda JM, Ocaña MS, Moreno JC. Síndrome de LEOPARD. *Piel* 2000;15:304-10.
41. Coppin BD, Temple IK. Multiple lentiginos syndrome (LEOPARD syndrome or progressive cardiomyopathic lentiginosis. *J Med Genet* 1997;34:582-6.
42. Arnsmeier SL, Paller AS. Pigmentary anomalies in the multiple lentiginos syndrome: is it distinct from LEOPARD syndrome? *Pediatr Dermatol* 1996; 13:100-4.
43. Kulkarni ML, Venkataramana V, Sureshkumar C, Shabeer HM. Russell-Silver syndrome: a study of 3 cases. *Ann Dent* 1995;54:56-60.
44. Levy JL, Mordon S, Pizzi-Anselme M. Treatment of individual cafe au lait macules with the Q-switched Nd:YAG: a clinicopathologic correlation. *J Cutan Laser Ther* 1999;1:217-23.
45. Nakayama J, Kiryu H, Urabe K, Matsuo S, Shibata S, Koga T, et al. Vitamin D3 analogues improve cafe au lait spots in patients with von Recklinghausen's disease: experimental and clinical studies. *Eur J Dermatol* 1999;9:202-6.