

Plasticidad y Restauración Neurológica

Volumen 4
Volume

Número 1-2
Number

Enero-Diciembre 2005
January-December

Artículo:




Aportación de la genética molecular y de la resonancia magnética al conocimiento de los trastornos neuroectodérmicos

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Asociación Internacional en Pro de la Plasticidad Cerebral, A.C.

Otras secciones de
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Medigraphic.com



Aportación de la genética molecular y de la resonancia magnética al conocimiento de los trastornos neuroectodérmicos

Ignacio Pascual-Castroviejo,*
Jesús Taboada Barajas,**
Francisco Aguilar-Rebolledo***

- * Ex Jefe del Servicio de Neurología. Hospital Infantil "La Paz" Madrid, España
- ** Director CIN DR. T.J. Oriard, S.A. México D.F.
- *** Director Clínica CIMA A.C. Xalapa, Veracruz. México.

Solicitud de sobretiros:
Dr. Francisco Aguilar Rebolledo
Centro Integral de Medicina
Avanzada A.C.
Domingo Alvarado No. 18 CP
9100
Tel (228) 817-7668
E mail:
fran_aguilar_neurol@yahoo.com.mx
Xalapa, Veracruz, México

Plast & Rest Neurol
2005;4 (1-2): 87-97

RESUMEN

Entre los trastornos neurocutáneos una gran mayoría tiene expresión cutánea como un signo más del trastorno, pero sus características clínicas y neurorradiológicas nos permiten elaborar criterios diagnósticos. Además existen alteraciones genómicas de distintos cromosomas que les dan origen y que nos permitirán en un futuro un posible enfoque terapéutico. En esta información se anotan las características clínicas, radiológicas y moleculares de los síndromes neurocutáneos más frecuentes.

PALABRAS CLAVE: Síndromes neurocutáneos, clínica, radiología, genética molecular, NF-1, NF-2, ET, SSW, EHL.

ABSTRACT

Between the neurocutaneous disorders a great majority has cutaneous expression as a plus sign of the disease, but their clinical and neuroradiological characteristics allow us to elaborate diagnoses criteria. In addition, genomic alterations of different chromosomes exist that give origin them and that will allow in a future a possible therapeutic approach. In this information the clinical characteristics, radiological and molecular are point out of the neurocutaneous syndromes more frequent.

KEY WORDS: Neurocutaneous syndromes, clinic, radiology, molecular genetics, NF-1, NF-2, TE, SWS, HLE.

INTRODUCCIÓN

La investigación genética ha permitido un gran avance en el diagnóstico de las enfermedades hereditarias y ha hecho posible el consejo genético en diversas enfermedades, entre ellas la NF-1. De tal suerte que ya puede ofrecerse consejo genético, para la NF-1, en diferentes ámbitos: confirmación diagnóstica, diagnóstico presintomático, diagnóstico prenatal y diagnóstico preimplantado.

En el ámbito neurológico disponemos de una doble estrategia. Una, aplicable sólo a los casos familiares de NF-1, consiste en analizar si el individuo ha heredado el gen mutado que causa la enfermedad, mediante un estudio de ligamiento genético entre los miembros de su familia. En este caso se trata de un estudio indirecto, que no pretende identificar la mutación que altera el gen NF-1, sino que intenta distinguir el cromosoma 17 normal del portador de la enfermedad.^(1,2)

La segunda estrategia consiste en un análisis directo del gen NF-1 con el fin de caracterizar la mutación que lo inac-

tiva. Aunque esta segunda opción es económica y técnicamente más costosa que la primera, permite el diagnóstico molecular no sólo en los casos familiares, sino también en los casos esporádicos de la enfermedad.

La búsqueda de mutaciones en este gen resultó infructuosa hasta hace poco tiempo. El fracaso se atribuía al gran tamaño del gen, que obliga a un análisis muy laborioso, y a la ausencia de puntos calientes de mutación (secuencias asociadas a una frecuencia de mutación anormalmente más elevada) o mutaciones generalizadas.

Gracias al uso de técnicas basadas en el análisis ARNm, se puede abordar ahora un estudio exhaustivo de genes de gran tamaño, como el gen NF-1, que se centran en la región codificadora. La eficiencia de estos análisis varía entre grupos y según población investigada, sin embargo, se calcula alrededor de un 70%. Estos estudios han evidenciado que las mutaciones se encuentran distribuidas por toda la región codificadora; aunque no existe ningún punto caliente en la mutación, algunas mutaciones son recurrentes, según

se desprende de su identificación en varios pacientes no emparentados.^(2,3)

Muchas de las manifestaciones clínicas de la NF-I guardan relación con la edad del sujeto. Se ha observado una amplia variabilidad en la presentación clínica (fenotípica), intrafamiliar e interfamiliar. Así, miembros afectados de una misma familia, y por lo tanto portadores de una mutación NF-I idéntica, pueden manifestar la enfermedad de forma muy distinta.⁽⁴⁾ De igual modo, pacientes sin relación de parentesco y con la misma mutación NF-I presentan la enfermedad con niveles de afectación muy diferentes.

Ante tal grado de variabilidad clínica, incluso entre pacientes con la misma mutación, cabe admitir que no existe ninguna relación entre una mutación NF-I concreta y una afectación clínica determinada.^(4,5) Se han propuesto diferentes mecanismos para explicar la variabilidad; por ejemplo, la existencia de otros genes que modulen la expresión del gen NF-I, que modificarían la presencia, gravedad y número de las diferentes lesiones.

Los trastornos neuroectodérmicos

Los conocimientos sobre los trastornos neuroectodérmicos (TNEDE) (denominados facomatosis hasta hace pocos años) apenas habían cambiado desde su descubrimiento hasta muy recientemente. Dicho conocimiento se limitaba a las facetas clínicas, radiológicas tradicionales e histológicas.

La irrupción de técnicas modernas de diagnóstico, tales como la genética molecular (GM) y la resonancia magnética (RM), a lo largo de estos últimos años ha ayudado en forma espectacular al conocimiento de la naturaleza de algunos trastornos neurológicos y de forma especial a los TNEDE. Ambas técnicas han aportado datos que podemos considerar fundamentales y hasta decisivos en orden a la identificación del origen y patogenia de la mayoría de estos trastornos.⁽⁶⁾

Centrándonos en los nuevos conocimientos sobre estos síndromes aportados por la GM y la RM, vamos a describir de forma resumida la situación actual en cada una de las entidades más conocidas.

Neurofibromatosis tipo I (NF-I)

También se le conoce como síndrome de Von Recklinghausen y neurofibromatosis (NF) periférica.

La NF-I o enfermedad de Von Recklinghausen, se presenta con una incidencia de 1 en cada 3,500 personas, constituye uno de los trastornos hereditarios más frecuentes en humanos. Afecta principalmente al sistema nervioso y la piel.

Su diagnóstico se establece ante la presencia de dos o más de las siguientes manifestaciones clínicas: seis o más manchas de color café con leche en la piel, dos o más neurofibromas cutáneos (pequeñas tumoraciones benignas), dos o más nódulos de Lisch (lesiones en el iris sin repercusión clínica), pecas en las axilas, en las ingles o en ambas, lesión ósea característica y un familiar de primer grado con la enfermedad (Figuras 1 A, B y C). Se han descrito también otros trastornos asociados a la misma; por ejemplo, problemas de aprendizaje, retraso mental e hipertensión. Cabe, por último, agregar que entre un 2-5% de los pacientes con NF-I desarrollan tumores malignos.⁽³⁻⁶⁾

Los criterios diagnósticos (Cuadro I) nos sirven de punto de partida para la investigación por GM y RH.⁽⁷⁾

La NF-I es una enfermedad genética monogénica, causada por mutaciones en el gen NF-I. Su modo de transmisión es autosómico dominante, lo que significa que un individuo afectado tiene un riesgo del 50% de transmitir la enfermedad a su descendencia, independientemente del sexo. Sin embargo, aproximadamente 50% de los pacientes con NF-I no han heredado la enfermedad, sino que representan el primer afectado en su familia; esta notable proporción de casos esporádicos, así se les reconoce, es debida a que el gen NF-I presenta una elevada tasa de mutación.⁽⁸⁾

El gen NF-I, que se localiza en el brazo largo del cromosoma 17, se identificó en 1990. Pertenece a la familia de genes supresores tumorales: la ausencia de su función contribuye a la formación de tumores. Es un gen de gran tamaño, consta de 60 exones que se transcriben en un ARN mensajero (ARNm) que codifica la neurofibromina.^(5,8)

La identificación y clonación de una gran parte del genoma ligado a los NF-I fue realizada por diferentes labo-

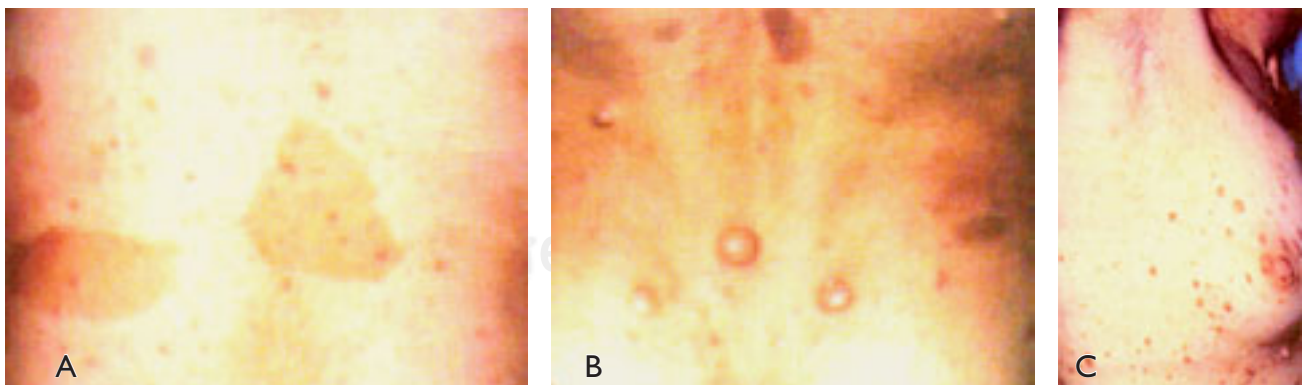


Figura 1. A. Seis o más manchas café. Figura 1. B. Dos o más neurofibromas. Figura 1. C. Pecas axilares.

Cuadro I. Resumen de los criterios diagnósticos de la neurofibromatosis

NF-1

Son necesarios al menos dos criterios de los siguientes:

- Al menos 6 manchas café con leche de diámetro superior a 5 mm. En los pacientes prepúberes, superior a 15 mm. Después de la pubertad
- Al menos 2 neurofibromas o un neuroma plexiforme
- Pequeñas manchas café con leche en axilas e ingles
- Glioma del(os) nervio(s) óptico(s) o del quiasma óptico
- Al menos 2 hamartomas del iris (nódulos de Lisch) a la inspección por lámpara de hendidura
- Lesiones óseas evocadoras (displasia del esfenoides, alteraciones de la cortical de un hueso largo, pseudoartrosis)
- Un familiar en primer grado (padres, hijos, hermanos) con NF-1

NF-2

Es necesario uno de los criterios siguientes:

- Neurinoma bilateral del VIII nervio craneal demostrado por las técnicas apropiadas (TAC, RM)
- Un familiar en primer grado con NF-2 y presencia de un neurinoma del VIII unilateral o de dos síntomas entre los siguientes: meningioma, glioma, schwannoma, neurofibroma, catarata juvenil del polo posterior del cristalino

ratorios en 1990.^(2,3) Este genoma está localizado en el brazo largo del cromosoma 17, en la zona 17 q11.2,⁽⁹⁾ si bien su identificación no es fácil ya que puede encontrarse a lo largo de una amplia zona cromosómica. Ello es debido a la presencia de varias mutaciones recientes.⁽³⁾ El gen de la NF-1 está relacionado con la codificación de una proteína activadora de la GP-asa citoplásmica.⁽⁶⁾ La posibilidad de la identificación genómica de la enfermedad abre múltiples vías al conocimiento de un considerable número de interrogantes. Entre ellos, podemos considerar como los más interesantes:

- a) Identificación del gen causante en los casos que cumplen los criterios clínicos.
- b) Investigación en los casos minisintomáticos, especialmente en parientes próximos de sujetos con NF-1 (Figura 2).
- c) Investigación prenatal de posibles casos con la enfermedad.
- d) Identificación de mutaciones subyacentes en diferentes fenotipos de NF-1.
- e) Descubrimiento de nuevos posibles mecanismos de génesis tumoral.

El gen NF-1, es un gen supresor tumoral. La única función bien conocida de esta proteína es la de regular a las proteínas celulares *Ras*; controla el paso de su estado activo (unidas a trifosfato de guanosina, o GTP) a su forma inactiva (unidas a difosfato de guanosina, o GDP). La ausencia de neurofibromina provoca la acumulación de *Ras* en su estado activo (*Ras*-GTP) y promueve el crecimiento y la proliferación celular. Esta función se halla asociada a un segmento central de la proteína, el GDP (dominio relacionado con las proteínas activadoras de GTPasas -proteínas GAP- de *Ras*). Se debe tener en cuenta que este dominio sólo representa el 13% de neurofibromina, por lo

que se cree que la proteína cumple otras funciones adicionales en la célula^(4,5,8) (Figura 3).

Sobre la neuroimagen

La RM no proporciona muchos más datos que la tomografía computada (TC) en los gliomas de nervios ópticos. Sin embargo, cuando el tumor afecta al quiasma y a las vías ópticas intracerebrales, la RM en T2 nos proporciona una buena visualización del tumor (Figuras 4 A y B).

Ello se debe a la posibilidad de obtener imágenes en las tres dimensiones y al aumento de la señal que muestran a lo largo de las lesiones, con una perfecta diferenciación de las estructuras vecinas. La RM, especialmente en T2, pone en evidencia, asimismo, la presencia de tumores de diversa naturaleza, aunque preferentemente de estirpe glial. El 83% de los casos con NF-1 presenta algún tipo de alteración en la RM⁽¹⁰⁾ (Figuras 5 A y B), siendo el hallazgo más frecuente, los cambios de densidad en alguna parte de la masa encefálica (cerebelo, pálido, tallo cerebral, cápsula interna, etc.), que aparecen en el 76% de los casos.⁽⁹⁾

Estas hiperdensidades, que han sido interpretadas como hamartomas, parece que pueden corresponder a zonas de retraso en la mielinización ya que se observan mucho más frecuentemente en sujetos jóvenes y tienden a disminuir a medida que pasa el tiempo. Otras complicaciones de la NF-1 que se ven muy bien por RM son la estenosis del acueducto de Silvio, frecuentemente con alteraciones importantes de la señal a lo largo y ancho de esta estructura, malformaciones del cuerpo calloso y tumores del tallo cerebral.^(10,11)

Neurofibromatosis tipo 2 (NF-2)

Las personas afectadas con NF-2 tienen pocas, o ninguna, mancha café con leche, puntos o neurofibromas dérmicos. El

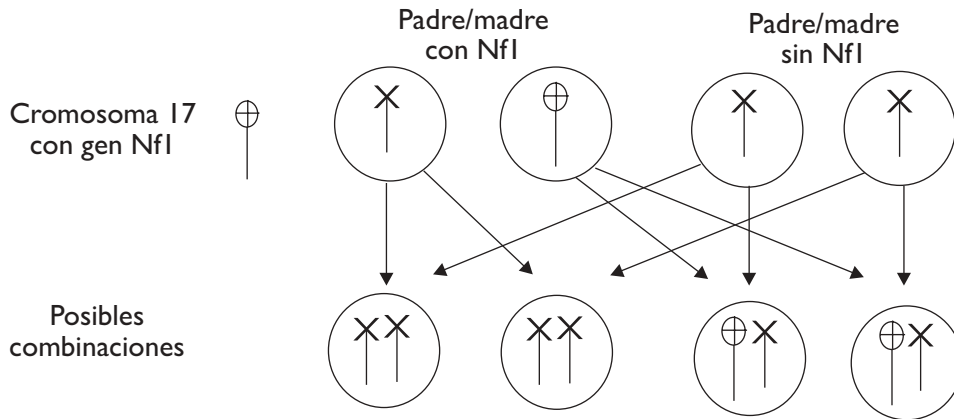


Figura 2. Familiar de primer grado de NF-1 y posibles combinaciones hereditarias.

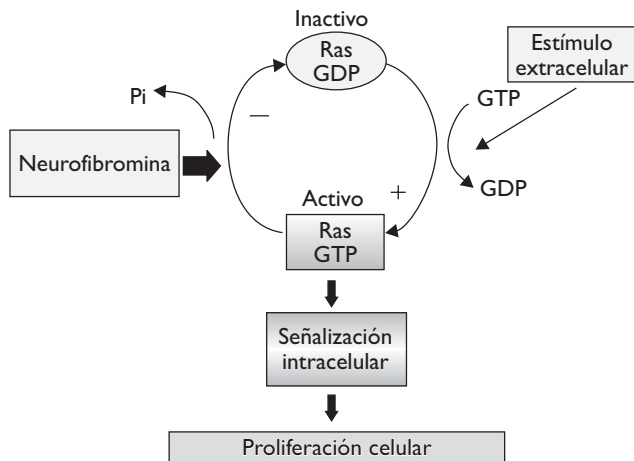


Figura 3. Esquema de la regulación que ejerce la neurofibromina sobre Ras y sus vías.

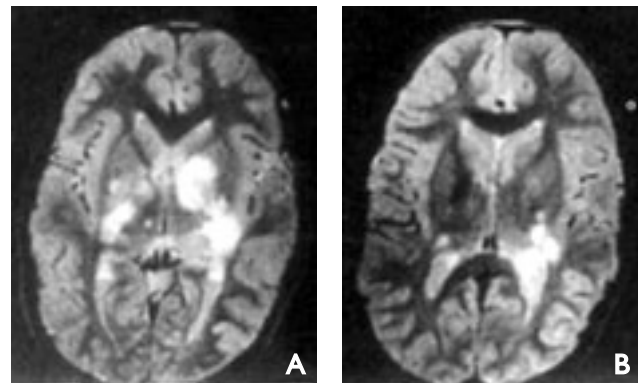
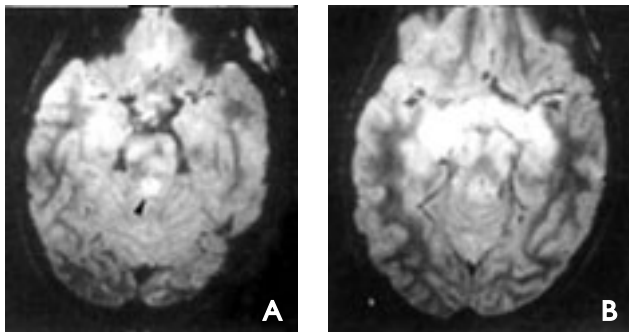


Figura 5. A) RM T2 Echo-1 corte axial, donde se observan tumores gliales subcorticales en ambos hemisferios cerebrales de predominio en ganglios de la base. B) RM T2 Echo-1 corte axial tumores gliales (astrocitoma clase 1) subcorticales en el parénquima cerebral de predominio en lóbulo parietal derecho.



Figuras 4 A y B. A) NF-1 RM T2 Echo-2, corte axial con glioma del nervio óptico y vías ópticas B) RM T2 Echo-1 corte axial, gliosis con zona periacueductal (punta de flecha)

signo mayor de la NF-2 son los neurinomas bilaterales acústicos, que empiezan a generar síntomas cuando las personas están en la adolescencia tardía o alrededor de los 20 años. En otras palabras, aparecen tumores similares a los neurofibromas en los nervios responsables de la audición y, normalmente, en ambos lados, derecho e izquierdo (Figura 6).

La NF-2 también es causada por una mutación en un solo gen, pero éste está ubicado en el cromosoma 22 (el

gen NF-2 fue descubierto en 1993, otro paso importante hacia el tratamiento). El patrón de heredabilidad es el mismo que el descrito para la NF-1. Cuando una persona con NF-2 tiene hijos: cada hijo tiene una probabilidad de 5,000 de heredar el gen. Si un niño con riesgo de desarrollar esta enfermedad es examinado en su audición regularmente, entonces, los neurinomas acústicos se pueden extirpar en cuanto aparecen. Si la cirugía se realiza en ese momento, generalmente se puede preservar la audición. Las personas con NF-2 también pueden desarrollar neurofibromas de la médula, pero no tienen riesgos de tener otras de las complicaciones de la NF-1.⁽¹²⁾

Como la NF-1 y la NF-2 son causadas por mutaciones en genes diferentes en distintos cromosomas, generalmente, es muy difícil que los dos tipos ocurran en una misma familia.

Si una persona tiene NF de tipo 1, éste es el único tipo que pueden heredar sus hijos, lo mismo para un afectado con NF-2. O sea, el tipo se mantiene en una misma familia.

Existen otras enfermedades que pueden confundirse con la NF y formas más raras de la misma. Saber distinguir las formas de neurofibroma es importante, ya que requieren diferentes tipos de tratamientos.



Figura 6. NF-2. La RN intracraneal T1 Echo 1 con contraste (gadolinium) muestra neurinoma del nervio acústico bilateral (VIII par craneal). La flecha pequeña señala los neurinomas y la punta de flecha grande un meningioma parasagital.

Su diferenciación respecto a la NF-1 es absoluta ya que, aunque su herencia también se realiza por vía autosómica dominante, la alteración genómica en la que se localiza la enfermedad está en el cromosoma 22 (qll.1-q13.1).^(12,13) Esta forma de NF es conocida también como NF central, debido a la alta incidencia de tumores intracraneales, especialmente neurinoma bilateral del acústico y meningiomas múltiples. Los sujetos con NF-2 no presentan alteración dérmica alguna, por lo cual es injustamente catalogada como TNED.

La RM pone en evidencia el tumor o los tumores intracraneales de forma muy clara, especialmente cuando se enriquece el estudio con gadolinio.⁽¹⁴⁾

Las preguntas que hace la gente

1. ¿Existe alguna dieta o plan de ejercicios que pueda influenciar en la NF-1?
No hay evidencia que algo de esto pueda influenciar en la enfermedad.
2. ¿La NF-1 se vuelve más complicada durante el embarazo?
Algunas pacientes afectadas notaron que desarrollan más neurofibromas y que éstos son más profundos y que los preexistentes tienden a crecer. No hay evidencias de que el embarazo tenga otros efectos adversos distintos. En otras palabras, las mujeres con NF1 no tienen más probabilidades de discapacidad por el embarazo.
3. ¿Cuál es la causa en las personas con NF del desarrollo de cáncer?
El cáncer es una complicación rara en la NF1 y no se sabe porqué se desarrollan tipos particulares de cáncer asocia-

dos con la enfermedad. Se está investigando mucho para entender el desarrollo de las células que producen los neurofibromas y porqué algunos se malignizan.

4. ¿Si tengo un hijo....Cuándo puedo saber si ha heredado mi NF1?

Las manchas café con leche aparecen durante los primeros cinco años y, si un niño llega a esa edad sin manchas, es muy improbable que haya heredado la enfermedad.

Esclerosis tuberosa (ET)

Esta entidad es el segundo más frecuente de los TNED. Su incidencia se estima en 1 de cada 6,000 sujetos. La ET está considerada como un trastorno de la migración, proliferación y diferenciación de los tejidos del organismo. Se hereda por vía autosómica dominante, aunque se estima que hasta un 50% de los casos son nuevas mutaciones. Desde 1987 se conocen hallazgos parciales de genética molecular de la ET, habiéndose observado alteraciones genómicas en el cromosoma 9q34,⁽¹⁵⁾ en el brazo largo del cromosoma 11⁽¹⁶⁾ y últimamente en algunas otras localizaciones, lo cual puede ser muestra de la gran heterogeneidad genética⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ y de la dificultad que existe hasta el momento para el diagnóstico de esta enfermedad por medio de la genética molecular.

La ET cuenta con criterios diagnósticos tanto de presunción como de sospecha. Entre los signos clínicos diagnósticos se consideran la presencia de un crecimiento cerebral con características de tuberosidades corticales, nódulos subependimarios y astrocitoma gigantocelular.

En la retina hamartomas, en la cara angiofibromas (Figura 7), placa fibrosa en la piel de la frente, fibroma ungueal, angiomolipomas renales múltiples y rabiomas cardíacos.

Entre los signos de presunción se encuentra la presencia aislada de hamartomas retinianos, manchas cutáneas tipo confeti, angiomolipomas renales, linfangiomatosis pulmonar y pólipos rectales.

Se consideran signos de sospecha la presencia de crisis convulsivas de tipo mioclono masivo o síndrome de West, o bien la presencia de algún otro signo, más crisis convulsivas parciales o generalizadas, manchas despigmentadas en el iris, fibromas gingivales y quistes óseos.

La TC puede ayudar al diagnóstico en etapas tempranas, la RM es la técnica ideal para descubrir las tuberosidades corticosubcorticales, mejor visualizadas en secuencias largas (T-1 y T-2) que en las secuencias cortas (T-1). Estas lesiones que pueden ser muy abundantes, pero sólo una de ellas puede ser la desencadenante de las crisis convulsivas en muchos casos, especialmente las focales, son perfectamente delimitadas por la RM, lo cual es fundamental para el tratamiento quirúrgico (Figuras 7 A, B y C).

La resección de la zona displásica sirve para controlar el fenómeno epiléptico en una buena parte de los casos. Otros cambios estructurales, tales como los tumores tipo astrocitoma gigantocelular, también son bien delimitados por la RM. No ocurre lo mismo con las calcificaciones, preferente-



Figuras 7 A, B y C. ET. A) Paciente con tres años mostrando microoftalmía izquierda y una placa de angiofibroma en la mejilla derecha. B) El mismo paciente a los 12 años, mostrando exoftalmos izquierdo con leuqueratosos y gran abundancia de angiofibromas faciales. C) El mismo paciente a los 23 años.

mente localizadas en la región periependimaria y en cabeza del núcleo caudado, que se ven mejor por la TC.^(18,19)

El EEG es útil y concordante con las crisis convulsivas. La morfología de las crisis es amplia, refiriéndose además de los espasmos en flexión o extensión, otros tipos de mioclonías, crisis focales simples o complejas y generalizadas. Las ausencias atípicas, igual que las crisis tónicas generalizadas, forman parte de un complejo asintomático, con epilepsia de difícil control y retraso mental, denominado síndrome de Lennox Gastaut como una secuela del síndrome de West. En Conjunto aproximadamente un 50% se pueden controlar y el otro 50 por ciento persiste con control parcial.⁽²⁰⁾

Además la RM con o sin contraste, nos permite identificar además, hamartomas en diversos sitios anatómicos de la corteza cerebral, que no se pueden observar con la tomografía computada y que es necesaria su identificación cuando existen crisis convulsivas de difícil control y se programa una cirugía de epilepsia.⁽¹⁷⁻²⁰⁾ Otro tipo de tumores son los astrocitomas quísticos de los ganglios de la base y el tálamo, como el que se observa en la figura 8 C.

Hipomelanosis de ito (HI)

Es el tercer más frecuente TNED. Su prevalencia puede cifrarse en 1 por cada 600-700 pacientes que consultan por primera vez en un Servicio de Neuropediatría. La HI afecta de manera similar ambos sexos y tiene gran importancia en neurología, por la alta prevalencia de alteraciones en el SNC, especialmente por la presencia de crisis convulsivas y retraso mental. Se sabe que el HI no es un trastorno hereditario y no se ha podido aportar nada desde la biología molecular. El estudio de cromosomas en linfocitos ha mostrado ocasionalmente translocaciones.⁽²¹⁾ No obstante parece que es con los cultivos de fibroblastos con los que consiguen resultados más positivos, habiéndose podido encontrar mosaicismos en un porcentaje apreciable de casos.⁽²²⁾

Sin embargo, es un cuadro al que pocos saben diagnosticar. Ello se debe a la necesidad de explorar toda la piel del individuo. La utilización de la luz ultravioleta (Lámpara de Wood) en los casos en que se tenga duda, especialmente si

se trata de sujetos con piel muy blanca, lo cual aumenta significativamente el número de casos que se diagnostican. Otro motivo de la escasez de publicaciones es la falta de conocimiento que se tiene todavía de este cuadro.

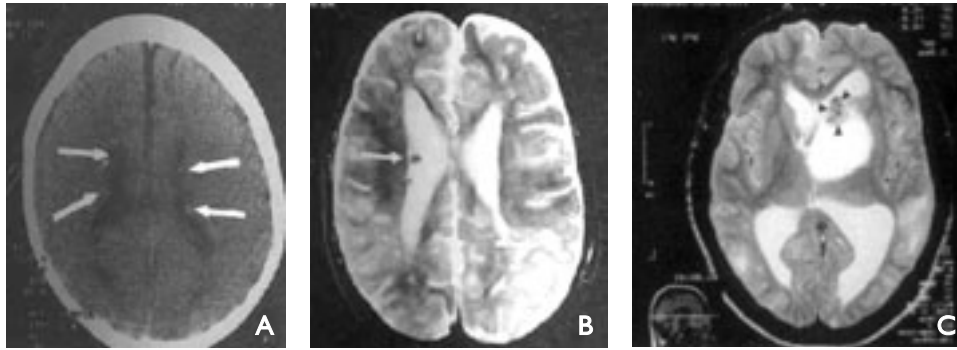
Las lesiones cutáneas consisten en zonas hipopigmentadas de bordes irregulares en forma de manchas, estrías, dibujos geográficos o circulares que pueden localizarse en cualquier parte del cuerpo. Estas lesiones pueden observarse a lo largo del primer año de edad en el 70% de los casos.⁽²³⁾ El comportamiento autista puede presentarse hasta en el 10% de los casos de HI, una buena parte de ellos habiendo sufrido convulsiones de difícil control. La asociación de crisis convulsivas severas y retraso mental parece estar relacionada también con la presencia de trastornos de la migración neuronal. Existe así mismo, una cierta correlación entre anomalías en el ritmo electroencefalo-gráfico y las imágenes de defectos en la migración neuronal de la RM.

La RM aporta hallazgos positivos, es decir patológicos, en zonas corticales y/o subcorticales, e incluso en cerebelo. No obstante, el estudio debe hacerse con T con cuyas imágenes las alteraciones parenquimatosas aparecen mucho más evidentes.⁽²³⁻²⁵⁾

Algunos clínicos no son partidarios de incluir como HI todos los casos con distribución de las zonas hipomelanóticas, siguiendo las líneas de Blaschko, considerando que un cariotipo de tejido tomado de la piel, hipopigmentada para detectar mosaicismo, y pueden garantizar un diagnóstico más sólido. Sólo el cariotipo hecho de fibroblastos provenientes de piel hipopigmentada muestra las alteraciones cromosómicas, que no salen en la piel normal.⁽²⁶⁻²⁸⁾

Síndrome de Sturge-Weber (SSW)

El SSW o angiomasia encefalotrigeminal es un trastorno que afecta el cerebro, cara y ojo del mismo lado y al hemicuerpo del lado contralateral. Se presenta de forma aparentemente espontánea y no ofrece de momento ningún dato a la investigación genética. Sólo hay escasísimas referencias de herencia autosómica dominante.



Figuras 8 A y B. **A)** TC de cráneo, la cual muestra calcificaciones intracraneales periventriculares típicas de esclerosis tuberosa (véase flechas blancas). **B)** RM T2 Echo 2 la cual muestra calcificaciones periventriculares y hamartomas parietales (véase flechas) **C).** RM T2 Echo 2 que corresponde al caso de la figura 8 a los 23 años de edad, la cual muestra hidrocefalia con tumor quístico en la cabeza del núcleo caudado con una pequeña zona sólida (puntas de flecha que desplaza el cuerno frontal derecho y lo agranda).

El cuadro tiene a veces localización bilateral. Es el cuarto trastorno neurocutáneo más frecuente. Se presenta con análoga incidencia en varones y en mujeres. El SSW fue descrito por Schirmer en 1860,⁽²⁹⁾ pero fue Sturge quien dio a conocer clínicamente a partir de 1879.⁽³⁰⁾

Las características que definen al SSW son:⁽³¹⁾

- 1) Nevus flammeus congénito afectando al territorio facial correspondiente a la primera rama sensitiva trigeminal, aisladamente o asociado a nevus flammeus en otras zonas faciales o de cualquier otra parte del cuerpo. Si el nevus flammeus no se extiende por alguna zona de la piel del territorio de la primera rama sensitiva del trigémino, no hay SSW.
- 2) Crisis convulsivas, generalidades o focales, que afectan a una parte o a todo el hemisferio contralateral al del angioma, ocurriendo ello en una gran parte de los sujetos con SSW.
- 3) Hemiparesia del lado contralateral al del angioma.
- 4) Disminución del nivel intelectual en un grado que va a depender de muchos factores.
- 5) Hemiatrofia cerebral progresiva del mismo lado del angioma facial.
- 6) Alteraciones oculares del tipo glaucoma o bftalmos en el lado ipsilateral al del angioma, que habitualmente acaban con la pérdida total o parcial de la visión por dicho ojo.

Si bien la mayoría de los casos de SSW son de aparición esporádica, hay algunas descripciones de herencias autosómica dominante.

La RM, especialmente cuando se enriquece con gadolinio, es una exploración imprescindible, que no sólo pone en evidencia la existencia de una hemiatrofia cerebral más o menos severa, sino que además muestra la totalidad de la zona cerebral afectada así como la unilateralidad o bilateralidad de la lesión en casos de angioma facial bilateral. También muestra los angiomas leptomeníngeo y retiniano en las zonas subyacentes (Figura 9).

Para que aparezcan dichas alteraciones es necesaria la presencia de nevus flammeus en zonas frontal y orbitaria respectivamente.⁽³²⁾

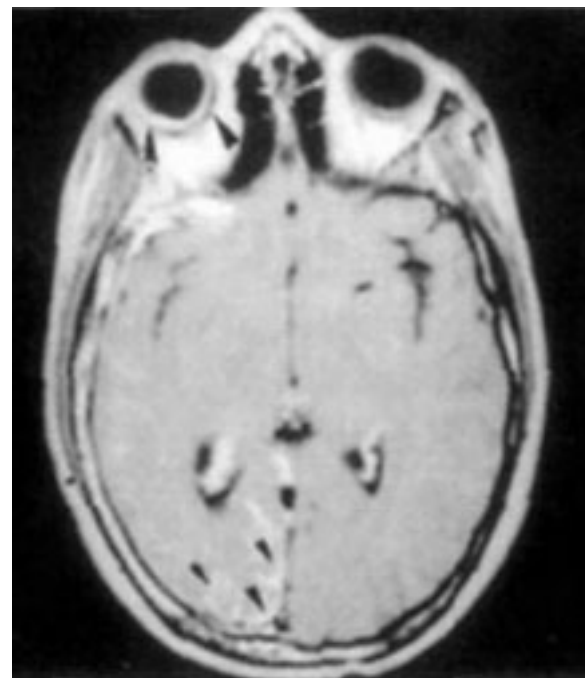


Figura 9. SSW. La RM con medio de contraste (gadolinio) muestra angioma leptomeníngeo (puntas de flecha pequeña) y angioma retiniano (puntas de flecha grande).

Enfermedad de Von Hippel-Lindau (EHL)

En 1904, Von Hippel describió el carácter progresivo de las lesiones retinianas⁽³³⁾ cuya presencia ya había sido referida por otros. Lindau en 1926 conjuntaba en una misma entidad las alteraciones emangioblásticas de retina, cerebelo, médula espinal, páncreas, riñones, médula adrenal, hígado y epidídimo, que son las estructuras alcanzadas en este síndrome.

Verdaderamente este cuadro no corresponde a un TNED, ya que no existe ninguna lesión en la piel. Su inclusión como facomatosis dentro del antiguo concepto de lo que ahora se

conoce como TNED ha hecho que siga incluyéndosele entre estos síndromes. La EHL se caracteriza por angiomas retinianos y de otras estructuras del SNC, especialmente del tronco cerebral, cerebelo y médula espinal. La investigación por GM ha localizado el trastorno en un brazo corto del cromosoma 3. El mapeo cromosómico sitúa el locus de la EHL próximo al locus del oncógeno RF-1 sobre el cromosoma 3p25.⁽³⁴⁾

La RM, especialmente cuando se enriquece el estudio con gadolinio, muestra mejor que ninguna otra técnica los hemangioblastomas del cerebelo, los medulares e incluso los tumores de localización abdominal y renal.

Clínica y genética: Las edades extremas de aparición de la sintomatología en grandes series oscilan entre los 4 y los 68 años con una edad promedio de 26.3 años. Por ello, son raras las descripciones infantiles. De todas las maneras durante los primeros 10 años sólo se observa la angiomatosis retiniana que es la complicación más frecuente de la EHL en todas las edades. Junto a las lesiones retinianas que se observan en el 59% de los casos, se sitúan por orden de frecuencia, el emangioblastoma cerebeloso (59%), carcinoma renal (28%), hemangioblastoma de la médula espinal (13%) y el feocromocitoma (7%). Con porcentajes menores se sitúan los quistes renales, pancreáticos y epididimales, no estando clara la potencialidad de malignización de estos quistes especialmente del renal. Una tercera parte de los pacientes mueren a una edad media de 41 años. El hecho de que cada familia con EHL tenga tendencia a presentar una determinada complicación angiomatosis retiniana y angioblastoma cerebeloso además de feocromocitoma en otras,⁽³⁵⁾ pone en evidencia la existencia de un locus genético complejo que es capaz de originar diferentes mutaciones. Hay familias que muestran predisposición a dos tipos de tumores, como pueden ser feocromocitoma y lesiones renales.^(34,35)

Incontinentia pigmenti (IP)

La incontinencia pigmenti es una enfermedad bastante rara que se hereda por vía dominante ligada al cromosoma X, es decir, de mujer a mujer. Sólo la padece un varón entre 37 mujeres, ya que la mayoría de los sujetos con el sexo masculino afectados mueren intrauterinamente. Un buen número de los casos masculinos publicados corresponden a síndrome de Klinefelter, es decir a XXV.⁽³⁶⁾

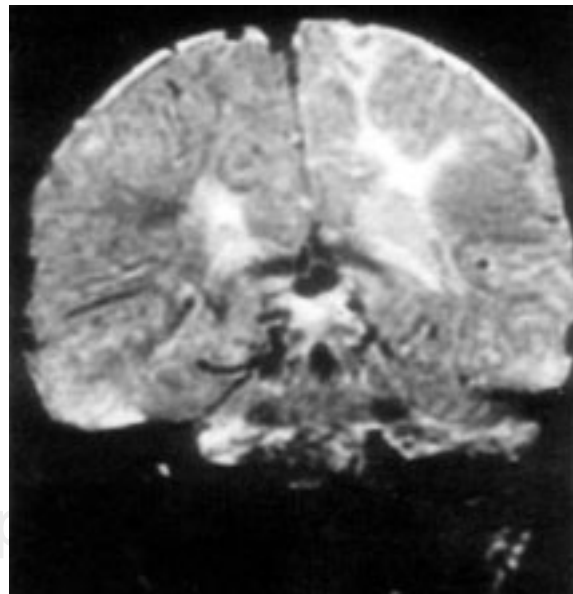
Las manifestaciones cutáneas pasan por tres estadios en la mayoría de los casos, habiendo un corto porcentaje de sujetos que desarrollan un cuarto estadio. En el primer estadio, que ocurre en el transcurso de las dos primeras semanas de la vida en el 90% de los casos, siendo al nacimiento en la mitad de ellos, las lesiones que se observan son eritematosas, maculares, papulosas, vesiculares, bullosas y algunas veces pustulosas; su localización preferente son los miembros inferiores, el tronco y el cuero cabelludo, lo cual va a tener una gran importancia ya que las lesiones cerebrales que tienen lugar en algunos de estos casos suelen situarse subyacentemente a las alteraciones de la piel cefálica. Las lesiones de

este primer estadio suelen durar días o pocas semanas, pero a veces permanece durante meses y ocasionalmente años y pueden alojar gran cantidad de eosinófilos, encontrándose también eosinofilia acusada en la fórmula sanguínea. Al primer estadio sigue un segundo estadio en el que las lesiones adquieren aspecto pustuloso, liquenoide, verrugoso, queratósico; se desarrollan a lo largo de unos meses afectando preferentemente a la piel de las piernas y del tronco. El tercer estadio ocurre a continuación del segundo y se desarrolla en pocas semanas, caracterizándose por la aparición de unas placas de coloración violácea, marrón o semioscura que se localiza en las piernas y en costados y que tienden a desaparecer en el curso de la segunda o tercera década. Se estima que aproximadamente un tercio de los casos desarrolla un cuarto estadio que consiste en las secuelas dejadas por las lesiones anteriores en forma de zonas hipopigmentadas y atróficas, localizadas generalmente en las piernas.⁽³⁷⁾

Recientemente hay casos descritos en la literatura con estudios por RM.⁽³⁸⁾ En ellos ha podido observarse que los pacientes con lesiones solamente en la piel, sin alteraciones neurológicas, presentan unas imágenes normales en la RM. Los sujetos con sintomatología neurológica, especialmente aquellos que presentaron un cuadro de sufrimiento cerebral agudo neonatal, muestran imágenes de atrofia cerebral generalizada o localizada con signos de gliosis postanóxica sin que pueda descartarse un cierto grado de disgenesia (Figura 10).

Hemangioma facial y malformaciones asociadas (Síndrome de Pascual-Castroviejo II)

Es probablemente el trastorno neurocutáneo vascular con



Figuras 10 RM T2 Echo-2 corte coronal la cual muestra lesión corticosubcortical en la región parietal del hemisferio cerebral izquierdo.

mayor prevalencia, más frecuente aunque el síndrome de Sturge-Weber. Fue descrito por Pascual-Castroviejo en 1978.⁽³⁹⁾ Posteriormente se han descrito casos aislados⁽⁴⁰⁾ y una gran serie⁽⁴¹⁾ que ha confirmado los hallazgos de la primera descripción.

El hemangioma puede aparecer en forma aislada, constituyendo lo que se conoce como hemangioma solitario, o bien formando un conglomerado de ovulaciones de tamaño variable y color brillante.

Clínicamente el hemangioma-Capilar (Figura 11 A) o cavernoso (Figura 11 B) se extiende por el tejido subcutáneo de la cabeza, cara, cuello y otras partes del cuerpo, especialmente en la zona genital.

No es raro observar el angioma extendiéndose por los dermatomas correspondientes a una, a dos o a las tres ramas sensitivas del nervio trigémino, especialmente a la primera y segunda, así como de los brazos o de otras zonas cutáneas. El hemangioma aparece la mayoría de las veces entre la tercera y quinta semanas de la vida, incrementando su tamaño durante algunos meses. Cuando afecta a la primera rama puede producir tal aumento de la vascularización de córnea y esclerótica que llega a molestar de forma muy considerable al niño que, no pudiendo evitar tocarse dicha zona, se provoca una leucoqueratosis por traumatismos de repetición. También hay casos en los que pueden aparecer desfigurados la cara, el pabellón auricular, los labios, nariz, párpados, pestañas y cejas. La lesión angiomatosa facial tiende a regresar hacia el segundo año, resolviéndose gradual y espontáneamente en el curso de unos años. Sólo el 6%-7% requieren cirugía plástica. Los grandes hemangiomas cavernosos, sin embargo, pueden dejar como una piel atrófica casi tan desfigurante como el propio hemangioma.^(39,41) Desde el punto de vista neurológico, estos pacientes muestran retraso en la evolución psicomotriz, variable en severidad de unos casos a otros.

El hemangioma muestra proliferación de sus células endoteliales en su periodo de crecimiento durante los prime-

ros meses de vida. La luz de los capilares se estrecha, ensanchándose durante la etapa de maduración. En la fase involucional se observan depósitos hialinos en las paredes de los capilares, que estrechan progresivamente la luz del vaso hasta cerrarla totalmente. En la fase final los capilares son sustituidos por tejido colágeno edematoso.⁽⁴⁰⁾

Este trastorno neurocutáneo, según nuestra experiencia,⁽⁴¹⁾ ocurre preferentemente en mujeres y va asociado en un alto porcentaje de casos a la presencia de anomalías vasculares intracraneales y/o extracraneales. En menor grado, pero también con cierta frecuencia, se asocia a defectos cerebelosos y a cardiopatía congénita. Entre las malformaciones vasculares hemos observado:⁽⁴¹⁾ persistencia de la arteria trigeminal (Figura 12 A) (en uno de los casos rellena a través de la arteria vertebrobasilar del lado contralateral), en un 30% de los sujetos, ausencia o gran hipoplasia de la arteria carótida homolateral al hemangioma en el 33% de los casos, ausencia de la vertebral del lado en que asienta el hemangioma facial en el 33% (raras veces la ausencia de la arteria aparece en el lado contralateral), y distribución anómala de las arterias intracraneales a partir de los troncos carotídeos o vertebrales (Figura 12 B) que entran en la cavidad craneal, ausencia de carótida externa y persistencia de arterias intersegmentarias que unen ambas vertebrales durante los primeros estadios del desarrollo embrionario y desaparecen más tarde.

La malformación de Dandy-Walker también ha sido referida en casos con hemangioma situado en zonas extrafaciales del organismo. En un caso pudimos observar la presencia de heteroterapia corticosubcortical en el hemisferio del lado en que existía ausencia de la arteria carótida interna. Desde el punto de vista embriológico se ha visto la relación existente entre la arteria trigeminal primitiva y el ganglio de Gasser, lo cual hace comprensible su persistencia en casos de hemangioma capilar localizado en las zonas faciales inervadas por ramas sensitivas del trigémino que confluyen en dicho ganglio.



Figuras 11 A y B. A) Angioma capilar extendiéndose por zonas faciales correspondientes a los dermatomas de 1ª y 2ª ramas trigeminales sensitivas. B) Angioma cavernoso gigante extendiéndose por toda la hemicara derecha.

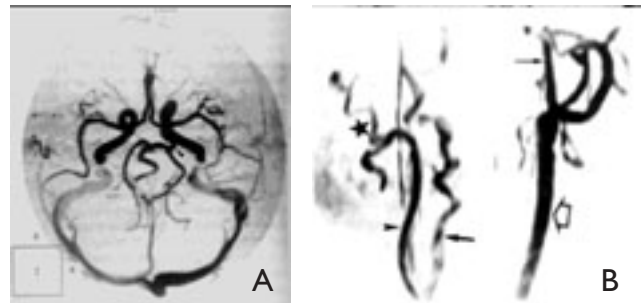


Figura 12 A. Síndrome de Pascual-Castroviejo II. Angio-RM intracraneal mostrando persistencia de la arteria trigeminal primitiva (punta de flecha). B. La angio-RM del cuello muestra la ausencia de la arteria vertebral en el lado izquierdo, mientras que aparece gruesa y tortuosa en el lado derecho (flecha normal). La arteria carótida primitiva aparece muy ensanchada en lado izquierdo (flecha abierta) y da origen a gruesas arterias carótidas externa e interna (flecha fina), mientras que la arteria carótida primitiva derecha es muy fina (punta de flecha) sin que se continúe con la carótida interna y dando origen sólo a la carótida externa (estrella).

Las malformaciones del cerebelo, tales como las de Dandy-Walker, podrían explicarse en estos casos por la acción de la noxa patógena en una edad embrionaria muy temprana, que puede estar entre la 4ª y 6ª semanas, cuando el embrión mide entre 4.6 mm y 12 a 14 mm y las arterias cerebrales se desarrollan a partir de los diferentes arcos aórticos y tiene lugar también la disembriogénesis que da origen al síndrome de Dandy-Walker y a malformaciones cardíacas. El seguimiento de algunos casos con grandes hemangiomas cavernosos nos ha permitido observar que estos sujetos presentan ensanchamiento de las arterias intracraneales subyacentes a las zonas faciales o cefálicas con el hemangioma subcutáneo y que, con el paso del tiempo (después de varios años), estas mega-arterias intracraneales sufren una involución en el tamaño de los vasos similar a la del hemangioma externo. Por ello, lo que anteriormente eran arterias muy ensanchadas —nunca vimos anomalías en las venas— aparecen al cabo del tiempo enormemente adelgazadas e incluso con interrupción de la luz arterial en algunos tramos.⁽⁴¹⁻⁴³⁾

Poco se puede hacer terapéuticamente en la mayoría de los casos. Dada la tendencia a regresar el hemangioma cutáneo, no suele ser necesario aplicar tratamiento a no ser con corticoides, cuya eficacia no se ha podido constatar en casos con hemangiomas cavernosos gigantes. Tampoco existe tratamiento para los defectos parciales del cerebelo. En el síndrome de Dandy-Walker, sin embargo, suele ser necesario aplicar shunt de drenaje del LCR.

REFERENCIAS

- National Institutes of Health Consensus Development Conference: Neurofibromatosis Conference Statement. *Arch Neurol* 1988; 45: 575-578.
- Walla MR, Marchuk DA, Andersen LE et al. Type I neurofibromatosis gene: Identification of a large transcript disrupt in three NF-1 patients. *Science* 1990; 249: 181-186.
- Yiskochil D, Euchberg AM; Xu 6 et al. Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type I locus. *Cell* 1990; 62: 187-192.
- Cathon RM, Weiss R, Xu 6 et al. A major segment of the neurofibromatosis type I gene. cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. *Cell* 1990; 62: 193-201.
- Ponder BAJ. Neurofibromatosis gene cloned. *Nature* 1990; 346: 703-704.
- Pascual-Castroviejo I. Trastornos neuroectodérmicos. En: I. Pascual-Castroviejo (ed). *El Libro del Año "Neurología"*. 1992: 5-53.
- Pascual-Castroviejo I, Martínez Bermejo A, López Martín V, Roche C, Pascual-Pascual SI. Optic gliomas in neurofibromatosis type I (NF-1). Presentation of 31 cases. *Neurología* 1994; 9: 173-177.
- Ledbetter DH, Rich DC, D'Connell P et al. Precise localization of NF1 to 17q11.2 by balanced translocation. *Am Hum Genet* 1989; 44: 20-24.
- Xu 6, O'Connell P, Viskochil D, et al. The neurofibromatosis type I gene encodes a protein related to GAP. *Cell* 1990; 62: 599-608.
- Gutamn DH. Recent insights into neurofibromatosis type I clear genetic progress. *Arch Neurol* 1998; 55: 778-780.
- Easton DF, Ponder MA, Huson SM, Ponder BAJ. An analysis of variation in expression of neurofibromatosis (NF) type I (NF1): evidence for modifying genes. *Am J Hum Genet* 1993; 53: 305-313.
- Sadeh M, Martinovits G, Goldhammer Y. Occurrence of both neurofibromatosis 1 and 2 in the same individual with a rapidly progressive course. *Neurology* 1989; 39: 282-283.
- Wuerteleki W, Rouleau GA, Williams JP et al. Neurofibromatosis 2: clinical and DNA linkage studies of a large kindred. *N Engl J Med* 1988; 319: 278-283.
- Huson FM, Thrush DC. Central neurofibromatosis. *Quart New Series* 1985; 55: 213-224.
- Progress in Tuberous Sclerosis. Editorial. *Lancet* 1990; 336: 598-599.
- Pascual-Castroviejo I, Patrón M, Gutiérrez M, Carceller F, Pascual-Pascual SI. Tuberous sclerosis associated with histologically confirmed ocular and cerebral tumors. *Pediatr Neurol* 1995; 13: 172-174.
- Shepherd CW, Beard MC, Gomez MR, Kurland LT, Whisnat JP. Tuberous sclerosis complex in Olmsted County, 1950-1989. *Arch Neurol* 1991; 48: 400-401.
- Gomez MR. (ED). *Tuberous sclerosis*. 2nd Ed. New York. Raven Press 1988.
- Yamamoto N, Watanabe K, Negoro T, Matsumoto A, Miyazaki S et al. Long-term prognosis of tuberous sclerosis with epilepsy in children. *Brain Dev* 1987; 9: 292-295.
- Westmoreland BF. Electroencephalographic experience at the mayo clinic. In: Gomez MR (Ed). *Tuberous Sclerosis*. New York, Raven Press 1988: 37-49.
- Pascual-Castroviejo I, Roche C, Martínez-Bermejo A, Arcas J, López-Martín V, Tendero A, Esquiroz JLH, Pascual-Pascual SI. Hypomelanosis of Ito. A study of 76 infantile cases. *Brian Dev* 1998; 20: 36-41.
- Lungarotti MS, Martello C, Cabro A et al. Hypomelanosis of Ito associated with chromosomal translocation involving Xq11. *Am Med Genet* 1991; 40: 447-448.
- Pascual-Castroviejo I. Hipomelanosis de Ito. Alteraciones neurológicas en una serie de 48 casos. En: I. Pascual-Castroviejo (ed): *Trastornos Neuroectodérmicos*. Barcelona. Prous, 1989: 127-137.
- Flannery DB. Pigmentary dysplasias, hypomelanosis of Ito and genetic mosaicism. *Am Med Genet* 1990; 35: 18-21.
- Urgellés E, Pascual-Castroviejo I, Roche C, Hernández-Moneo JL, Martínez MA, Vega A. Arteriovenous malformation in hypomelanosis of Ito. *Brain Dev* 1996; 18: 78-80.

26. Sybert VP. Hypomelanosis of Ito: a description, not a diagnosis. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 1415-1435.
27. Hatchwell E. Hypomelanosis of Ito in and X; autosome translocations: a unifying hypothesis. *J Med Genet* 1996; 33: 177-183.
28. Moss C, Larkins S, Stacy M, Blight A, Ferndon PA, Davison EV. Epidermal mosaicism and Blaschko's lines. *J Med Genet* 1993; 30: 752-755.
29. Pascual-Castroviejo I, Díaz-González C, García-Melian RM, González-Casado I, Muñoz Hiraldo E. Sturge-Weber syndrome: study of 40 patients. *Pediatr Neurol* 1993; 9: 283-288.
30. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Viaño J, Martínez V, Coya J. Sturge-Weber syndrome without facial nevus. *Neuropediatrics* 1995; 26: 220-222.
31. Pascual-Castroviejo I, López Martín V, Tendero A, Martínez Bermejo A, López-Terradas JM, Roche MC, Arcas J. Epidemiología y experiencia personal de los trastornos neuroectodérmicos. *Barcelona JR Prous* 1989: 1-71.
32. Noriega-Sanchez A, Marc Ant ON, Herdon JH. Oculocutaneous Melanosis, associate with Sturge-Weber syndrome. *Neurology* 1972; 22: 256-262.
33. Von Hippel Landau Disease editorial. *Lancet* 1991; 337: 1065.
34. Newmann HPH, Wiestler OD. Clustering of features of Von Hippel Landau syndrome: Evidence for a complex genetic locus. *Lancet* 1991; 337: 1052-1054.
35. Latif F, Tory K, Gnarra J, Yao M, Duch FM, Orcutt ML et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993; 260: 1317-1320.
36. Garrod AE. Peculiar pigmentation of the skin in a infant. *Trans Clin Soc Lon* 1906; 39: 217-217.
37. Avrahami E, Harel S, Hurgenson U, Cohn DF. Computed tomography demonstration of brain changes in incontinentia pigmenti. *AJDC* 1985; 139: 372-374.
38. Shuper A, Briant RN, Singer HS. Destructive encephalopathy in incontinentia pigmenti. A primary disorder? *Pediatric Neurol* 1990; 6: 137-140.
39. Goh WHS, Lo R. A new syndrome: cerebellar hypoplasia, cavernous hemangioma and coarctation of the aorta. *Dev Med Child Neurol* 1993; 35: 637-641.
40. Pascual-Castroviejo I, Viaño J, Pascual-Pascual SI, Martínez V. Facial hemangioma, agenesis of the internal carotid artery and cerebral cortex dysplasia: case report. *Neuroradiology* 1995; 37: 692-695.
41. Pascual Castroviejo I, Viaño J, Pascual-Pascual SI, Martínez V. Malformaciones Vasculares Congénitas en la Infancia. *Rev Neurol* 1999; 29: 217-230.
42. Pascual-Castroviejo I, Viaño J, Moreno F, Palencia R, Martínez Fernández V, Pascual-Pascual SI et al. Hemangiomas of the head, neck and chest with associated vascular and brain anomalies: A complex neurocutaneous syndrome. *Am J Neuroradiol* 1996; 17: 461-471.
43. Pascual-Castroviejo I, Veles A, Pascual-Pascual SI, Roche MC, Villarejo R. Dandy-Walker malformation: Analysis of 38 cases. *Child's Nervous System* 1991; 7: 88-97.

