

Síndromes neurocutáneos con afectación vascular

I. de Felipe, E. Quintanilla

Departamento de Dermatología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona, España.

RESUMEN

Existen multitud de enfermedades que cursan con alteraciones tanto neurológicas como cutáneas de naturaleza vascular. El interés del estudio de estas alteraciones cutáneas radica en la posibilidad de adelantar el diagnóstico antes de realiza pruebas de tipo inversivo o de esperar a que se desarrollen de forma florida alteraciones de tipo neurológico. Estas enfermedades o síndromes deberían por tanto clasificarse en función de las alteraciones vasculares cutáneas que se presentan deforma concomitante. Por otra parte, aunque existen síndromes que presentan más de un tipo de lesión vascular, y son por tanto difíciles de ser clasificados, pueden ser englobados según la alteración vascular más frecuentemente observada. Así tenemos síndromes que se asocian predominantemente a angiomas planos (Sturge-Weber, Shapiro-Shulman, Bonnet-Dechaume-Blanc, Cobb, Klippel-Trenaunay, Fegeler, Robert), hemangiomas cavernosos (Maffucci, blue-rubber-bleb-nevus, Proteus, Bannayan-Zonana, Riley-Smith, angiomatosis cavernosa familiar, síndrome POEMS), hemangiomas capilares (Rubinstein-Tayabi, Colfin-Siris, PHACE), telangiectasias (cutis marmorata telangiectásica congénita, Rendu-Osler-Weber, ataxia telangiectasia, Cockayne, De Sanctis-Cacchione), livedo reticularis (Sneddon, Divry-van-Bogaert), angioqueratomas (enfermedad de Fabry, fucosidosis) y hemangioblastomas (Von Hippel-Lindan). En teoría los angiomas son malformaciones y los hemangiomas son neoplasias benignas, aunque el origen ontogénico de estas lesiones vasculares no está muy bien establecido.

PALABRAS CLAVE

Angioma plano. Angioqueratoma. Hemangioblastoma. Hemangioma. Livedo reticularis. Síndromes neurocutáneos. Telangiectasia.

Correspondencia:

Dr. I. de Felipe. Departamento de Dermatología.
Clínica Universidad de Navarra.
Apartado de Correos 4209. E-31080 Pamplona.

SUMMARY

There are several syndromes in which neurological and cutaneous alterations of vascular origin, among other symptoms, occur. The key point of this fact is that these cutaneous signs permit early diagnosis, thus helping in further recognition of more complex syndromes and preventing unnecessary, harmful and costly diagnostic procedures or having to wait until the appearance of neurological signs. Therefore, these diseases should be classified attending to the most notorious vascular lesions they show, though they may show other less frequent cutaneous vascular lesions. In this way, these syndromes can be classified as associated with nevus flammeus (Sturge-Weber, Shapiro-Shulman, Bonnet-Dechaume-Blanc, Cobb, Klippel-Trenaunay, Fegeler, Robert), cavernous hemangiomas (Maffucci, blue-rubber-bleb-nevus, Proteus, Bannayan-Zonana, Riley-Smith, familial cavernous angiomatosis, POEMS syndrome), capillary hemangiomas (Rubinstein-Tayabi, Coffin-Siris, PHACE syndrome), telangiectasia (congenital telangiectatic cutis marmorata, Rendu-Osler-Weber, ataxia telangiectasia, Cockayne, De Sanctis-Cacchione), livedo reticularis (Sneddon, Divry-van-Bogaert), angioqueratoma (Fabry disease, Fucosidosis) and hemangioblastoma (Von Hippel-Lindau). Though we have tried that these vascular lesions should be named as angiomas if they are malformations and hemangiomas if they are benign neoplasias, they are called following morphological aspects rather than other criteria, due to their unknown origin.

KEY WORDS

Angioqueratoma. Hemangioblastoma. Hemangioma. Livedo reticularis. Neurocutaneous syndromes. Nevus flammeus. Telangiectasia.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes neurocutáneos con afectación vascular son alteraciones que afectan a múltiples órganos. Las alteraciones pueden consistir en malformaciones de tipo disembriopático o neoplasias, generalmente benignas, aunque a veces también de carácter maligno.

Las alteraciones vasculares que se presentan en estos síndromes son diversas. Por lo general se denomina angioma a la malformación y hemangioma a la neoplasia benigna. Muchos de estos nombres fueron acuñados antes de que se conociera el carácter neoplásico o malformativo de estos tumores y en respuesta a consideraciones descriptivas más que histológicas, de ahí que exista una confusa y variada nomenclatura que hace su estudio más complejo.

Hemos optado por clasificar estos síndromes en función de las alteraciones vasculares que presentan asociadas (Tabla I). El primer grupo lo forman los síndromes que se presentan con angiomas planos. Otras denominaciones son nevus flammeus o nevus telangiectásico. Consiste clínicamente en una mácula de extensión y coloración variables. Con el tiempo puede desarrollar elementos tuberosos. Se trata de una malformación congénita compuesta por vénulas de calibre y número mayores de lo normal. Un segundo grupo de síndromes se asocian a hemangiomas cavernosos, que están formados por vénulas dilatadas cubiertas en su interior por una sola hilera de células endoteliales. Estas lesiones son consideradas neoplasias porque van surgiendo progresivamente en el tejido subcutáneo o en la dermis. Tienen aspecto sacular y un color azulado según la profundidad en la que estén localizadas. Un tercer grupo de lesiones vasculares que afectan a la piel son los hemangiomas capilares. Estas lesiones son neoplasias benignas constituidas por vénulas ectásicas tapizadas por un endotelio de características morfológicas inmaduras. Se presentan al poco tiempo de nacer y van creciendo progresivamente hasta los 6 meses de edad involucionando posteriormente. Las telangiectasias son dilataciones, clínicamente evidenciables, de vénulas de calibre más ancho que los hemangiomas. No son neoplasias. Tampoco lo son la livedo reticularis, donde lo que se observa es la dilatación del tramo más ancho de las venas subcutáneas. Los angioqueratomas son el sexto tipo de lesión vascular, al que se asocian la enfermedad de Anderson-Fabry y la fucosidosis. Son alteraciones tanto vasculares como epidérmicas, en las que se observa hiperqueratosis suprayacente a la neoplasia vascular.

A modo aclaratorio, hemos de citar al tumor arteriovenoso acral. Es un tipo de neoplasia vascular benigna de aparición más frecuente en la zona distal de las extremidades y polo cefálico. Antiguamente se denominaba angioma cirsoide o anastomosis arteriovenosa. Están presentes en la retina de algunos pacientes con síndrome de Bonnet-Dechaume-Blanc, aunque éste lo hemos clasificado entre los procesos que cursan con hemangiomas cutáneos cavernosos.

SÍNDROMES ASOCIADOS A ANGIOMAS PLANOS

Síndrome de Sturge-Weber (SSW)

También denominado angiomatosis encéfalo-trigeminal, el SSW está constituido por la asociación de un angioma leptomeníngeo o pial, un angioma coroideo y un angioma plano facial de distribución trigeminal. Existen, no obstante, formas incompletas: angioma plano facial y leptomeníngeo sin afectación ocular, angioma facial y coroideo sin afectación en el SNC, angioma coroideo y leptomeníngeo sin afectación cutánea, y angioma leptomeníngeo únicamente, forma ésta que también es considerada integrante del SSW [1]. La presencia de estos angiomas se podría deber a la persistencia de los vasos primordiales de la época embrionaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La afectación cutánea está presidida por el angioma plano, de tono rosa pálido en la infancia y que habitualmente se oscurece con el tiempo; puede desarrollar elementos

tuberosos. El angioma plano afecta a la hemifacies ipsilateral al angioma pial y coroideo (aunque en un 30 % de los casos es bilateral) y su afectación se suele limitar al territorio del nervio trigémino (ocasionalmente supera estos límites). También a veces está presente en la mucosa oro-rino-faríngea, de cuya afectación se pueden derivar hemorragias.

La afectación oftálmica ocurre en el 47-55% de los casos, también es ipsilateral al angioma pial y afecta a la esclerótica y/o coroides. Puede consistir en la presencia de angioma coroideo, buftalmos, glaucoma, dolor ocular, desprendimiento de retina o pérdida de visión [2, 3]. Estas lesiones son más prevalentes si existe un angioma facial extenso o la afectación neurológica es bilateral.

La afectación neurológica se deriva del angioma leptomeníngeo y de las calcificaciones en la corteza del SNC. En el 13% de las ocasiones el angioma pial aparece de forma aislada sin asociarse a angioma facial u ocular. Estas lesiones producen crisis epilépticas que afectan a un 80% de los pacientes, y que en general se inician antes de los 5 años de edad. Son de tipo parcial motor y afectan al hemicuerpo contralateral al angioma facial y con frecuencia se hemigeneralizan. Estos pacientes presentan asimismo déficits motores parciales y retraso mental que aparece en el 70% de los casos.

Ocasionalmente se afectan otros órganos como el intestino, pulmón, riñón, páncreas o tiroides.

DIAGNÓSTICO

Debe demostrarse la presencia de angioma en las localizaciones características (SNC, coroides y cara). Los signos neurológicos ayudan a sospechar el diagnóstico. Para ello es fundamental realizar un estudio de imagen, siendo el más fiable la RM con contraste de gadolinio, tanto para las lesiones neurológicas como para las oftálmicas [2]. También se puede realizar una TAC craneal, que aunque es ideal para la observación de las calcificaciones craneales, no permite ver con tanta claridad el angioma pial. Asimismo, están indicados para valorar la afectación neurológica y oftálmica la realización de un EEG y un examen de fondo de ojo. El estudio con SPECT mediante Tecnecio⁹⁹ ha revelado una disminución en el flujo vascular al SNC en las áreas afectadas, que pueden ser incluso mayores que las observadas por la RM o la TAC [4,5].

TRATAMIENTO

El tratamiento electivo del angioma facial es el láser de colorante pulsado de 585 nm de longitud de onda, resultando en resolución bastante aceptable de la lesión.

El angioma coroideo no se trata como tal, y sólo se realiza fotocoagulación con láser de argón y administración de 1g/ día de acetazolamida cuando existe desprendimiento de retina [3]. Ocasionalmente se ha administrado radioterapia en el angioma coroideo [6]. El glaucoma puede requerir tratamiento quirúrgico.

El tratamiento de las crisis epilépticas debe ser enérgico para evitar lesiones neurológicas posconvulsivas. Se puede realizar profilaxis antiepiléptica aunque no está demostrado de momento que resulte eficaz o mejore el pronóstico. Los pacientes en los

que las crisis epilépticas son resistentes al tratamiento médico son candidatos a tratamiento quirúrgico mediante hemilobectomía o resección del área afecta [7]. Esta intervención debe realizarse antes de los 3 años de edad para evitar el déficit neurológico progresivo debido a las crisis epilépticas, aunque quede residualmente una hemiplejía o hemianopsia, y consigue la eliminación de las crisis en un 96% de los pacientes [7].

Síndrome de Shapiro-Shulman

Este síndrome fue descrito por vez primera en dos niños que presentaban angioma facial bilateralmente y alteraciones en el retorno venoso del SNC [8].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El angioma facial suele ser bilateral y puede afectar a las tres ramas del trigémino, cuello, mucosa bucal y palatina. De la misma manera existen alteraciones en las venas epicraneales que dificultan el retorno venoso. Esto provoca una ingurgitación de estas venas y un incremento en la presión intracraneal que conduce a la macrocefalia y, ocasionalmente, a la hidrocefalia comunicante. No se produce afectación neurológica grave aunque no se realice tratamiento quirúrgico para normalizar la presión intracraneal [9]. El shunt ventriculoperitoneal, por otra parte, es ineficaz para prevenir la macrocefalia.

Síndrome de Bonnet-Dechaume-Blanc

También conocido como síndrome de Wyburn-Mason, los pacientes afectados por este síndrome presentan un angioma que afecta a la cara, retina y al tronco del encéfalo. Es un síndrome raro que aparece en el nacimiento y se desconoce su tipo de herencia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La piel se ve afectada de manera inconstante y, cuando lo hace, se puede apreciar un angioma plano o tuberoso que abarca las regiones frontal, orbitaria y cuero cabelludo del lado contralateral al del encéfalo y homolateral al de la retina afectos. Esta afectación suele ser unilateral, aunque hay excepciones [10].

Existe afectación variable de la retina, quiasma óptico, tractos ópticos, pedúnculos cerebelosos superiores, núcleo dentado y tronco del encéfalo. Ocasionalmente se han visto afectados además los núcleos grises y la corteza occipital donde reside el área visual [11]. La malformación presente es un angioma arteriovenoso o cirsoide [12,13]. Esta afectación neurológica tiene como consecuencia una disminución en la agudeza visual y ocasionalmente un exoftalmus pulsátil. Los pacientes pueden presentar gingivorragias, epistaxis o trombocitopenia por afectar el angioma a la mitad inferior de la cabeza [14]. Se ha descrito hidrocefalia, hemorragia meníngea y retraso mental.

A veces se asocian a este síndrome otras alteraciones conformando facomatosis más complejas [15].

DIAGNÓSTICO

Las primeras manifestaciones clínicas suelen derivarse de la afectación cutánea o retiniana y consisten en una disminución de la agudeza visual. La afectación neurológica del SNC se establece por medio de la angiografía y/o la TAC craneal [16].

TRATAMIENTO

Se puede realizar, en caso de ser viable, tratamiento quirúrgico o embólico de las lesiones aneurismáticas o arteriovenosas en el SNC [17,18].

Síndrome de Cobb

También denominado angiomatosis cutánea meningoespinal, consiste en la asociación de un angioma que afecta a la región cutánea dorsal, y malformaciones arteriovenosas intradurales o intramedulares a nivel espinal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La afectación cutánea aparece como un angioma plano en el tronco. Ocasionalmente, el angioma es de tipo verrucoso [19]. También se ha descrito a veces la presencia de manchas café con leche [19].

Las manifestaciones neurológicas suelen comenzar a aparecer en la infancia o adolescencia y se derivan de la afectación de la médula espinal. Se pueden producir alteraciones en el control de los esfínteres, alteraciones sensitivas y disestesias siguiendo determinados niveles medulares, una paraplejía flácida o espástica o una paraplejía aguda [20]. Ocasionalmente se ha descrito hipertrofia contralateral de las extremidades [19].

DIAGNÓSTICO

La asociación de un síndrome medular y un angioma en la piel correspondiente a los niveles afectados, exige la realización de una angiografía selectiva y una TAC de la columna vertebral para descartar esta enfermedad [21].

TRATAMIENTO

Dado que en la mayoría de los pacientes la afectación medular conduce a alteraciones neurológicas, en caso de ser posible, se debe intentar el tratamiento quirúrgico de las lesiones arteriovenosas a dicho nivel.

Síndrome de Klippel-Trenaunay (SKT)

También denominado de Klippel-Trenaunay-Weber, este síndrome fue descrito por vez primera en 1900 y se define como la asociación de una tríada compuesta por un angioma plano, hipertrofia asimétrica de los tejidos blandos y varices, casi siempre

afectando a las extremidades inferiores [22]. Es un síndrome raro que ocurre en uno de cada 27.500 recién nacidos aproximadamente [23].

Se ha descrito una translocación en un paciente con SKT, [46,XX,t(5;11)(q13.3;p15.1)], que puede indicar que el gen responsable de este síndrome está localizado en una de estas dos regiones genéticas alteradas. Uno de los posibles candidatos es el gen para la proteína activadora de la GTPasa, gen RASA o GAP, cuya misión es el control del crecimiento y la diferenciación celular, y se localiza en la región citada del cromosoma 5 [24].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La lesión cutánea característica consiste en un angioma plano de color rosa pálido que afecta más frecuentemente a las extremidades inferiores, tiene morfología irregular y una gran extensión. Aparecen varices de medio a gran tamaño en las extremidades inferiores a edades tempranas de la vida. Otras alteraciones cutáneas observadas son la lipomatosis, hiperhidrosis, hipertrichosis, nevus pigmentarios y livedo reticularis.

Las lesiones que afectan a otros tejidos producen hemihipertrofia que puede afectar a cualquier región del cuerpo, incluido el encéfalo [25-27]. Se han descrito hemangiomas cavernosos y aneurismas en las arterias del encéfalo, meningiomas múltiples, hidrocefalia y criptorquidia [26-30].

En general el pronóstico de estos pacientes es excelente por cuanto no existe compromiso de funciones o estructuras vitales.

Síndrome de Fegeler

Fue descrito por vez primera en 1949 y consiste en la aparición de un angioma plano adquirido; surge tras un traumatismo o un herpes zoster, siguiendo la distribución del nervio trigémino.

Síndrome de Robert

También conocido como síndrome pseudotalidomida. Se hereda de forma autosómico recesiva.

Asocia la presencia de un angioma plano de localización centrofacial, hipertelorismo, pelo rubio plateado y microbraquicefalia en el momento del nacimiento.

SÍNDROMES ASOCIADOS A HEMANGIOMAS CAVERNOSOS

Síndrome de Maffucci

El síndrome comprende la asociación de tumores mesenquimales, hemangiomas cutáneos difusos y encondromas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las alteraciones cutáneas son del tipo del hemangioma cavernoso, múltiples, de forma sacular, color rojo a violáceo o azulado, apareciendo más frecuentemente en relación a las alteraciones óseas.

A nivel óseo aparece encurvamiento de los huesos largos y encondromas bilaterales que afectan más frecuentemente a las porciones acrales del cuerpo.

La afectación neurológica es secundaria a la aparición de gliomas o angiomatosis cerebromedular.

DIAGNÓSTICO

Los pacientes debutan con problemas musculoesqueléticos en la infancia. Los encondromas aparecen más tarde, en la segunda década de la vida, malignizándose algunos de ellos. Otros encondromas pueden producir fracturas patológicas.

TRATAMIENTO

Los problemas derivados de las alteraciones óseas deben ser resueltos de forma quirúrgica.

Síndrome de Blue-Rubber-Bleb-nevus

Este síndrome consiste en una hemangiomatosis cutaneovisceral. Es hereditario y sigue un patrón autosómico dominante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las lesiones cutaneomucosas son hemangiomas cavernosos. La mucosa que más frecuentemente se afecta es la del tracto gastrointestinal y las lesiones pueden traumatizarse y sangrar, ocasionando hemorragia digestiva y anemia ferropénica.

La afectación oftalmológica puede producir un exoftalmos intermitente o equimosis [31,32]. También pueden afectar a otros órganos como el pulmón, riñón, bazo, hígado, intestino y músculo esquelético [33].

La afectación neurológica se deriva de la aparición de estos hemangiomas cavernosos en las meninges. Se ha descrito la asociación con el meduloblastoma. Las lesiones pueden ir apareciendo o modificándose de tamaño a lo largo de la vida, y el síndrome puede presentarse solo o asociado a otros síndromes congénitos como el de Maffucci o la tetralogía de Fallot [31,34].

DIAGNÓSTICO

Estos pacientes suelen presentar hemorragia digestiva aguda [34, 35]. En caso de la aparición concomitante de hemangiomas cutáneos, se debe sospechar el síndrome de blue-rubber-bleb-nevus, para cuyo diagnóstico se debe realizar endoscopia digestiva.

Síndrome de Proteus

También denominado síndrome del hombre elefante, estos pacientes presentan alteraciones y hamartomas que afectan a una parte o a todo el cuerpo, la piel o el tejido subcutáneo [36]. No se ha encontrado un patrón hereditario.

La lipomatosis encefalocraneocutánea, considerada como una forma parcial de Proteus, es una enfermedad en la que aparecen hamartomas del tipo lipoma que afectan al SNC y a la piel de la cabeza; uno de estos pacientes presentaba una mutación en el gen de la neurofibromatosis 1, en el cromosoma 17 [37]. Este síndrome podría constituir una forma parcial de síndrome de Proteus.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Entre las alteraciones cutáneas se encuentran hemangiomas cavernosos, que afectan a toda la economía de la piel, linfangiomas, que producen lesiones cutáneas de coloración oscura, irregulares y sobresalientes en la piel, lipomas, manchas café con leche, nevus melanocíticos, máculas hipopigmentadas, nevus epidérmicos y otras lesiones [38,39]. Recientemente se han estudiado histológicamente estos tumores vasculares y se ha comprobado que son predominantemente de naturaleza linfática [40].

Las alteraciones de partes blandas son más frecuentes en cabeza y extremidades e incluyen hamartomas como lipomas e hipertrofia ósea que repercute en la simetría corporal, leiomiomas, macrodactilia, escoliosis, cifosis e higromas quísticos [36,38,39,41-43].

A nivel neurológico, se producen lesiones ocupantes de espacio constituidas por lipomas, hemangiomas cavernosos y meningiomas que pueden producir retraso mental, crisis epilépticas e incluso la muerte [44].

Las alteraciones oculares pueden producir estrabismo, retinopatía, cataratas, miopía y ptosis palpebral [39].

Las alteraciones genitourinarias pueden producir disfunción renal por la presencia de quistes o hamartomas renales, diabetes insípida nefrogénica, mesotelioma de la túnica albugínea testicular, hipertrofia vulvar o quistes papilares del epidídimo [38,39,43,45,46].

DIAGNÓSTICO

Se debe realizar el diagnóstico diferencial con el SKT por la hemihipertrofia corporal y con la enfermedad de Ollier por las alteraciones óseas.

Síndrome de Bannayan-Zonana

Consiste en la asociación de hamartomas subcutáneos y viscerales y macrocefalia. Se transmite de forma autosómico dominante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hamartomas viscerales y subcutáneos consisten en lipomas, linfangiomas y hemangiomas cavernosos, que no tienen normalmente repercusión funcional.

Existe una macrocefalia no acompañada de hidrocefalia que en muy raras ocasiones produce manifestaciones neurológicas. Se ha descrito la asociación de meningiomas en el SNC y retraso mental.

Síndrome de Riley-Smith

Está constituido por la asociación de hemangiomas cutáneos, pseudopapiledema y macrocefalia, y se hereda de forma autosómico dominante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La afectación cutánea está dominada por la aparición de hemangiomas cavernosos, de color rojo o violáceo si son más profundos y subcutáneos; se manifiestan en la primera infancia y se localizan por todo el cuerpo.

La afectación neurológica es de comienzo precoz. Aparece macrocefalia congénita y papiledema poco después de nacer.

Ocasionalmente se asocian linfangiomas, macropene y pigmentación moteada del pene. El paciente no presenta afectación de estructuras vitales y su crecimiento y pronóstico son buenos.

Síndrome de angioma cavernoso familiar

También llamado síndrome de Gas. Constituye la asociación de hemangiomas cavernosos en la piel, retina, cerebro y médula espinal. Es un síndrome hereditario autosómico dominante. Se ha localizado el gen responsable de este síndrome en un área de la región 11-22 del brazo largo del cromosoma 7 [47].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los angiomas cavernosos pueden producir alteraciones neurológicas por ocupación de espacio o sangrado que origina crisis epilépticas o defectos focales. Estas manifestaciones clínicas aparecen en la adolescencia y son muy variables.

Síndrome POEMS

La descripción de este síndrome fue realizada en 1968 por Simpo y el acrónimo corresponde a las alteraciones presentadas de forma característica: polineuropatía de tipo mixto, organomegalia, endocrinopatía, M-proteína y alteraciones cutáneas (skin changes). Otros sinónimos son los de síndrome de Crow-Fukase, síndrome de Takatsuki o síndrome PEP (polineuropatía, endocrinopatía y alteraciones de células plasmáticas).

Entre las alteraciones cutáneas aparecen hiperpigmentación, cambios esclerodermiformes, hirsutismo e hiperhidrosis. Las alteraciones cutáneas vasculares son hemangiomas glomeruloides, más que cavernosos, aunque englobemos el síndrome POEMS bajo este epígrafe. Puede estar presente entre el 24 y el 44% de los pacientes.

SÍNDROMES ASOCIADOS A HEMANGIOMAS CAPILARES

Síndrome de Rubinstein-Tayabi

Fue descrito en 1963 y se le conoce también como 'Broad thumb-hallux syndrome' por sus alteraciones óseas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes presentan en la mitad de los casos aproximadamente un hemangioma capilar que afecta a cara, cuello y espalda, manifestándose retraso mental, microcefalia, ptosis palpebral y un ensanchamiento de la parte distal de la falange de los primeros dedos de pies y manos.

Síndrome de Coffin-Siris

Este síndrome fue descrito en 1970 como la asociación de retraso mental y ausencia de la última falange del quinto dedo con sus estructuras ungueales. Además, se han descrito hemangiomas capilares, hipotonía muscular, hirsutismo, coxa valga, disminución de la densidad pilosa en el cuero cabelludo y peso disminuido en el nacimiento.

Síndrome de PHACE

Consiste en la asociación de defectos cerebrales de la fosa posterior (P), hemangiomas capilares (H), alteraciones arteriales (A), defectos cardíacos o coartación aórtica (C) y anomalías oculares (E) [48].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las alteraciones de fosa posterior más frecuentes son del tipo Dandy-Walker y consisten en la hipoplasia o ausencia del vermis cerebeloso con la formación de un quiste continuo con el cuarto ventrículo.

El hemangioma capilar surge a los pocos días del nacimiento y va creciendo hasta los seis meses, regresando posteriormente. Suele afectar a la cara y ser de gran tamaño [48]. Pueden aparecer además cataratas congénitas, rafe abdominal supraumbilical y hendidura esternal, coartación aórtica, ausencia o hipoplasia de las carótidas o de las

arterias vertebrales, dilatación aneurismática de la carótida o dilataciones de las arterias cerebrales. En el corazón los pacientes pueden presentar persistencia del ductus arteriosus, atresia de las válvulas tricúspide o aórtica y defectos septales ventriculares [48].

TRATAMIENTO

La malformación de Dandy-Walker requiere intervención quirúrgica con colocación de shunt ventriculoperitoneal. También las anomalías cardiovasculares requieren tratamiento quirúrgico en muchas ocasiones.

SÍNDROMES ASOCIADOS A TELANGIECTASIAS

Cutis marmorata telangiectásica congénita

Es un síndrome de presentación esporádica consistente en la aparición de telangiectasias, alteraciones cutáneas, oftalmológicas y neurológicas, en el momento del nacimiento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El signo cutáneo más constante es la aparición con el nacimiento de un cutis marmorata o telangiectasias, de localización acral, en las extremidades y en la región centrofacial. Además, pueden aparecer hemangiomas capilares, angiomas planos y ulceraciones.

Se ha descrito asimismo glaucoma congénito y opacidades corneales, macrosomía, macrocefalia y retraso mental.

Síndrome de Rendu-Osler-Weber

Es un síndrome de herencia autosómica dominante consistente en la aparición de múltiples telangiectasias cutaneomucosas y viscerales, que frecuentemente sangran produciendo complicaciones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las telangiectasias cutaneomucosas comienzan a aparecer en las regiones acrales de manos y pies, en la cara, pabellones auriculares, nariz, mucosa oral, conjuntival y nasal, desde la segunda década de la vida. Estas telangiectasias originan hemorragias y epistaxis. Menos frecuentemente se hacen aparentes clínicamente otras telangiectasias localizadas en otros órganos internos.

Con el tiempo, estas lesiones evolucionan formando fístulas arteriovenosas que originan complicaciones neurológicas: crisis convulsivas, hemiparesias transitorias, apraxias y

agnosias. En el pulmón se desarrollan shunts arteriovenosos, abscesos pulmonares y tromboembolismo pulmonar que puede producir la muerte.

Ataxia telangiectasia (AT)

Comprende alteraciones cerebelosas, telangiectasias oculocutáneomeníngicas, inmunodeficiencia y sensibilidad anormal a las radiaciones X y miméticas, y predisposición a sufrir neoplasias. Se puede heredar de forma autosómica recesiva o aparecer espontáneamente, afectando a varones y mujeres por igual, y a uno de cada 40.000 recién nacidos [49]. El defecto genético reside en una mutación del gen ATM (mutado en A-T) en 11q22-q23 [50]. El producto de este gen es miembro de una familia de proteínas necesaria para la reparación del ADN, tiene un peso molecular de 350 kDa y es responsable de la detención del ciclo celular en caso de haberse producido lesiones en el ADN nuclear [1,50]. La proteína ATM fosforila la subunidad p34 de otra proteína, la proteína de replicación A (RPA), también denominada Manan single stranded DNA binding protein (hSSB), a través de la cual ejerce su acción molecular. Se han descrito casi medio centenar de mutaciones en el gen ATM; de ellas, algunas afectarían a zonas de la proteína funcionalmente más importantes que otras [51,52]. Esto explica la enorme heterogeneidad clínica. Se ha demostrado asimismo en la AT una disminución en la cantidad de RPA activada (fosforilada), de la misma manera como ocurre en la senectud [53].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las telangiectasias aparecen tanto a nivel cutáneo como ocular. Primeramente aparecen en la infancia en la conjuntiva ocular de forma simétrica. Posteriormente, en una parte de los casos, aparecen las telangiectasias a nivel cutáneo, en la región malar, auricular, dorso de manos, huecos antecubital y poplíteo y cuello.

En cuanto a las manifestaciones neurológicas, éstas se presentan hacia los 12 meses de edad, cuando el niño comienza la deambulación, en forma de ataxia estática. Puede incluso aparecer antes, cuando el niño está sentado, en forma de ataxia de cabeza y tronco. También aparecen movimientos oculares anormales, retraso mental en un 30% de los casos e hiporreflexia tendinosa.

Los pacientes con AT padecen una inmunodeficiencia que les lleva a sufrir diversas enfermedades y desarrollar neoplasias. Las infecciones afectan al tracto respiratorio, tanto superior como inferior; son de gravedad variable según los pacientes, pero de carácter recidivante, lo que lleva a la formación de bronquiectasias. Éstas constituyen la principal causa de muerte en la AT. Las neoplasias más importantes son de tipo linfoproliferativo.

DIAGNÓSTICO

Los pacientes con AT presentan una elevación de α -fetoproteína y del antígeno carcinoembrionario. Asimismo presentan alteraciones en las inmunoglobulinas: niveles disminuidos de IgA, IgE, normales de IgG y aumentados de IgM.

TRATAMIENTO

Los pacientes evolucionan de forma progresiva, comenzando por las alteraciones neurológicas cerebelosas y posteriormente con la alteración de los cordones posteriores y atrofia muscular que los imposibilita para la demabulación y exige fisioterapia. Posteriormente sobrevienen infecciones que de ser muy repetidas o graves, se benefician de la administración de gamaglobulina humana intravenosa.

Síndrome de Cockayne

Se trata de una alteración de tipo congénito que se caracteriza por anomalías neurológicas y endocrinológicas, hipersensibilidad a las radiaciones solares y malformaciones. Se hereda de forma autosómica recesiva.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la piel aparecen diversas lesiones secundarias a la exposición solar: eritema, telangiectasias, pigmentación moteada, lesiones ampollosas que se resuelven dejando cicatrices en la cara y zonas fotoexpuestas.

En los comienzos de la infancia se hacen evidentes el retraso estaturoponderal y mental. También se produce degeneración retiniana que ocasiona ceguera.

Los pacientes afectados de este síndrome poseen agrandamiento de los pabellones auriculares y de las manos. Mueren antes de alcanzar la edad adulta.

Síndrome De Sanctis Cacchione

Este síndrome consiste en la asociación del xeroderma pigmentosum con retraso mental, coreoatetosis, enanismo y microcefalia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En las zonas fotoexpuestas de la piel se desarrolla poiquilodermia y una elevada incidencia de tumores.

SÍNDROMES ASOCIADOS A LIVEDO RETICULARIS

Síndrome de Sneddon

Es un síndrome raro que se presenta sin seguir un patrón hereditario y cursa con livedo reticularis cutáneo y accidentes cerebrovasculares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A nivel de extremidades y tronco aparece ya desde la niñez un patrón livedoide violáceo y reticulado. También pueden aparecer a nivel cutáneo úlceras, tromboflebitis y gangrena. Generalmente después, en la segunda y tercera décadas de la vida, se inician los accidentes cerebrovasculares aunque se ha descrito su comienzo a la edad de 5 años [54]. Los síntomas neurológicos incluyen migrañas, demencia precoz, ataques transitorios isquémicos y crisis epilépticas [55]. También posteriormente pueden aparecer poliarteritis nudosa, lupus eritematoso, artritis reumatoide, síndrome antifosfolípido, púrpura trombótica trombocitopénica, policitemia, déficit de factor S, aumento en la actividad del factor VII de la coagulación y coagulación intravascular diseminada [55]. Entre los síntomas oftalmológicos se han descrito oclusiones de la arteria central y neovascularización periférica de la retina [56].

DIAGNÓSTICO

Son útiles la realización de una TAC o una RM craneales para la detección de las áreas infartadas en el SNC [57].

Síndrome de Divry Van Bogaert

También conocido como angiomatosis cerebromeningea difusa no calcificante, presenta cutis marmorata y angiomas cerebrales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes presentan un cutis marmorata que afecta a extremidades y cara. La presencia de angiomas en el SNC produce síntomas neurológicos en la tercera década de la vida consistentes en crisis epilépticas, accidentes cerebrovasculares, demencia y síndromes piramidal o extrapiramidal. Se suele producir desmielinización progresiva de la sustancia blanca.

Los pacientes empeoran progresivamente y mueren hacia la cuarta o quinta décadas de la vida.

DIAGNÓSTICO

La presencia de la angiomatosis cerebral se confirma con una RM o una angiografía.

Enfermedad de Anderson-Fabry

También conocida como angioqueratomatosis corporal difusa, se produce por acúmulo en las células endoteliales y musculares de glicoesfingolípidos (trihexosilceramida) debido a un defecto enzimático lisosómico (α -D-galactósido galactohidrolasa) derivado de mutaciones en el gen α -GalA localizado en el cromosoma Xq22, que por su diversidad hacen clínicamente heterogénea a esta enfermedad [58-60].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los angioqueratomas son lesiones angiomasos con hiperqueratosis, es decir, afectación de la epidermis suprayacente. Están presentes en aproximadamente el 50% de los pacientes afectados por esta enfermedad [61]. Se localizan en todas las regiones del cuerpo pero principalmente en la región periumbilical, perigenital y extremidades inferiores.

La afectación ocular aparece también en la mitad de los pacientes aproximadamente y produce opacidades corneales y catarata. La afectación neurológica produce cefaleas, accidentes cerebrovasculares, crisis convulsivas y hemiplejía.

Estos pacientes también suelen presentar episodios de mialgias acompañadas de fiebre, e inducidas por el frío, calor o el ejercicio muscular, debido al acúmulo muscular de ceramidas. Se puede producir asimismo glomerulosclerosis focal y segmentaria, proteinuria e insuficiencia renal crónica [58].

Existen formas clínicas atípicas en donde persiste parcialmente actividad de la α -galactosidasa o en donde aparece de forma tardía una miocardiopatía hipertrófica sin otras manifestaciones sistémicas [59,62].

DIAGNÓSTICO

Se debe realizar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades que cursan con angioqueratomas como la fucosidosis, las galactosialidosis, la enfermedad de Kanzaki, la β -manosidosis, y la aspartilglucosaminuria [61]. Para confirmar el diagnóstico se debe realizar una biopsia, que por microscopia electrónica muestra los acúmulos lisosomiales y de ceramidas. En las biopsias de tejido muscular se observa aumento del número de gránulos de glucógeno y unos cuerpos lamelares entre las miofibrillas [62].

TRATAMIENTO

Se han estado desarrollando técnicas en cultivos celulares para la sustitución enzimática, mediante la introducción de un vector que contenga la enzima defectuosa, que posiblemente tengan éxito en el futuro [63,64].

Fucosidosis

En algunos pacientes con síndrome de Fabry existe un acúmulo de glicoceramidas sin que se detecten niveles disminuidos de α -galactosidasa. En algunos de estos pacientes se ha descubierto un déficit enzimático diferente, de α -L-fucosidasa, responsable de producir lesiones similares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes presentan angioqueratomas cutáneos y alteraciones neurológicas como en la enfermedad de Fabry. Además, a diferencia de ésta, aparece más frecuentemente retraso mental y enanismo; sin embargo están ausentes la afectación cardíaca, renal u ocular [65].

Angiomatosis retinocerebelosa o enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL)

Consiste en la asociación de un angioma retiniano, hemangioblastomas medular y cerebelosos, además de carcinomas renales y feocromocitoma. También se suelen asociar angiomas hepáticos, renales y lesiones quísticas en riñones, hígado, páncreas y epidídimo y tumores de otra índole en estas localizaciones. La enfermedad de VHL sigue un patrón de herencia autosómica dominante, y el gen responsable reside en la porción corta del cromosoma 3 (3p25-26) pudiendo tratarse de un gen recesivo de tipo antioncogén, cuya delección o pérdida a través de una translocación causaría la enfermedad [66]. En esta región se encuentra asimismo el gen supresor del tumor de células renales, de ahí seguramente su asociación con la enfermedad de VHL [67].

MANIFESTACIONES ESTACIONES CLÍNICAS

La afectación retiniana es la primera que generalmente muestra signos clínicos consistentes en disminución súbita de agudeza visual y dolor por desprendimiento de la retina o hemorragia del angioma retiniano. También, aunque menos frecuentemente, los pacientes pueden debutar con glaucoma, catarata o uveítis. Estos angiomas son en más de la mitad de los casos bilaterales y múltiples. La afectación neurológica se deriva de los hemangioblastomas cerebelosos o de otra localización. Aunque lo más frecuente es que los hemangioblastomas sean de localización iniatentorial y cerebelosa, pueden aparecer en otra localización [68]. Un 23% de los hemangioblastomas del SNC se asocian a un VHL [68,69]. Se pueden manifestar como una hipertensión craneal, cortejo neurovegetativo, disimetría y Romberg positivo. Los hemangioblastomas medulares por lo general no producen sintomatología.

Entre las neoplasias asociadas al síndrome, se encuentran el tumor de células renales, presente en el 40% de los pacientes, el carcinoma de células de los islotes de Langhans (17%), y el feocromocitoma, presente en un 10% de los casos. Otros tumores asociados con menor frecuencia son el cistadenoma papilar de epidídimo, el carcinoma de vejiga y tumores carcinoideos [70-73]. El cistadenoma papilar de epidídimo es un tumor benigno que se puede confundir con metástasis de un carcinoma de células renales [70]. Al haberse descrito la asociación de tumores de las células de los islotes de Langhans en el páncreas, y el hecho de que un tercio de estos pacientes tengan además un feocromocitoma, sugiere que el síndrome de VHL es parte del grupo de neoplasias múltiples endocrinas [71].

DIAGNÓSTICO

Se debe realizar un examen oftalmoscópico y una angiografía con fluorescencia. Si se encuentran más de un hemangioblastoma en el SNC y uno visceral, o uno visceral y antecedentes familiares de enfermedad de VHL, se puede establecer el diagnóstico con elevada probabilidad. No obstante, se debe sospechar VHL aun encontrando un hemangioblastoma único [68].

TRATAMIENTO

El tratamiento del hemangioblastoma del SNC es normalmente quirúrgico y tiene un éxito del 71% [68]. También se puede combinar la cirugía con la radioterapia,

consiguiendo una supervivencia del 58% a los 10 años [69]. Se ha aplicado también con éxito el láser de colorante amarillo para el tratamiento de los angiomas retinianos [74].

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez Barrionuevo AC. Síndromes neurocutáneos con predominio de anomalías vasculares. *Rev Neurol* 1996; 24: 107-84.
2. Griffiths PD, Boodram MB, Blaser S, et al. Abnormal ocular enhancement in Sturge-Weber syndrome: correlation of ocular MR and CT findings with clinical and intracranial imaging findings. *Am J Neuroradiol* 1996; 17: 749-54.
3. Althaus C, Sundmacher R. Combination therapy of circumscribed choroid hemangioma in contralateral Sturge-Weber syndrome with acetazolamide and laser coagulation. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1996; 208: 239-42.
4. Pascual Castroviejo I, Pascual Pascual SI, Viano J, et al. Sturge-Weber syndrome without facial nevus. *Neuropediatrics* 1995; 26: 220-2.
5. Bar Sever Z, Conolly LP, Barnes PD, Treves ST. Technetium-99m-HM-PAO SPECT in Sturge Weber syndrome. *J Nucl Med* 1996; 37: 81-3.
6. Zografos L, Bercher L, Chamot L, et al. Cobalt-60 treatment of choroidal hemangiomas. *Am J Ophthal* 1996; 121: 190-9.
7. Carson BS, Javedan SP, Freeman JM, et al. Hemispherectomy: a hemidecortication approach and review of 52 cases. *J Neurosurg* 1996; 84: 903-11.
8. Shapiro K, Shulman K. Facial nevi associated with anomalous venous return and hydrocephalus. *J Neurosurg* 1976; 45: 20-5.
9. Orr LS, Osher RH, Savino PJ. The syndrome of facial nevi, anomalous cerebral venous return and hydrocephalus. *Ann Neurol* 1978; 3: 316-8.
10. Mello LR, Detoni XA. Bonnet-Dechaume-Blanc syndrome. Report of a case with bilateral arteriovenous malformations. *Acta Radiol Suppl Stockh* 1976; 347: 187-92.
11. Picard L, Andre JM, Roland J, Arnould G. Angiomatose myelencephalo-occipitale. Forme posterieure du syndrome de Bonnet, Dechaume et Blanc. *Ann Radiol Paris* 1973; 16: 499-505.
12. Lalonde G, Duquette P, Laflamme P, Vezina JL. Bonnet-Dechaume-Blanc syndrome. *Can J Ophthalmol* 1979; 14: 47-50.
13. Cordier J, Raspiller A, Aflalo G, et al. Angioma frontal et aneurysme cirsoide retinien: parente avec le syndrome de Bonnet, Dechaume et Blanc. *Rev Otoneuroophthalmol* 1975; 47: 187-94.
14. Tasanen A. Bonnet-Dechaume-Blanc syndrome accompanied by mandibular angiomatosis and thrombocytopenia. *Br J Oral Surg* 1967; 4: 213-7.
15. Goldschmidt H, Thiede G, Pfeiffer RA, et al. Hemihypertrophie, Naevus sebaceus, multiple Knochenzysten und zerebroretinale Angiomatose: eine komplexe Phakomatose. *Helv Paediatr Acta* 1977; 31: 487-98.
16. Defauchy M. Aneurisme optochiasmatische et maladie de Blanc-Bonnet-Dechaume: vers un troisieme cas Mondial avec examen tomodesitometrique et arteriographie. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1987; 87: 995-1000.
17. Gibo H, Watanabe N, Kobayashi S, Sugita K. Removal of an arteriovenous malformation in the optic chiasm. A case of Bonnet-Dechaume-Blanc syndrome without retinal involvement. *Surg Neurol* 1989; 31: 142-8.

18. Morgan MK, Johnston IH, de Silva M. Treatment of ophtalmofacial-hypothalamic arteriovenous malformation (Bonnet-Dechaume-Blanc syndrome). Case report. *J Neurosurg* 1985; 63: 794-6.
19. Zala L, Mumenthaler M. Cobb Syndrom: assoziation mit verrukosem Angiom, ipsilateraler Hypertrophie der Extremitäten und Cafe-au-lait-Flecken. *Dermatologica* 1981;163: 417-25.
20. Baraitser P, Shieff C. Cutaneomeningospinal angiomatosis: the syndrome of Cobb. A case report. *Neuropaediatrics* 1990; 21: 160-1.
21. Gordon Firing S, Purriel JA, Pereyra D, Brodbeck Y. Aporte de un nuevo caso de síndrome de Cobb. Angiomatosis cutáneo meningoespinal. *Acta Neurol Latinoam* 1981;27: 99-111.
22. Klippel M, Trenaunay P. Du noevus variqueux osteohypertrophiques. *Archives of General Medicine (Paris)* 1900; 185: 641-72.
23. Higurashi M, Oda M, Iijima K, et al. Livebirth prevalence and follow-up of malformation syndromes in 27,472 newborns. *Brain Dev* 1990; 12: 770-3.
24. Whelan AJ, Watson MS, Porter FD, Steiner RD. Klippel-Trenaunay-Weber syndrome associated with a 5:11 balanced translocation. *Am J Med Genet* 1995; 59: 492-4.
25. Alpay F, Kurekcy AE, Gunesli S, Gokcay E. Klippel-Trenaunay-Weber syndrome with hemimegalencephaly. Report of a case. *Turk J Pediatr* 1996; 38: 277-80.
26. Spallone A, Tcherekayev VA. Simultaneous occurrence of aneurysm and multiple meningioma in Klippel-Trenaunay patients: case report. *Surg Neurol* 1996; 45: 241-4.
27. Nusser CA, Tuggle DW, McLanahan KB, Leonard JC. Splenic lymphangioma. An unusual manifestation of the Klippel-Trenaunay syndrome. *Clin Nucl Med* 1995;20: 844-5.
28. Nakamura K, Onitsuka T, Koga Y, et al. Aneurysm of the transverse cervical artery occurring in association with a cavernous hemangioma as a complication of Klippel-Trenaunay syndrome: report of a case. *Surg Today* 1995; 25: 978-81.
29. Biswas K, Sarkar AK, Sarkar S, et al. Klippel-Trenaunay-Weber syndrome associated with abdominal hamartoma with undescended testis. *Indian Pediatr* 1995; 32: 95-9.
30. Gupte GL, Deshmick CT, Bharucha BA, Irani SF. Klippel Trenaunay syndrome with hydrocephalus: an unusual association. *Pediatr Neurosurg* 1995; 22: 328-9.
31. Mc Cannel CA, Hoenig J, Umlas J, et al. Orbital lesions in the blue rubber bleb syndrome. *Ophtalmology* 1996; 103: 933-6.
32. Mojon D, Odel JG, Ríos R, Hirano M. Presumed orbital hemangioma associated with the blue rubber bleb nevus syndrome. *Arch Ophtalmol* 1996; 114: 618-9.
33. Mako EK. Small bowel hemangiomatosis in a patient with Maffucci's and blue rubber bleb syndromes. *Am J Roentgenol* 1996; 166: 1499-500.
34. Carr MM, Jameson CG, Lal G. Blue rubber bleb nevus syndrome. *Can J Surg* 1996; 39: 59-62.
35. Oksuzoglu BC, Oksuzoglu G, Cakir U, et al. Blue rubber bleb nevus syndrome. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 780-2.
36. Horie Y, Fujita H, Mano S, et al. Regional Proteus syndrome: report of an autopsy case. *Pathol Int* 1995; 45: 530-5.
37. Legius E, Wu R, Eyssen M, et al. Encephalocraniocutaneous lipomatosis with a mutation in the NF1 gene. *J Med Genet* 1995;32: 316-9.
38. Sato T, Ota M, Miyazaki S. Proteus syndrome with renal involvement. *Acta Paediatr Jpn* 1995; 37: 81-3.

39. Bale PM, Watson G, Collins F. Pathology of osseous and genitourinary lesions of Proteus syndrome. *Pediatr Pathol* 1993; 13: 797-809.
40. Vaughn RY, Leshner JL Jr, Chandler FW, et al. Histogenesis of vascular tumors in the proteus syndrome. *South Med J* 1994; 87: 228-32.
41. Fryns JP. Late-onset isolated cystic hygroma. A first clinical sign of Proteus syndrome. *Prenat Diagn* 1995;15: 757-61.
42. Delaporte E, Wendehene R, Descamps S, et al. Dysplasies hamartomateuses avec hemihypertrophie. Deux observations dont un syndrome Protee. *Arch pediatr* 1995; 2: 52-6.
43. Hotamisligil GS, Ertogan F. The Proteus syndrome: association with nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Genet* 1990;38: 139-44.
44. Rizzo R, Pavone L, Sorge G, et al. Proteus syndrome: report of a case with severe brain impairment and fatal course. *J Med Genet* 1990; 27: 399-402.
45. Frydman M, Kauschansky A, Vrsano Y. Ambiguous genitalia in Proteus syndrome. *Am J Med Genet* 1990; 36: 511-2.
46. Malamitsi Puchner A, Dimitriadis D, Bartsocas C, Wiedemann HR. Proteus syndrome: course of a severe case. *Am J Med Genet* 1990; 35: 283-5.
47. Gil Nagel A, Dubovsky J, Wilcox KJ, et al. Familial cerebral cavernous angioma: a gene localized to a 15 cM interval on chromosome 7q. *Ann Neurol* 1996; 39: 807-10.
48. Frieden IJ, Reese V, Cohen D. The association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. *Arch Dermatol* 1996; 132: 307- II.
49. Arthius M. L'ataxia telangiectasie. *Med Infant* 1968; 336: 577-80.
50. Vorechovsky Y, Luo L, Lindblom A, et al. ATM mutations in cancer families. *Cancer Res* 1996; 56: 4130-3.
51. McConville CM, Stankovic T, Byrd PJ, et al. Mutations associated with variant phenotypes in ataxia telangiectasia. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 320-30.
52. Baumer A, Bernthaler U, Wolz W, et al. New mutations in the ataxia telangiectasia gene. *Hum Genet* 1996; 98: 246-9.
53. Cheng X, Cheong N, Wang Y, Iliakis G. Ionizing radiation-induced phosphorylation of RPA p34 is deficient in ataxia telangiectasia and reduced in aged normal fibroblasts. *Radiother Oncol* 1996; 39: 4352.
54. Villaizan C, Ferrada MJ, Legarda I, et al. Sneddon's syndrome vasculopathy with antiphospholipid antibodies in a child. *Neurología* 1995; 10: 41-5.
55. Martini A, Orlandi G, Cosentino E, et al. Cerebral ischemia and livedo reticularis in a patient with impairment of coagulation factor VII and free protein S. *Ital J Neurol Sci* 1992; 13: 607-10.
56. Gobert A. Sneddon's syndrome with bilateral peripheral retinal neovascularization. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1995; 255: 85-90.
57. Martinelli A, Martinelli P, Ippoliti M, et al. Sneddon syndrome presenting with hemicranic attacks: a case report. *Acta Neurol Scand* 1991; 83: 201-3.
58. Van Loo A, Vanholder R, Madsen K, et al. Novel frameshift mutation in a heterozygous woman with Fabry disease and end-stage renal failure. *Am J Nephrol* 1996; 16: 352-7.
59. Okumiya T, Sakuraba H. Fabry disease (alpha-galactosidase deficiency). *Nippon Rinsho* 1995; 53: 2952-9.
60. Kawanishi C, Osaka H, Inoue K, et al. New point mutation (R301 X) of the alpha-galactosidase A gene causing Fabry disease. *Hum Mutat* 1995; 6: 186-7.

61. Kanzaki T. Lysosomal storage diseases with angiokeratoma corporis diffusum. *Nippon Rinsho* 1995; 53: 3062-7.
62. Uchino M, Uyama E, Kawano H, et al. A histochemical and electron microscopic study of skeletal and cardiac muscle from a Fabry disease patient and carrier. *Acta Neuropathol Berl* 1995; 90: 334-8.
63. Takada G, Takahashi T. Enzyme replacement therapy of patients with lysosomal storage disease. *Nippon Rinsho* 1995; 53: 3077-82.
64. Sugimoto Y, Aksentijevich I, Murray GJ, et al. Retroviral coexpression of a multidrug resistance gene (MDR I) and human alpha-galctosidase. A for gene therapy of Fabry disease. *Hum Gene Ther* 1995; 6: 905-15.
65. Epinette WW, Norins AL, Drew AL, et al. Angiokeratoma Corporis Diffusum with alfa-L-Fucosidase deficiency. *Arch Dermatol* 1973; 107: 754-7.
66. Hosoe S, Brauch H, Latif F, et al. Localization of the Von Hippel-Lindau disease gene to a small region of chromosome 3. *Genomics* 1990; 8: 634-40.
67. Michelini S, Urbanek M, Dean M, Goldman D. Polymorphysm and genetic mapping of the lumial oxytocin receptor gene on chromosome 3. *Am .1 Med Gen* 1995; 60: 183-7.
68. Boughey AM, Fletcher NA, Harding AE. Central nervous system hemangioblastoma: a clinical and genetic study of 52 cases. *J Neurol Psychiatry* 1990; 53: 644-8.
69. Smalley SR, Schomberg PJ, Earle JD, et al. Radiotherapeutic considerations in the treatment of hemangioblastomas of the central nervous system. *Int J Radiol Oncol Biol Phys* 1990; 18: 1165-71.
70. Kragel PJ, Pestaner J, Travis WD, et al. Papillary cystadenoma of the epidermis. A report of three cases with lectin histochemistry. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114: 672-5.
71. Binkovitz LA, Johnson CD, Stephens DH. Islet cell tumors in Von Hippel-Lindau disease: increased prevalence and relationship to the multiple endocrine neoplasias. *Am J Roentgenol* 1990; 155: 501-5.
72. Fellows IW, Leach IH, Smith PG, et al. Carcinoid tumor of the common bile duct; a novel complication of Von Hippel-Lindau syndrome. *Gut* 1990; 31: 728-9.
73. Kinbara H, Suzuki S, Nakano S, et al. A case of renal cell carcinoma and bladder carcinoma associated with Von Hippel-Lindau disease. *Hinyokika Kiyō* 1990; 36: 823-6.
74. Blodi CF, Russell SR, Pulido JS, Folk JC. Direct and feeder photocoagulation of retinal angiomas with dye yellow laser. *Ophthalmology* 1990; 97: 791-7.

Tabla 1. Clasificación de los síndromes neurocutáneos con predominio de alteraciones vasculares según este tipo de anomalía

Anomalía vascular	Síndrome	Hallazgos neurológicos
Angioma plano	Sturge-Weber	Crisis epilépticas, retraso mental, déficit motor
	Shapiro-Shulman	Macrocefalia, hidrocefalia comunicante
	Bonnet-Dechaume-Blanc	Disminución de la agudeza visual
	Cobb	Paraplejía, disestesia, lesiones medulares
	Klippel-Trenaunay-Weber	Hemihipertrofia encefálica
	Fegeler	Distribución en el nervio trigémino
	Robert	Microbraquicefalia
Hemangioma cavernoso	Maffucci	Gliomas y angiomas cerebro-medulares
	Blue rubber bleb nevus	Crisis epilépticas, lesiones focales
	Proteus	Crisis epilépticas, retraso mental
	Bannayan-Zonana	Macrocefalia, meningioma, retraso mental
	Riley-Smith	Macrocefalia y papiledema en el nacimiento
	Angiomatosis cavernosa familiar	Crisis epilépticas, lesiones focales
	POEMS	Polineuropatía
Hemangioma capilar	Rubinstein-Tayabi	Microcefalia, retraso mental
	Coffin Siris	Retraso mental
	PHACE	Defectos de fosa posterior, Dandy-Walker
Telangiectasia	Cutis marmorata telangiectásica congénita	Macrocefalia, retraso mental
	Rendu-Osler-Weber	Crisis epilépticas, hemiparesias transitorias, apraxia, agnosia
	Ataxia telangiectasia	Ataxia cerebelosa, retraso mental, hiporreflexia tendinosa
	Cockayne	Retraso mental
	De Sanctis Cacchione	Retraso mental, coreoatetosis, cefaleas, demencia precoz, crisis epilépticas
	Divry van Bogaert	Crisis epilépticas, demencia, síndrome piramidal y extrapiramidal, accidentes cerebrovasculares
Angioqueratoma	Fabry	Cefalea, crisis epilépticas, accidentes cerebrovasculares, hemiplejía
	Fucosidosis	Idem
Hemangioblastoma	Von Hippel-Lindau	Hemangioblastomas infratentoriales

