



FIGURA 69.9 A, Manchas típicas café con leche (*flecha*) en un niño con neurofibromatosis de tipo 1. B, Neurofibromatosis subcutánea en un paciente con neurofibromatosis de tipo 1. C, Neurofibroma pieziforme en un chico con neurofibromatosis de tipo 1. (Reproducido con permiso de: Roach, E. S. 1988, «Diagnosis and management of neurocutaneous syndromes», *Semin Neurol*, vol. 8, págs. 83-96.)

síntomas; su significado radica en sus implicaciones en el diagnóstico de la NF1. Por lo general, los nódulos de Lisch no son aparentes durante la primera infancia; por tanto, su ausencia no excluye el diagnóstico de NF1. De forma infrecuente, los niños con NF1 tienen hamartomas retinianos, pero éstos permanecen, habitualmente, asintomáticos.

En un pequeño porcentaje de pacientes con NF1 existe una displasia de las arterias renales o carótidas. La estenosis de la arteria renal produce hipertensión sistémica. Otra posible causa de hipertensión es el feocromocitoma. Existen varias formas de displasia de las arterias cerebrales, con mayor frecuencia el síndrome moyamoya, que da lugar a infarto cerebral en los niños y a hemorragia cerebral en los adultos. También se producen aneurismas arteriales.

Las manifestaciones esqueléticas más habituales de la NF1 consisten en estatura corta y macrocefalia. La macrocefalia es independiente de la hidrocefalia que acompaña a la estenosis acueductal, que

también se produce en este trastorno. Otras anomalías esqueléticas incluyen displasia de los huesos largos (que causa fracturas patológicas y pseudoartrosis subsiguiente), escoliosis y erosión ósea secundaria a un tumor adyacente.

Rasgos neurológicos de la neurofibromatosis de tipo 1

La NF1 afecta al sistema nervioso de varias maneras, pero las características clínicas varían incluso en los miembros afectados de la misma familia. Los tumores se asientan en el cerebro, la médula espinal y los nervios periféricos, aunque no con tanta frecuencia como en la NF2.

El glioma del nervio óptico (Fig. 69.11) es el tumor más habitual del SNC producido por la NF 1. Aproximadamente el 15% de los pacientes con NF1 tiene un glioma óptico unilateral o bilateral. La tasa de crecimiento de estos tumores varía, pero tienden a comportarse

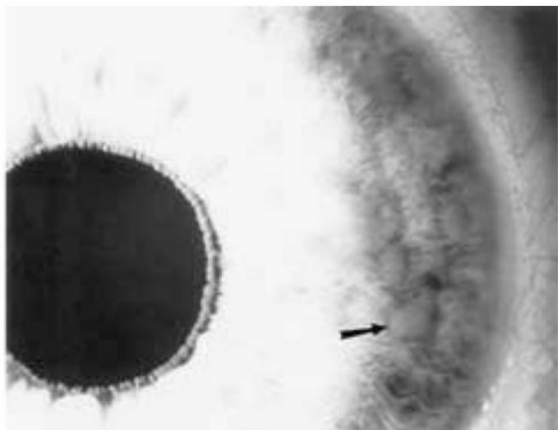


FIGURA 69.10 Nódulos de Lisch (*flecha*) en el iris de un paciente con neurofibromatosis de tipo 1. (Reproducido con permiso de: Roach, E. S. 1992, «Neurocutaneous syndromes», *Pediatr Clin North Am*, vol. 39, págs. 591-620.)



FIGURA 69.11 Tomografía computarizada del cráneo (de un niño con neurofibromatosis de tipo 1) que muestra gliomas bilaterales del nervio óptico, mayor en el nervio óptico derecho (*flecha*) que en el izquierdo. (Reproducido con permiso de: Roach, E. S. 1992, «Neurocutaneous syndromes», *Pediatr Clin North Am*, vol. 39, págs. 591-620.)

menos agresivamente en los pacientes con NF1 que en los que no tienen NF1. Cuando hay síntomas, los signos de presentación son atrofia óptica, pérdida de visión progresiva, dolor o proptosis; los dos primeros son más frecuentes. La pubertad precoz es un signo habitual de manifestación de tumores del nervio óptico en los pacientes con NF1. Sin embargo, algunos niños con NF1 presentan pubertad precoz incluso en ausencia de tumores ópticos (Zacharin, 1997). Las opciones terapéuticas incluyen observación con RM de cerebro seriada o radioterapia, quimioterapia o escisión.

Los ependimomas, meningiomas y astrocitomas del SNC se producen en los pacientes con NF1 con menor frecuencia que en los pacientes con NF2. Son habituales los neurofibromas y schwannomas, pero no siempre producen síntomas: se desarrollan en los pares craneales o en las raíces nerviosas de la médula espinal. Los síntomas de estos tumores (molestias, dolor, adormecimiento, debilidad y disfunción intestinal/vesical) reflejan su tamaño, localización y velocidad de crecimiento.

Aproximadamente el 60-78% de los pacientes con NF1 presenta un aumento de la señal en las lesiones de los ganglios basales, el tálamo, el tronco cerebral y el cerebelo en la RM potenciada en T2 (Fig. 69.12) (Menor et al, 1998). Estas áreas no son visibles rutinariamente con la TC. El origen y el significado de estas lesiones radiográficas no están claros, y se conocen a veces como objetos brillantes no identificados (OBNI). Todavía se discute si estas lesiones de RM se relacionan con la probabilidad de deterioro cognitivo. Los pacientes con NF1 tienden a conseguir una puntuación de cociente intelectual (CI) dentro del nivel normal, y se estima que el 40% de ellos tiene algún tipo de incapacidad de aprendizaje o problema de conducta.

Rasgos clínicos de la neurofibromatosis de tipo 2

Los pacientes con NF2 presentan pocas lesiones cutáneas y éstas tienden a ser leves. En vez de ello, estos pacientes a menudo tienen

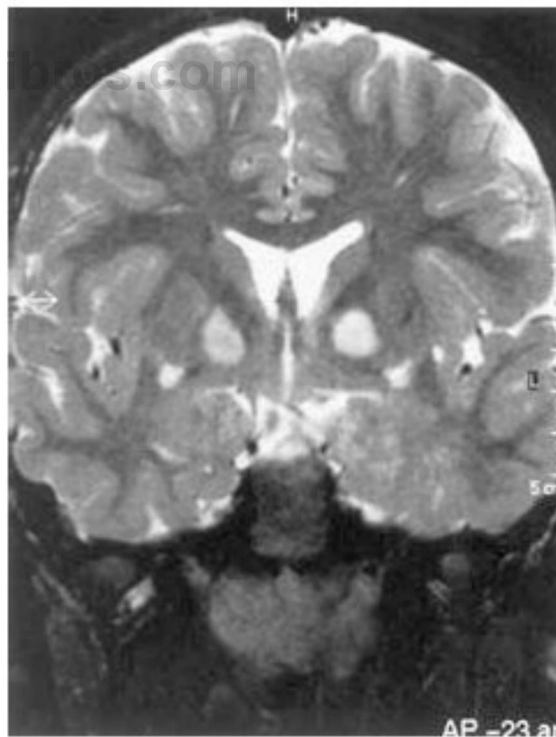


FIGURA 69.12 Imagen coronal de RM potenciada en T2 que muestra lesiones bilaterales de señal alta en los ganglios basales, alteraciones características de la neurofibromatosis de tipo 1.

múltiples tipos de tumores del SNC (por lo que, a veces, se designan como *NF central*). Las manchas café con leche y los neurofibromas subcutáneos son menos habituales. Los nódulos de Lisch son infrecuentes, aunque algunos pacientes muestran cataratas subcapsulares posteriores preseniles. NF1 y NF2 no se producen en diferentes miembros de la misma familia, porque se deben a mutaciones de diferentes genes.

La mayoría de los pacientes que cumplen los criterios diagnósticos establecidos para NF2 (v. Tabla 69.3) desarrolla, finalmente, schwannomas vestibulares bilaterales denominados anteriormente neuromas del acústico (Fig. 69.13). Clásicamente, los síntomas de NF2 se desarrollan en la adolescencia o al principio de la edad adulta, pero pueden iniciarse en la infancia. Los síntomas habituales de los grandes tumores del nervio auditivo incluyen pérdida de audición, acúfenos, vértigo, debilidad facial y cefalea. La pérdida auditiva unilateral es relativamente frecuente en los estadios precoces. Se debe considerar el cribado con respuestas del tronco encefálico auditivas o RM del cerebro anualmente.

Existen varios otros tumores del SNC, aunque son mucho menos frecuentes que los schwannomas vestibulares. Se aplica el término síndrome MISME (múltiples schwannomas heredados, meningiomas y ependimomas) a este trastorno. Las características clínicas de estos tumores dependen, principalmente, de la localización de la lesión dentro del cerebro o de la médula espinal. En algunos pacientes hay schwannomas de otros pares craneales. La frecuencia de meningiomas, ependimomas y astrocitomas está aumentada. Los pacientes con NF2 pueden desarrollar simultáneamente múltiples tipos de tumores, y el diagnóstico por imagen basal debe incluir el cerebro y la médula espinal.

SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS

Se pueden definir por lo menos 10 subtipos del síndrome de Ehlers-Danlos por sus manifestaciones clínicas, patrón de herencia y, en al-

gunos casos, defectos moleculares específicos. En conjunto, estos síndromes se caracterizan por piel frágil o hiperelástica (Fig. 69.14), articulaciones hiperextensibles, lesiones vasculares, facilidad de cardenales y una cicatrización excesiva tras las lesiones. Algunos pacientes desarrollan neuropatía periférica producida por ligamentos laxos, pero las lesiones vasculares, como el aneurisma (Fig. 69.15) y la disección arterial, son la amenaza más importante al sistema nervioso.

Más del 80% de los pacientes tienen el tipo I, II o III, y los otros subtipos son individualmente infrecuentes. El tipo IV es el que con mayor frecuencia da lugar a complicaciones neurovasculares, y su prevalencia es de 50.000 a 500.000. Habitualmente, se retrasa el diagnóstico del síndrome de Ehlers-Danlos de tipo IV por una menor tendencia a presentar las manifestaciones más evidentes de piel hiperelástica o articulaciones hiperextensibles, en comparación con los otros tipos. Todos los casos de Ehlers-Danlos de tipo IV familiar con una alteración documentada del colágeno de tipo III se transmiten con carácter autosómico dominante. Se han identificado varios defectos del gen *COL3A1* (que codifica para la cadena α -1 del colágeno de tipo III), en el cromosoma 2 (Schwartz et al, 1997). Las mutaciones de este gen son infrecuentes en los pacientes con aneurisma sin síndrome de Ehlers-Danlos de tipo IV (Hamano et al, 1998). La historia familiar en los pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos puede ser notable por la muerte por hemorragia aneurismática, rotura uterina, hemorragia desproporcionada con la lesión o rotura intestinal espontánea.

Aneurisma intracraneal

La publicación inicial del síndrome de Ehlers-Danlos fue relativa a una mujer adulta que presentaba aneurismas de las arterias carótida y vertebral. Posteriormente, se han notificado pacientes con aneurismas extracraneales e intracraneales, incluyendo varios individuos con aneurismas intracraneales múltiples. La mayoría de ellos producen síntomas al principio de la vida adulta, pero algunos se inician en la infancia y la adolescencia (v. Fig. 69.15).

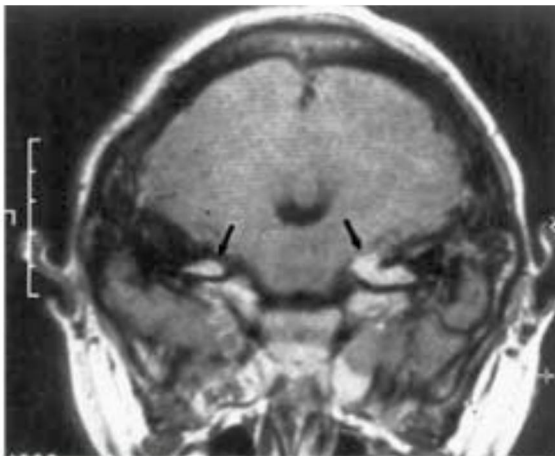


FIGURA 69.13 Imagen de RM craneal de un niño con neurofibromatosis de tipo 2, que muestra tumores vestibulares bilaterales (flechas). (Reproducido con permiso de: Roach, E. S. 1992, «Neurocutaneous syndromes», *Pediatr Clin North Am*, vol. 39, págs. 591-620.)



FIGURA 69.14 Hiperelasticidad cutánea del tórax anterior en un paciente con síndrome de Ehlers-Danlos sin enfermedad vascular cerebral. (Reproducido con permiso de: Roach, E. S. 1989, «Congenital cutaneovascular syndromes», en *Handbook of Clinical Neurology* (vol. 11). *Vascular Diseases*, eds. R. V. Vinken, G. W. Bruyn, H. L. Klawans, Elsevier, Amsterdam, págs. 443-462.)

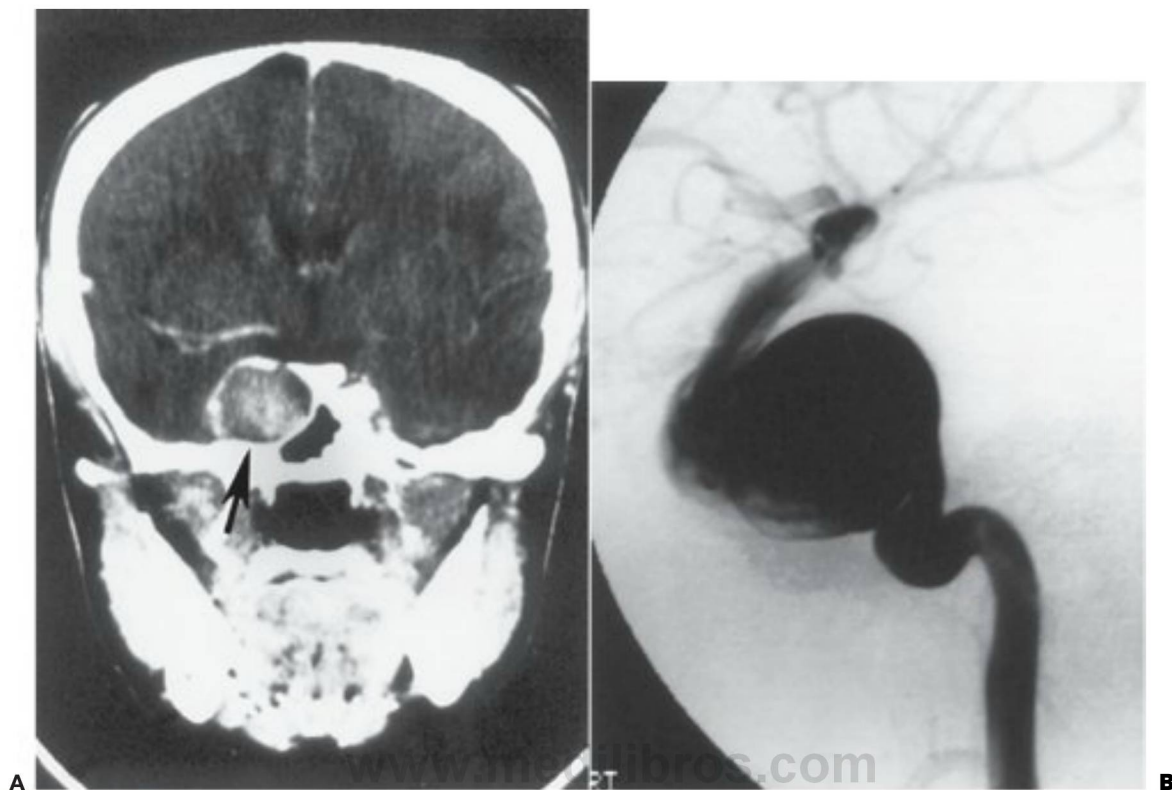


FIGURA 69.15 A, Tomografía computarizada con contraste en un paciente de 18 años con una historia familiar de síndrome de Ehlers-Danlos de tipo IV y cefaleas, que revela un aneurisma gigante (*flecha*) de la arteria carótida intracavernosa derecha. B, La angiografía de la carótida interna derecha confirma el aneurisma gigante de la arteria carótida intracavernosa. (Reproducido con permiso de: Roach, E. S. y Zimmerman C. F. 1995, «Ehlers-Danlos Syndrome», en *Stroke Syndromes*, eds. J. Bogousslavsky y L. R. Caplan, Cambridge University Press, London, págs. 491-496.)

El vaso intracraneal que con mayor frecuencia desarrolla un aneurisma es la arteria carótida interna, clásicamente en el seno cavernoso o justamente después de que emerja del seno. La rotura del aneurisma puede producirse de forma espontánea o durante una actividad vigorosa. Dado que el aneurisma a menudo se halla dentro del seno cavernoso (v. Fig. 69.15), con frecuencia su rotura crea una fistula carótido-cavernosa. Con menor frecuencia, el aneurisma se produce en otras arterias intracraneales, y en ellas es más probable que se presente con hemorragia subaracnoidea. En una familia, los miembros de tres generaciones diferentes sufrieron hemorragia subaracnoidea.

Fístula carótido-cavernosa

Algunos pacientes con el síndrome Ehlers-Danlos desarrollan una fistula tras un traumatismo menor en la cabeza, pero en la mayoría de los casos se produce espontáneamente. Las características clínicas de la fistula carótido-cavernosa incluyen proptosis, quemosis, diplopia y acúfeno pulsátil.

Los aneurismas intracraneales y las fistulas carótido-cavernosas aparecen conjuntamente. Probablemente, la rotura de un aneurisma de la arteria carótida interna dentro del seno cavernoso produce mu-

chas de las fistulas, aunque también se produce la formación espontánea de las fistulas sin aneurisma. El examen necrológico de estos casos revela fragmentación de la membrana elástica interna y fibrosis de porciones de la pared carotídea. Algunas otras arterias pueden mostrar roturas microscópicas entre la media y la adventicia. La fragilidad vascular del síndrome de Ehlers-Danlos de tipo IV hace difícil la angiografía estándar y la oclusión intravascular de la fistula.

Diseccción arterial

La disección arterial se ha documentado en la mayoría de las arterias intracraneales y extracraneales, y las características iniciales dependen primariamente de qué arteria se halla afectada. Un paciente con una disección vertebral desarrolló una masa dolorosa y pulsátil en el cuello. La disección de una arteria intratorácica puede producirse secundariamente en los vasos cervicales, y el embolismo pulmonar de una disección puede dar lugar a infarto cerebral. Una chica adolescente con cefalea y hemiparesia transitoria tenía un infarto que afectaba a la cápsula interna derecha, producido por una disección de la arteria carótida interna. La cirugía es difícil, porque las arterias son friables y difíciles de suturar, y el manejo del tejido da lugar a desgarros de la arteria o separación de sus capas.

SEUDOXANTOMA ELÁSTICO

El pseudoxantoma elástico, o síndrome de Grönblad-Standberg, es un trastorno hereditario del tejido conjuntivo con manifestaciones cutáneas, oftalmológicas y vasculares. Inicialmente identificado como un trastorno xantomatoso, el proceso subyacente consiste en una mineralización de las fibras elásticas. Las características clínicas y la velocidad de progresión varían considerablemente, incluso entre los miembros afectados de una misma familia.

Existen formas autosómicas dominantes y también autosómicas recesivas. Ambas están ligadas a la mutación del gen *ABCC6* en el cromosoma 16p 13.1, lo cual sugiere que la heterogeneidad alélica de un único gen puede ser responsable de todos los casos (Le Saux et al, 2000; Struketal, 1997).

Rasgos clínicos

Los signos cutáneos consisten en placas amarillentas o pápulas que afectan al cuello, axilas, abdomen o ingles, áreas de decúbito o poplíteas. Se han observado lesiones de aspecto similar en las membranas mucosas o en la mucosa intestinal. Los pacientes más ancianos comparten una semejanza facial, dados los cambios cutáneos redundantes y laxos en la cara y el cuello. El embarazo, la pubertad y las situaciones de estrés emocional pueden aumentar la velocidad de progresión de las lesiones cutáneas. Aunque las lesiones cutáneas del pseudoxantoma elástico se hacen aparentes antes de los 10 años de edad en, aproximadamente, la mitad de los pacientes, las complicaciones vasculares oclusivas o hemorrágicas se producen primariamente en los adultos (Van Soest et al, 1997). Pueden ser pruriginosas o asintomáticas.

El 85% de los individuos afectados tiene estrías angioides en el fondo ocular, por roturas de la membrana de Bruch. Estas lesiones oculares se desarrollan después de la aparición de las manifestaciones cutáneas, y pueden ser líneas irregulares grises o rojas que irradian desde la papila óptica; también pueden observarse en la enfermedad de Paget, la drepanocitosis y el síndrome de Marfan. Puede instaurarse una pérdida gradual de la visión por degeneración macular, o pérdida de la visión de una manera aguda por hemorragia de la retina.

La mayoría de las complicaciones sistémicas del pseudoxantoma elástico son el resultado de la degeneración y oclusión arteriales, pero la presentación clínica exacta depende en gran medida del órgano sistémico afectado. La oclusión progresiva de grandes arterias de los miembros inferiores puede dar lugar a claudicación intermitente. Las grandes arterias a menudo se muestran rígidas a la palpación, y las radiografías de las extremidades muestran, a veces, calcificación arterial. El prolapso de la válvula mitral es frecuente, pero habitualmente asintomático, y justifica la profilaxis con antibióticos antes de someterse a procedimientos dentales o a cirugía. La hemorragia gastrointestinal se produce principalmente en los adultos, pero también puede presentarse en los niños. El embarazo puede aumentar la frecuencia de hemorragia gastrointestinal. Se observa epistaxis, hematuria y hemoptisis, pero con menor frecuencia que la hemorragia gastrointestinal.

Se producen lesiones cutáneas no hereditarias, idénticas a la forma hereditaria, con la exposición localizada a compuestos de calcio o al uso crónico de penicilamina.

Rasgos neurológicos

Los rasgos neurológicos son secundarios a la afectación vascular. Como en otras partes del organismo, la disfunción cerebral puede ser el resultado directo de la oclusión o rotura arterial, o indirectamente

de hipertensión sistémica o de enfermedad cardiovascular. Habitualmente, el comienzo de las lesiones cerebrovasculares se retrasa hasta la vida adulta, cuando los pacientes presentan clásicamente oclusiones cerebrovasculares aisladas o múltiples que son el resultado del estrechamiento progresivo y, después, de la oclusión de una arteria. El patrón angiográfico recuerda al de la arteriosclerosis grave, pero si la oclusión se produce gradualmente, puede desarrollarse suficiente flujo colateral para evitar el ictus. Los aneurismas de la arteria carótida intracraneal son más habituales que los aneurismas de otras arterias intracraneales. Las primeras publicaciones de los frecuentes trastornos de conducta y psiquiátricos no se confirmaron mediante pruebas psicológicas objetivas. De modo similar, el porcentaje de pacientes con pseudoxantoma elástico que tiene epilepsia no difiere marcadamente del de la población general.

Tratamiento

El tratamiento de las hemorragias retinianas no es satisfactorio. El control cuidadoso de la presión sanguínea sistémica y la evitación de factores que pueden exacerbar las lesiones vasculares pueden ayudar a minimizar las complicaciones arteriales. Puede requerirse cirugía en la hemorragia gastrointestinal, y han sido útiles los injertos quirúrgicos de derivación para restaurar el flujo sanguíneo en los miembros afectados. Puede requerirse la corrección quirúrgica de los aneurismas intracraneales. Los pacientes deben limitar su participación en deportes de contacto con la cabeza, que podrían aumentar el riesgo de hemorragias retinianas. Puede ser beneficioso consultar con un nutricionista respecto a la moderación de la ingesta de calcio y favorecer dietas saludables para el corazón y los ojos. Evitar los productos derivados del tabaco y minimizar el ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos puede reducir las probabilidades de complicaciones. Se recomienda el consejo genético para el paciente y la familia.

TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH), también conocida como síndrome de Rendu-Osler-Weber o síndrome de Osler-Weber-Rendu, es un trastorno autosómico dominante muy penetrante caracterizado por telangiectasias de piel, mucosas y varios órganos internos. La prevalencia es de 1/10.000. Se han identificado dos *locus* genéticos responsables. Un gen está localizado en el cromosoma 9q33-34 (*THH1*) que codifica para la endoglina, una proteína que se une al factor de crecimiento transformante (TGF)- β 1. El otro gen se localiza en el cromosoma 12q13 (*THH2*), que codifica para la cinasa de tipo receptor de activina (Johnson et al, 1996). Hasta el 30% de casos son debidos a mutaciones espontáneas. Se han descrito gemelos idénticos con THH y malformación arteriovenosa (MAV) intracraneal pero, en general, las características clínicas y la edad de presentación son altamente variables. Los criterios diagnósticos incluyen epistaxis recurrente espontánea, manifestación visceral y un familiar de primer grado afectado.

Las telangiectasias cutáneas se producen con mayor frecuencia en la cara, los labios y las manos, y son menos frecuentes en el tronco. Las telangiectasias de la mucosa nasal con frecuencia producen epistaxis mucho antes de que se produzcan otras complicaciones de la enfermedad. Aproximadamente un tercio de los pacientes tiene telangiectasias conjuntivales, y el 10% tiene malformaciones vasculares

en la retina, aunque la pérdida de visión por esas lesiones no es frecuente. Las telangiectasias no son prominentes durante la primera década, pero tienden a agrandarse y a multiplicarse después.

Las lesiones vasculares diseminadas de los pulmones, del tracto gastrointestinal o del sistema genitourinario, dependiendo de qué sitio esté afectado predominantemente, pueden producir hemoptisis, hematemesis, melena o hematuria. Otros órganos y tejidos afectados pueden incluir tiroides, diafragma, hígado, páncreas, bazo, vértebras o aorta. Se producen MAV pulmonares en el 15-20% de los pacientes, y del 60 al 70% de todas las MAV pulmonares se asocian con la THH. La detección de MAV pulmonares incluye radiografía de tórax, gasometría arterial y ecocardiografía de contraste con burbujas para evaluar la derivación pulmonar. Se deben repetir las pruebas de detección cada 5 años o cuando aumente el número y tamaño de las MAV, como sucede durante la pubertad o el embarazo. Otras pruebas incluyen TC de tórax y angiografía pulmonar.

Rasgos neurológicos

Las complicaciones neurológicas son frecuentes. Los trastornos más habituales incluyen cefalea, mareo y crisis epilépticas. Las complicaciones menos frecuentes incluyen embolismo paradójico con ictus, hemorragia intraparenquimatosa o subaracnoidea y meningitis o absceso cerebral.

El embolismo paradójico a través de una fistula arteriovenosa pulmonar da lugar al infarto cerebral. Raramente puede formarse un coágulo dentro de la propia fistula antes de migrar a la circulación arterial. Los síntomas intermitentes son consecuencia de pequeños émbolos repetidos con mejoría subsiguiente. Los ataques isquémicos transitorios durante la hemoptisis pueden estar causados por embolismo aéreo por una fistula arteriovenosa pulmonar sangrante. En un paciente se observó aire dentro de los vasos de la retina. Aproximadamente el 1% de los pacientes desarrolla abscesos cerebrales o meningitis, probablemente porque los microémbolos sépticos evitan la filtración normal de la circulación pulmonar a través de una fistula arteriovenosa pulmonar.

Las alteraciones vasculares pueden encontrarse en cualquier parte del cerebro, la médula espinal o las meninges, y puede haber más de un tipo de lesión en el mismo paciente. Debe tenerse en cuenta la THH en los pacientes con malformaciones cerebrovasculares múltiples.

Los aneurismas intracraneales son mucho menos habituales que las MAV en los pacientes con THH. De hecho, el número de individuos que presentan THH y aneurismas intracraneales es tan pequeño que la asociación puede ser puramente coincidente. Ocurre lo mismo con la fistula cavernosa carotídea espontánea. Un adulto tuvo hemorragia subaracnoidea mortal por un aneurisma micótico.

La detección de MAV debería empezar con RM y angiografía por RM (ARM) del cerebro, aunque la angiografía cerebral es más sensible. Se recomienda realizar una angiografía cada 5 años con RM de vigilancia intermedia en los pacientes con MAV conocidas.

Tratamiento

Al igual que la mayoría de los síndromes neurocutáneos, el tratamiento de la THH está limitado al tratamiento de las complicaciones. Dado que muchas de las complicaciones neurológicas de la enfermedad surgen como resultado de una fistula arteriovenosa pulmonar, es esencial la resección o embolización de la fistula. El tratamiento de las MAV consiste en embolización, escisión o radioci-

rugia. Pueden ser necesarias la transfusión periódica y la administración crónica de hierro. A un niño con THH y síndrome de secuestro plaquetario se le trató eficazmente con aspirina. Para reducir el riesgo de absceso cerebral en los casos de MAV pulmonar no diagnosticada, se recomienda la profilaxis antibiótica antes de someterse a procedimientos dentales.

ENFERMEDAD DE FABRY

La deficiencia de α -galactosidasa A causa la enfermedad de Fabry (angioqueratoma corporal difuso). Esto permite la acumulación de glucosíngolipidos neutrales (especialmente, trihexósido ceramida y globotriaosilceramida o GL-3) en los lisosomas. Es la única enfermedad de almacenamiento lisosómico ligada al cromosoma X. Demuestra penetrancia mínima en las mujeres y penetrancia completa en los hombres. El diagnóstico se confirma por análisis enzimático en cultivos de leucocitos o fibroblastos. Existe el diagnóstico prenatal.

Rasgos clínicos

Los pacientes con enfermedad de Fabry desarrollan pápulas de color rojo oscuro o púrpura que tienden a manifestarse en grupos alrededor del ombligo o en las nalgas, escroto, caderas o muslos. Son capilares superficiales dilatados que se queratinizan. El tamaño y el número de las lesiones cutáneas aumentan gradualmente con la edad, aunque las lesiones por ellas mismas son asintomáticas.

Por lo general, las alteraciones oculares causadas por la enfermedad de Fabry no dan lugar a pérdida de visión, pero pueden llevar a que se sospeche la enfermedad. Son característicos los depósitos corneales en espiral (Fig. 69.16). Además, a veces son aparentes los depósitos en la cápsula anterior y las alteraciones de los vasos conjuntivales.

Los síntomas de la enfermedad de Fabry empiezan, habitualmente, durante la primera década de la vida con disestesias doloro-

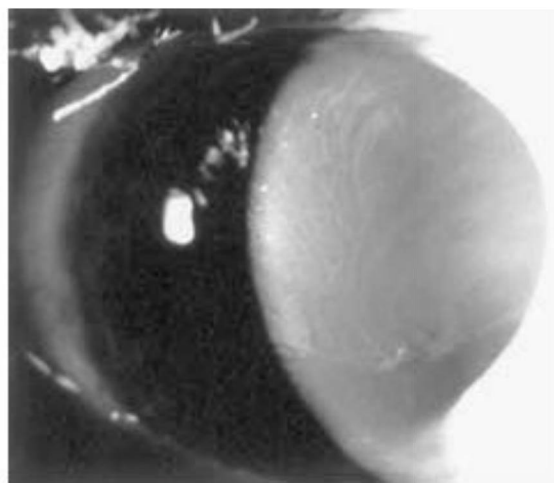


FIGURA 69.16 Opacidad corneal en remolino característica, en un paciente con la enfermedad de Fabry. (Cortesía del Dr. Carol F. Zimmerman.)

sas sensibles a la temperatura en los miembros distales. A menudo, el dolor se desarrolla antes de la aparición de las lesiones cutáneas características o cuando los hallazgos cutáneos son sutiles. El agua caliente, la fiebre, el ejercicio físico, el estrés y el consumo de alcohol pueden empeorar las disestesias.

En la enfermedad de Fabry se puede observar trombosis y hemorragia cerebral, aunque la trombosis es más frecuente. La hemorragia cerebral puede producirse incluso sin hipertensión sistémica por insuficiencia renal. La mayoría de los pacientes con complicaciones cerebrovasculares se halla en su tercera o cuarta décadas de la vida, pero a veces están afectados los adolescentes. Los déficits aparentes más habituales son las lesiones hemisféricas cerebrales, con hemiplejía y afasia, pero también se producen lesiones en el tronco encefálico. Otros síntomas del SNC son cefalea y demencia.

Las disestesias dolorosas son el resultado de la neuropatía sensorial asociada con la enfermedad de Fabry. Las biopsias del nervio revelan pérdida preferencial de las pequeñas fibras nerviosas, con mielina y sin mielina, y también pérdida de los pequeños cuerpos celulares de los ganglios espinales. Los gránulos de inclusión glucolipídicos se depositan dentro del citoplasma de las células endoteliales perineurales y vasculares.

Según progresa la enfermedad, la acumulación de glucolípidos en el endotelio vascular y en las células del músculo liso vascular da lugar a estrechamiento progresivo y oclusión de la luz vascular. Pueden encontrarse cambios vasculares en todo el cuerpo, incluyendo el riñón, el corazón, los pulmones y el tubo digestivo. La causa más frecuente de muerte en la enfermedad de Fabry es la afectación renal y la insuficiencia renal (empieza al inicio de la vida adulta).

Tratamiento

No se dispone de ningún tratamiento eficaz para la enfermedad de Fabry. La FDA ha aprobado la a-galactosidasa A humana recombinante de restitución, pero sigue siendo un tratamiento costoso. Los primeros hallazgos han demostrado una reducción del depósito de GL-3 en el endotelio capilar renal, sin una predicción definitiva de la correlación clínica. La plasmaféresis reduce el nivel de ceramida trihexosida circulante, pero no se ha demostrado si el procedimiento reduce las complicaciones a largo plazo. El trasplante renal alivia la insuficiencia renal en algunos pacientes y proporciona suficiente actividad enzimática para mejorar los síntomas, y posiblemente retrasa las complicaciones sistémicas.

La carbamazepina o la fenitoína pueden ofrecer alivio sintomático para las parestesias dolorosas, pero no reducen las complicaciones vasculares. El trasplante de médula ósea es un tratamiento potencialmente útil.

SÍNDROME DE STURGE-WEBER

El síndrome de Sturge-Weber (SSW) se caracteriza por angioma cutáneo facial (nevus «en vino de Oporto») y un angioma de cerebro y leptomeninges ipsilateral. Además del nevus facial, otros hallazgos incluyen retraso mental, hemiparesia y hemiatrofia contralateral y hemianopsia homónima (Bodensteiner y Roach 1998). Sin embargo, las características clínicas son altamente variables, y son frecuentes los casos con lesiones cutáneas y crisis epilépticas, pero con inteligencia normal y sin déficit neurológico focal. El síndrome se produce de forma esporádica y en todas las razas.

Rasgos cutáneos

El nevus afecta clásicamente a la frente y al párpado superior, pero también afecta a menudo a ambos lados de la cara, y se extiende al tronco y las extremidades (Fig. 69.17). Los nevus que afectan solamente al tronco o las áreas maxilar o mandibular, pero no a la parte superior de la cara se asocian raramente con angioma intracraneal. El angioma facial es habitualmente obvio en el nacimiento; puede engrosarse con el tiempo y desarrollar una textura nodular. Puede producirse una hipertrofia reactiva de hueso y del tejido conjuntivo adyacente. Algunos niños presentan características neurológicas y radiográficas de SSW, aunque no tienen lesiones cutáneas. Con mayor frecuencia, están presentes los hallazgos característicos cutáneos y oftalmológicos, sin evidencia clínica ni radiográfica de lesión intracraneal. Solamente el 10-20% de los niños con un nevus «en vino de Oporto» en la frente tiene un angioma leptomeningeo. Aunque el angioma leptomeningeo es clásicamente ipsilateral a un nevus facial unilateral, las lesiones cerebrales bilaterales se observan en por lo menos el 15% de los pacientes, incluyendo algunos con nevus cutáneo unilateral.

Rasgos oculares

El problema oftalmológico principal asociado con el SSW es el glaucoma (Sujansky y Conradi, 1995a). En un estudio, 36 de 51 pacientes (71%) tenían glaucoma, y en 26 el glaucoma se desarrolló a la edad de 2 años. El riesgo de desarrollo de glaucoma es máximo durante el primer año de edad y, luego, al final de la infancia. Están presentes el bftalmos y la ambliopía en algunos recién nacidos, causada evidentemente por un ángulo anómalo de la cámara anterior. En otros pacientes, el glaucoma se hace sintomático más tarde y, cuando no se trata, produce ceguera progresiva. La medición periódica de la presión intraocular es obligada, particularmente cuando el nevus se halla cerca del ojo. Los pacientes con SSW también pueden desarrollar angiomas coroides o heterocromasia del iris ipsilateral al nevus.

Rasgos neurológicos

Las principales alteraciones neurológicas del SSW son las crisis epilépticas, el retraso mental y los déficits neurológicos focales. Habitualmente, las crisis empiezan junto con la hemiparesia. La edad de comienzo de los síntomas y la gravedad clínica global son variables, pero el comienzo de crisis antes de los 2 años aumenta la probabilidad de retraso mental futuro y epilepsia refractaria. Los pacientes con crisis refractarias tienen mayor probabilidad de retraso mental, mientras que los pacientes que nunca han tenido crisis epilépticas habitualmente no tienen retraso mental. Pocos niños que siguen siendo normales después de los 3 años de edad desarrollarán más tarde deterioro intelectual grave.

Las crisis se desarrollan, finalmente, en el 72-80% de los pacientes con SSW con lesiones unilaterales, y en el 93% de los pacientes con afectación de ambos hemisferios. Las crisis pueden empezar en cualquier momento, desde el nacimiento hasta la vida adulta, pero el 75% de ellas empiezan durante el primer año, el 86% a los 2 años, y el 95% antes de los 5 años. Así pues, el riesgo de que un niño desarrolle crisis es mayor en los primeros 2 años, y después disminuye.

Inicialmente, las crisis motoras focales o las crisis generalizadas tonicoclónicas son el tipo de epilepsia más característico asociado inicialmente con el SSW. Otros tipos de crisis iniciales son los espasmos infantiles, las crisis mioclónicas y las atónicas. Las primeras escasas crisis a menudo son focales, incluso en los pacientes que más



FIGURA 69.17 A, Una paciente con la distribución clásica de nevus «en vino de Oporto» del síndrome de Sturge-Weber en la parte superior de la cara y párpados. B, Otro paciente cuyo nevus «en vino de Oporto» afecta a ambos lados de la cara y se extiende al tronco y brazo izquierdos. (A, Reproducido con permiso de: Roach, E. S. 1989, «Congenital cutaneous vascular syndromes», en *Handbook of Clinical Neurology* [Vol. 11], *Vascular Diseases*, eds. P. V.inken, G. W. Bruyn y H. L. Klawans, Elsevier, Amsterdam, págs. 443-462; B, Reproducido con permiso de: Roach, E. S. y Riela, A. R. 1995, *Pediatric Cerebrovascular Disorders*, 2ª ed., Futura, New York.)

tarde desarrollarán crisis generalizadas tónico-clónicas o espasmos infantiles. La probabilidad de crisis parciales complejas o crisis motoras focales es mayor en los niños mayores y en los adultos. Algunos pacientes continúan teniendo crisis diarias tras el deterioro inicial, a pesar de diversas medicaciones antiepilépticas a diario, mientras que otros tienen intervalos largos sin crisis, a veces incluso sin medicación, interrumpidos por racimos de crisis.

El deterioro neurológico producido por el SSW depende, en parte, de la localización de la lesión vascular intracraneal. Dado que la región occipital está implicada con frecuencia, son habituales las deficiencias del campo visual. A menudo, se desarrolla de forma aguda la hemiparesia, junto con la ráfaga inicial de crisis. Aunque muchas veces se atribuye a debilidad poscomicial, la hemiparesia puede ser permanente o persistir mucho más tiempo que las pocas horas típicas de un déficit poscomicial. Algunos niños desarrollan repentinamente debilidad sin crisis, ya sea como episodios repetidos de debilidad similar a los ataques isquémicos transitorios o como un episodio aislado similar al ictus con déficit persistente. En los niños con hemiparesia y crisis, es difícil establecer cuál aparece primero. No todos los pacientes presentan signos neurológicos focales permanentes.

Los hitos precoces del desarrollo son habitualmente normales, pero finalmente se desarrolla deficiencia mental de leve a profunda en, aproximadamente, la mitad de los pacientes con SSW (Sujansky y Conradi, 1995b). Solamente el 8% de los pacientes con afectación cerebral bilateral son intelectualmente normales. A menudo, las alteraciones de conducta son un problema incluso en los pacientes que no tienen retraso mental. Finalmente, la afectación clínica se estabiliza, dando lugar a hemiparesia residual, hemianopsia, retraso y epilepsia, pero sin deterioro ulterior. Se observan hemorragias microscópicas en muestras histológicas, aunque la hemorragia intracraneal significativa es infrecuente.

Estudios diagnósticos

La mayoría de los niños con un nevus facial «en vino de Oporto» no presenta angioma intracraneal. Los estudios de neuroimagen ayudan a diferenciar a los niños con SSW de los que presentan lesiones cutáneas aisladas. Aunque la calcificación de las circunvoluciones es una característica clásica del SSW, la apariencia «en líneas de tranvía» descritas primeramente en radiografías estándar no es frecuente, y casi nunca

está presente en los recién nacidos. La calcificación intracraneal puede demostrarse mucho antes con TC (Fig. 69.18) que con radiografías estándar de cráneo. Es aparente la atrofia cerebral extensa, incluso con TC, pero la atrofia sutil se demuestra más fácilmente con RM.

La RM con contraste de gadolinio (Fig. 69.19) muestra eficazmente los vasos intracraneales anormales en los pacientes con SSW, y con frecuencia es la mejor prueba para determinar la afectación intracraneal. Por ARM se obtienen directamente imágenes de los vasos anormales más grandes. La obtención de imágenes funcionales con tomografía por emisión de positrones (PET) (v. Capítulo 36E) demuestra un metabolismo reducido del cerebro adyacente a la lesión leptomenínea. Sin embargo, los pacientes con crisis de comienzo reciente tienen un metabolismo cerebral aumentado cerca de la lesión. La tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) muestra perfusión reducida del cerebro afectado. Tanto la PET como la SPECT revelan, con frecuencia, cambios vasculares que se extienden bastante más allá del área anormal detectada por TC (María et al, 1998). Aunque la obtención de imágenes funcionales puede no ser necesaria en todos los pacientes, estas pruebas pueden ayudar a establecer inicialmente un diagnóstico y a localizar la lesión antes de la cirugía.

La arteriografía cerebral ha dejado de ser un procedimiento de rutina en la valoración del SSW pero, a veces, es útil en pacientes atípicos o antes de la cirugía de epilepsia. Las venas son más anormales que las arterias. Las venas subependimarias y bulbares están agrandadas y tortuosas, y las venas de la superficie cortical son escasas. La falta de opacificación del seno sagital tras la inyección de la carótida ipsolateral puede ser secundaria a obliteración de las venas

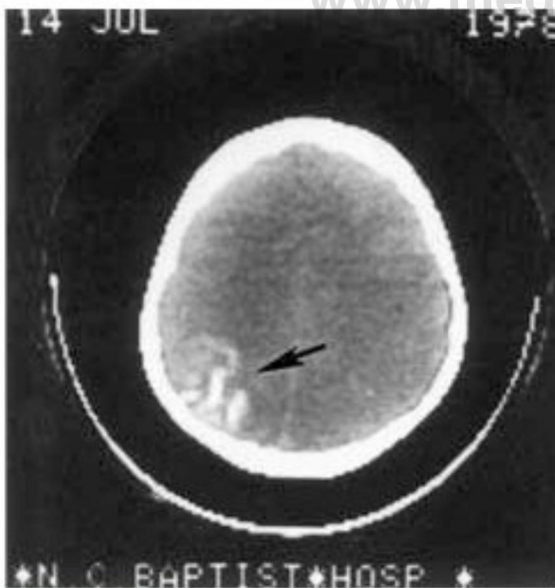


FIGURA 69.18 Tomografía computarizada de un paciente característico con síndrome de Sturge-Weber; el patrón de calcificación de las circunvoluciones (*flecha*) se observa fácilmente en el área occipital izquierda. (Reproducido con permiso de: García, J. C., Roach, E. S. y McClean, W. T. 1981, «Recurrent thrombotic deterioration in the Sturge-Weber syndrome», *Childs Brain*, vol. 8, págs. 427-433.)

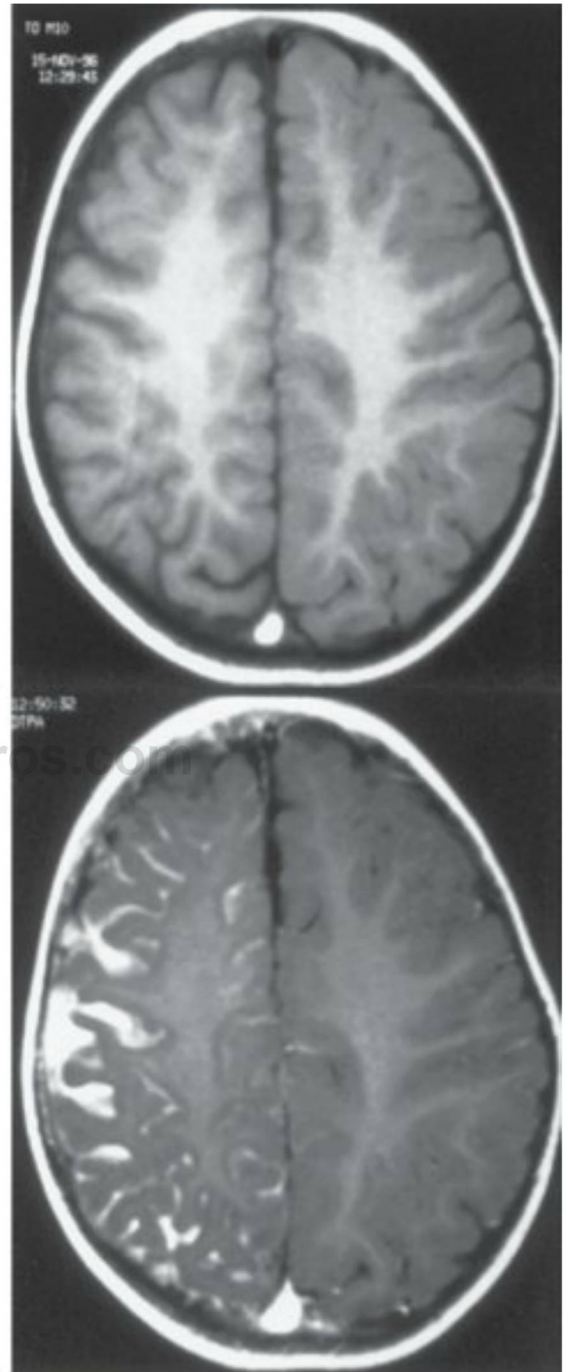


FIGURA 69.19 A, Estudio de imagen con RM en un niño con síndrome de Sturge-Weber; esta vista axial potenciada en T1, sin inyección de contraste, es normal. B, En la vista coronal con contraste con gadolinio, la RM revela un angioma leptomenígeo e intraparenquimatoso frontal izquierdo.

corticales superficiales por trombos; los canales venosos profundos anormales probablemente tienen un origen similar, ya que forman conductos colaterales debido a las venas corticales no funcionales.

Tratamiento

Generalmente, cuanto más extensa es la lesión intracraneal, más difícil es controlar completamente las crisis con medicación. A pesar de ello, es posible el control completo de las crisis en algunos niños. En un estudio, la mitad de los pacientes consiguieron un control completo de las crisis, y en un 39% adicional hubo un control parcial.

La resección de una lesión vascular cerebral localizada o la hemisferectomía a veces mejora el control de las crisis y puede facilitar un desarrollo intelectual más normal (Carson et al, 1996). La hemisferectomía precoz se ha recomendado en los pacientes cuyas crisis empiezan en la lactancia. La resección del área predominantemente afectada puede ser eficaz, y la sección del cuerpo calloso puede ser útil en algunos pacientes con enfermedad extensa. A pesar del acuerdo general de que la resección quirúrgica es eficaz, sigue habiendo algún debate respecto a la selección del paciente y al momento de la cirugía. Casi un paciente de cada 5 presenta lesiones cerebrales bilaterales, lo cual limita las acciones quirúrgicas, a menos que un hemisferio esté produciendo claramente la mayoría de las crisis. La mayoría de los médicos no se sienten cómodos al recomendar cirugía en un paciente que todavía no ha tenido crisis o en aquellos cuyas crisis se controlan completamente con medicación. Por tanto, el paciente seleccionado para cirugía es aquel que presenta crisis graves, que no responde a la medicación y con una disfunción clínica del área seleccionada para la escisión (p. ej., hemiparesia o hemianopsia).

Se han desarrollado las siguientes normas quirúrgicas en los pacientes con SSW. Las indicaciones de la hemisferectomía son: 1) crisis clínicamente significativas, y 2) sin respuesta a una prueba adecuada con antiepilépticos. La cirugía no sigue automáticamente al diagnóstico del SSW. Esta intervención requiere un centro con un programa en marcha de cirugía de epilepsia pediátrica, e instalaciones adecuadas a la edad para los cuidados preoperatorios y postoperatorios. A los pacientes con lesiones menos extensas se les debe realizar una resección limitada, más que una hemisferectomía completa, que preserve tanto cerebro normal como sea posible, incluso con el riesgo de tener que realizar otra intervención más tarde. La extirpación del cuerpo calloso debe reservarse a los pacientes con crisis refractarias tónicas o atónicas. En efecto, en los niños con SSW debería usarse un abordaje similar al de otros pacientes epilépticos.

HEMIATROFIA FACIAL PROGRESIVA

La hemiatrofia facial progresiva (síndrome de Parry-Romberg) se produce esporádicamente. La relación de este trastorno con el *coup de sabré* («sablazo»), la morfea y la esclerodermia lineal todavía está controvertida (Peterson et al, 1996). Tradicionalmente, se dice que la hemiatrofia facial progresiva afecta más al cráneo superior, mientras que el *coup de sabré* tiende a afectar, además, a la parte inferior de la cara. La esclerodermia y la morfea afectan a otras partes del organismo. Sin embargo, la comprensión de la patogenia es escasa, y ambas podrían tener un origen similar. Una distinción arbitraria basada en la distribución anatómica tiene por lo menos una utilidad práctica: como regla, es probable que solamente los pacientes en los que está afectada la parte superior de la cara y la cabeza desarrollen complicaciones cerebrales.

Rasgos clínicos

La hemiatrofia facial progresiva se caracteriza por atrofia unilateral de la piel, el tejido subcutáneo y el hueso adyacente (Fig. 69.20). El área atrófica es característicamente oblonga o lineal y, a veces, empieza con una lesión eritematosa elevada. La lesión puede empezar después de un traumatismo en el área. Finalmente, la atrofia se estabiliza dejando desfigurado al paciente.

Probablemente, el problema neurológico más frecuente es la epilepsia, que se asocia con hemiatrofia facial progresiva, y varios pacientes han desarrollado una hemiparesia habitualmente leve. Con menor frecuencia se producen diversos otros signos y síntomas neurológicos, incluyendo defectos cognitivos, neuropatía craneal o, incluso, signos del tronco cerebral. Son hallazgos habituales en las imágenes neurológicas las calcificaciones cerebrales y las lesiones en la sustancia blanca (Fig. 69.21).

La causa de la hemiatrofia facial progresiva y los trastornos relacionados se conoce poco. Se han propuesto varios mecanismos (p. ej., disgenesia cortical, disfunción del sistema nervioso simpático, meningoencefalitis crónica localizada), pero ninguno de ellos explica adecuadamente todos los hallazgos clínicos del síndrome.

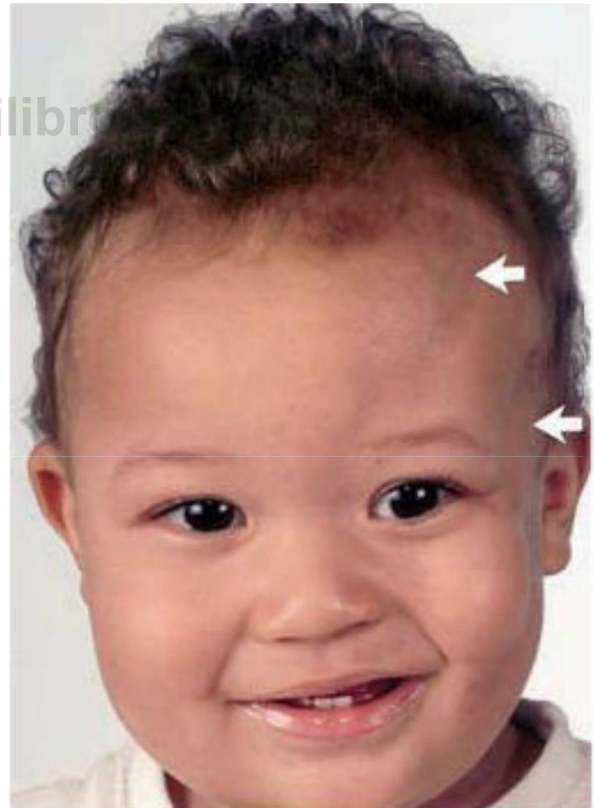


FIGURA 69.20 Atrofia unilateral de la piel y del tejido cutáneo (flechas) en un niño con hemiatrofia facial progresiva.

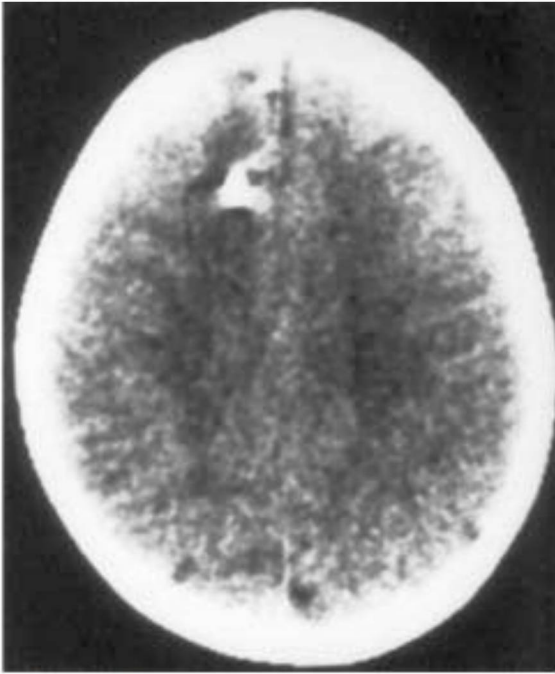


FIGURA 69.21 Tomografía computarizada que revela encefalopatía y calcificación frontal derecha en un paciente con hemiatrofia facial progresiva.

ATAXIA-TELANGIECTASIA

La ataxia-telangiectasia (AT) es un trastorno neurodegenerativo. El comienzo está marcado por una ataxia lentamente progresiva. Las características que se desarrollan más tarde son telangiectasias (pequeños vasos sanguíneos dilatados), inmunodeficiencia y sensibilidad celular a la radiación ionizante. Las telangiectasias distintivas afectan predominantemente a la esclerótica, los lóbulos de las orejas y el puente de la nariz, con afectación menos frecuente de párpados, cuello y fosas antecubitales y poplíteas. La aparición de esas telangiectasias en un niño con ataxia progresiva es patognomónica de AT. La característica no neurológica más notable de la AT es una frecuencia progresiva de infecciones sinopulmonares y riesgo muy aumentado de neoplasia del sistema linfoproliferativo, especialmente leucemia y linfoma. Las estimaciones de la prevalencia de AT, un trastorno autosómico recesivo que afecta igualmente a ambos géneros, oscila desde 1/40.000 hasta 1/100.000. La frecuencia del gen es tan alta como del 1 % de la población general.

Rasgos cutáneos

Las telangiectasias no se desarrollan clásicamente hasta la edad de 3 a 6 años, tras el comienzo de la ataxia. Otras dos características dermatológicas de la AT pueden pasar desapercibidas: la hipertricosis y, ocasionalmente, los cabellos grises (Gatti, 1995). La hipertricosis es notable particularmente en los antebrazos. Estas características a menudo se pasan por alto, pero en el contexto de un niño con ataxia

lentamente progresiva proporcionan claves para el diagnóstico correcto. Los cambios progericos, como la poiquilodermia, la pérdida de grasa subcutánea y la esclerosis, también se han asociado. Otras lesiones cutáneas que se asocian raramente con la AT son la dermatitis seborreica, las máculas café con leche, el vitíligo, la acantosis nigricans y el eccema. La relación causal entre estas lesiones y la AT es incierta. Se han publicado carcinomas basocelulares en adultos jóvenes, y pueden estar causados por radiosensibilidad anormal. Los granulomas cutáneos, asociados habitualmente con estados de inmunodeficiencia, como la inmunodeficiencia combinada grave y la hipogammaglobulinemia ligada al sexo, pueden aparecer como manifestaciones cutáneas iniciales de la AT.

Rasgos neurológicos

La ataxia, la primera manifestación de la AT, aparece cuando el niño aprende a andar, en el segundo año de vida. Predomina la ataxia del tronco, especialmente pronto en el curso de la enfermedad, de manera que resultan afectados el equilibrio sentado y la marcha. La fuerza muscular es normal, y los grandes hitos motores precoces tienden a alcanzarse a tiempo. La ataxia es lentamente progresiva, y los niños requieren clásicamente una silla de ruedas con una edad de 12 años. Según madura el niño, se hacen aparentes la ataxia de las extremidades, el temblor intencional y la mioclonía segmentaria. La coreoatetosis puede ser difícil de distinguir de la dismetría y el temblor intencional, pero puede dominar en el cuadro clínico en los niños mayores. A veces, la coreoatetosis puede parecer mioclonía segmentaria de las extremidades y el tronco. Aparece una distonía progresiva de los dedos en la segunda y tercera décadas de vida. Están afectados los músculos axiales, y se desarrolla gradualmente una postura encorvada. Existe disartria progresiva.

Son casi universales los movimientos anormales de los ojos en los niños con AT. Está dificultada la motilidad ocular voluntaria; las alteraciones más frecuentes son el nistagmo y las apraxias de la mirada voluntaria, como el seguimiento lento y la limitación de la mirada hacia arriba. La apraxia oculomotora puede preceder a la aparición de las telangiectasias, pero a menudo se confunde con una conducta de «llamar la atención». Se observa estrabismo en muchos niños jóvenes con AT, pero a menudo es transitorio y no justifica la cirugía correctora.

En los pacientes adultos con AT, los rasgos neurológicos incluyen atrofia muscular distal progresiva y fasciculaciones con conservación relativa de la fuerza proximal. La pérdida gradual del sentido de la vibración y de la posición indica la implicación de las columnas dorsales de la médula espinal, y los estudios neuropatológicos y electrofisiológicos revelan una polineuropatía periférica principalmente axonal.

Las imágenes seriadas del cerebro en los niños mayores y en los adultos muestran atrofia cerebelosa no progresiva (Sardanelli et al, 1995). Los estudios de autopsia han confirmado la impresión radiográfica de degeneración cerebelosa, con un número reducido de células de Purkinje, de células granulares y en cesta del córtex y de las neuronas de los núcleos vermiculares. En los adultos, se observan cambios degenerativos más extensos que afectan a la sustancia negra, a los núcleos del tronco del encéfalo y a la médula espinal. La conservación relativa de la corteza cerebral disminuye los déficits neuropsicológicos significativos.

Inmunodeficiencia y riesgo de cáncer

Aproximadamente el 10-15% de los pacientes con AT desarrollan una neoplasia maligna linfóide en la primera juventud (Taylor et al, 1996).

La leucemia linfática aguda de células T y los linfomas de células T son más habituales que los tumores de células B, aunque ambos son más frecuentes que en la población general. El riesgo aumentado de tumores de células T puede estar causado por un aumento en la redistribución cromosómica que se observa en los linfocitos T de pacientes con AT. Presumiblemente, la mutación de la AT permite un gran aumento del número de translocaciones formadas durante la recombinación, lo que da lugar a un riesgo aumentado de leucemia. Puede haber tumores de células T a cualquier edad, mientras que los linfomas de células B tienden a surgir en los niños mayores. La AT forma parte de una familia de trastornos caracterizados por defectos celulares específicos como respuesta a agentes que dañan el ADN. Esta familia incluye el síndrome de rotura de Nijmegen, el síndrome de Bloom y la anemia de Fanconi.

Se han notificado muchos otros tipos de tumores asociados con la AT, incluyendo disgerminoma, carcinoma gástrico, carcinoma de hígado, retinoblastoma y carcinoma pancreático. De hecho, los tumores no linfoides, principalmente los carcinomas, representan aproximadamente el 20% de todas las neoplasias en los pacientes con AT. Son frecuentes los tumores ginecológicos sólidos (ovario y útero) en estas pacientes, y parece que las parientes femeninas de los pacientes con AT tienen un riesgo aumentado de cáncer de mama. En algunas notificaciones de casos, también se han relacionado con la AT el astrocitoma cerebeloso, el meduloblastoma y el glioma.

Otra característica de la AT es la frecuencia de infecciones sinopulmonares. Un tercio de los pacientes tienen una inmunodeficiencia potencialmente grave. La sinusitis recurrente o crónica, la bronquitis, la neumonía y las bronquiectasias crónicas progresivas eran causas frecuentes de muerte en años anteriores, pero, actualmente, suelen responder al tratamiento con antibióticos. Sin embargo, se detectó bronquiolitis obliterante en cuatro pacientes con AT inmunodeficientes que murieron de insuficiencia respiratoria asociada con la infección pulmonar por citomegalovirus, micoplasma y *Pseudomonas aeruginosa*. Con frecuencia, el timo es pequeño o ausente en la radiografía de tórax, y en la autopsia puede ser solamente rudimentario.

Diagnóstico de laboratorio

Las pruebas de laboratorio útiles en el diagnóstico de la AT incluyen a-fetoproteína sérica, inmunoglobulinas y pruebas de radiosensibilidad celular. Casi todos los pacientes con AT tienen un nivel elevado de a-fetoproteína (que se utiliza como prueba diagnóstica de detección), y aproximadamente el 80% tiene disminuida la inmunoglobulina A sérica (IgA), la IgE o la IgG. Es especialmente característica una deficiencia selectiva de la subclase IgG2. Algunos pacientes con características clínicas de AT (ataxia progresiva de comienzo en la infancia con telangiectasias características) tienen a-fetoproteína sérica normal, y también son normales los niveles de inmunoglobulinas. Las características celulares típicas de la AT son un período corto de vida celular en los cultivos, alteraciones citoesqueléticas, inestabilidad cromosómica, hipersensibilidad a la radiación ionizante y a los agentes radiomiméticos, puntos de control defectuosos inducidos por radiación en las fases G₁, S y G₂ del ciclo celular y defectos en varias vías de transducción de la señal (Rotman y Shiloh, 1997).

El gen asociado con la AT (*ATM*) es grande, está localizado en el cromosoma 11q22-23, y se han descubierto más de 100 mutaciones del mismo en pacientes con AT. Esas mutaciones se distribuyen ampliamente en todo el gen *ATM*. Aunque la función del producto de este gen no se conoce completamente, pertenece a una familia de grandes proteínas implicadas en la progresión del ciclo celular y en

la respuesta de control puntual al daño del ADN. Se ha postulado que el *ATM* se activa específicamente por el daño oxidativo o por el estrés, iniciando los caminos de transducción de señal responsables de la protección de células ante tales agresiones. Así, la producción de especies de oxígeno reactivo por radiación ionizante puede desempeñar un papel importante en la mutagénesis de células con *ATM* ausente o anormal.

El riesgo elevado de neoplasia maligna en la AT subraya la importancia del diagnóstico precoz en los individuos afectados y la investigación rutinaria subsiguiente de leucemia y linfoma. El tratamiento de los déficits neurológicos es sintomático, por el momento. Se desconoce si los fármacos neuroprotectores, como los bloqueadores de los canales del calcio, los antioxidantes y las medicaciones que modulan los factores de crecimiento neuronal, pueden retrasar la neurodegeneración en la AT. Las recomendaciones terapéuticas incluyen vitamina E, ácido α -lipoico y ácido fólico, por su reducción teórica de las roturas y posteriores translocaciones o inversiones cromosómicas. Se dispone de consejo genético y diagnóstico prenatal.

SÍNDROME DEL PELO ENSORTIJADO

El síndrome del pelo crespo o ensortijado, también conocido como *enfermedad de Menkes* o *tricopoliodistrofia*, es un trastorno, ligado al sexo, del tejido conjuntivo y del metabolismo neuronal, producido por errores congénitos del metabolismo del cobre, es decir, una alteración de la exportación celular de cobre que causa una acumulación en todos los tejidos, excepto en el hígado y el cerebro. Se estima que la frecuencia de este síndrome oscila entre 1/40.000 y 1/298.000 nacidos vivos. En la forma clásica del síndrome del pelo crespo, los síntomas neurológicos empiezan en el primer año de vida, y el curso es rápidamente progresivo, produciéndose la muerte hacia el tercer año de vida en los casos más afectados. La causa de la muerte se relaciona con mayor frecuencia con una infección, complicaciones cerebrovasculares o el proceso neurodegenerativo. Se han publicado casos de inicio tardío y de individuos aparentemente asintomáticos. La base para el diagnóstico en algunas mujeres fue un bajo contenido de cobre en el hígado y un alto contenido de cobre en una muestra de biopsia intestinal. Los signos clínicos en estas chicas eran similares, pero más leves, a los que se observaban en los casos característicos de inicio neonatal. El análisis genético reveló una inactivación del cromosoma X normal.

Rasgos cutáneos

Las alteraciones del tejido conjuntivo son la característica más importante del síndrome de pelo crespo, e incluyen piel laxa, articulaciones hiperextensibles, divertículos en la vejiga y alteraciones esqueléticas. La enzima lisil oxidasa tiene pasos dependientes del cobre que están alterados en el establecimiento de la elastina y el entrecruzamiento del colágeno. El entrecruzamiento de la queratina y la producción de melanina también dependen del cobre, y la deficiencia de cobre causa las manifestaciones cutáneas características. El pelo presenta un color claro, es quebradizo, y al examen microscópico (Fig. 69.22) aparece como *pili torti* (pelo retorcido) y con tricornexis nudosa (fracturas completas o incompletas de los tallos del pelo a intervalos regulares). La tricornexis nudosa no es patognomónica del síndrome de pelo crespo; también se observa en la deficiencia de biotinidasa y en la aciduria arginosuccínica. La piel puede permanecer normal o estar difusamente hipopigmentada.

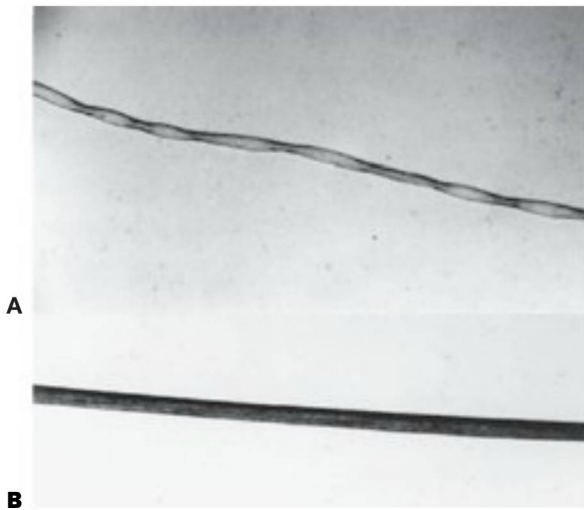


FIGURA 69.22 A, Tallo del pelo de un paciente con enfermedad del pelo crespo. B, Pelo normal.

Otros rasgos clínicos

Las variantes del síndrome de pelo crespo cubren un continuo clínico desde la casi normalidad hasta las formas clásicas graves de comienzo en la lactancia. La afectación multisistémica contribuye a los hallazgos típicos enumerados en la Tabla 69.4. Los recién nacidos tienden a sufrir cefalohematomas o fracturas óseas espontáneas, y desarrollan inestabilidad a la temperatura, diarrea y retraso del crecimiento en la primera infancia. La disfunción adrenérgica simpática, con hipotensión, hipotermia, anorexia y somnolencia, es atribuible a la alteración de la dopamina-β-hidroxilasa, que necesita cobre para la síntesis de la norepinefrina y de otros neurotransmisores.

Una variante alélica leve del síndrome de pelo crespo es el síndrome del cuerno occipital (también conocido como *cutis laxa ligada al X* o *Ehlers-Danlos tipo IX*) en el que predominan los síntomas del tejido conjuntivo. Este trastorno se denomina así por las exostosis características («cuernos orbitarios») que se deben a la calcificación de los músculos trapecio y esternocleidomastoideo en su inserción en el cráneo occipital. El desarrollo cognitivo y motor en esta variante puede ser normal, ligeramente retrasado o estar muy afectado.

Rasgos neurológicos

En los casos de inicio precoz, la hipotonía se desarrolla en las primeras semanas o meses de vida. Gradualmente, la hipotonía se transforma en tetraparesia espástica, con puños cerrados, opistótonos y postura de tijeras en cruz. Una característica prominente de esta enfermedad son las crisis, que pueden ser parciales o generalizadas. Las crisis mioclónicas son especialmente habituales. El retraso del desarrollo y la regresión aparecen entre los 4 y 6 meses de edad en la forma clásica. Tanto la sustancia gris como la blanca son anormales, y los hallazgos de la neuroimagen incluyen atrofia cerebral difusa, derrames o hemorragias subdurales, infarto, edema y la señal anormal de la sustancia blanca. Un lactante que desarrolló síntomas neurológicos al poco de nacer tenía una RM craneal a las 7 semanas de

TABLA 69.4

Rasgos neurológicos y sistémicos del síndrome del pelo crespo de inicio en la lactancia

| |
|--|
| Parto prematuro, bajo peso al nacer |
| Ictericia neonatal |
| Hipotermia |
| Expresión facial disminuida |
| Frente prominente |
| Carrillos abultados |
| Paladar estrecho |
| Piel hipopigmentada |
| Cutis laxa |
| <i>Pili torti</i> |
| Hernia inguinal |
| Hepatomegalia |
| Sordera |
| Divertículos en la vejiga |
| Laxitud articular |
| Alteraciones esqueléticas |
| Pectus excavatum |
| Huesos wormianos en el cráneo |
| Espolones metafisarios en los huesos largos |
| Ataxia |
| Crisis epilépticas |
| Hemorragia intracraneal |
| Hallazgos en neuroimagen |
| Atrofia cerebelosa y cerebral |
| Alteraciones en la sustancia blanca |
| Acumulaciones de líquido subdural |
| Vasos sanguíneos intracraneales y extracraneales dilatados y tortuosos |
| Edema cerebral |

edad que mostraba atrofia cerebelosa precoz e hipomielinización (Gelleret al, 1997).

Los vasos sanguíneos intracraneales y extracraneales pueden ser tortuosos, rizados y estar dilatados (Kim y Suh, 1997), lo que puede estar causado por fibras de elastina defectuosas o deficientes en las paredes de dichos vasos. Los estudios neuropatológicos muestran pérdida neuronal difusa y gliosis, que es particularmente prominente en el cerebro y el cerebelo. Los hallazgos microscópicos incluyen arborización dendrítica anormal en el córtex cerebeloso; las células de Purkinje pueden tener una apariencia de cabeza de medusa, y las células en la capa molecular pueden parecer sauces llorones.

Imágenes neurológicas

Los estudios de RM y TC craneal muestran atrofia cerebral difusa, con colecciones secundarias de líquido subdural que pueden ser suficientemente grandes como para producir una compresión leve del sistema ventricular. La existencia de grandes colecciones de líquido subdural y fracturas metafisarias en un lactante pueden llevar al diagnóstico erróneo de malos tratos. En los niños mayores, los estudios de RM revelan clásicamente alteraciones difusas de la señal de la sustancia blanca sugestivas de desmielinización y gliosis, mientras que, en los lactantes, la sustancia blanca puede estar afectada solamente de forma focal. La RM de rutina muestra vasos sanguíneos intracraneales tortuosos, que se observan mejor por ARM o angiografía convencional. Las radiografías craneales muestran huesos wormianos.

Estudios genéticos

Un gen implicado en el transporte transmembrana del cobre (*ATP7A*, también denominado *MNK*) se ha implicado en la enfermedad del pelo crespo, y también en el síndrome del cuerno occipital. El *ATP7A* se localiza en el Xq13.3, y es altamente homólogo con el gen implicado en la enfermedad de Wilson. Se encuentra *ATP7A* ARNm en varios tipos celulares y órganos, excepto en el hígado, lo que explica la observación clínica de que el hígado no acumula cobre en exceso y, por tanto, no está en gran medida afectado en el síndrome de pelo crespo. Sin embargo, en la enfermedad de Wilson, el *ATP7B* se halla afectado; esta bomba defectuosa del transporte de cobre hacia fuera del hígado es lo que produce una acumulación de cobre principalmente en el hígado.

El síndrome de pelo crespo de comienzo en la lactancia surge de la mutación extensa del *ATP7A* (p. ej., grandes eliminaciones y mutaciones de cambio de marco), mientras que el síndrome del cuerno occipital se asocia con las mutaciones de promotor y eficacia de *splicing*, dando lugar posiblemente a niveles reducidos del producto proteico, normal por otra parte. Las mutaciones en el gen *ATP7A* en los pacientes con síndrome del cuerno occipital han sido sustituciones de pares de bases que afectan al corte y empalme (*splicing*) del ARN mensajero (ARNm) normal (Turner y Horn, 1997). Como se ha mencionado previamente, la deficiencia de cobre altera la función de múltiples enzimas que necesitan cobre como cofactor: tirosinasa, citocromo C oxidasa, dopamina p-hidroxilasa y Cu/Zn superóxido dismutasa, entre otras.

Diagnóstico y tratamiento

Ante la sospecha clínica, un nivel sérico bajo de cobre y ceruloplasmina confirman el diagnóstico. También puede ser útil analizar la catecolamina plasmática para evaluar la deficiencia de dopamina P-hidroxilasa. Los centros especializados pueden determinar el acúmulo intracelular de cobre. El gran tamaño del gen *ATP7A* y la variedad de las mutaciones dificultan la detección de un defecto genético específico, salvo que esté previamente establecido para una familia dada. Es difícil evaluar el estado de portador, aunque existen pruebas prenatales para determinar el contenido de cobre en las vellosidades coriónicas o por cultivo de células de líquido amniótico.

El objetivo del tratamiento es normalizar los niveles de cobre en el cerebro y otros tejidos. Son especialmente importantes los cuidados médicos durante toda la vida. La cobre-histidina administrada por vía subcutánea es el tratamiento más prometedor, y se ha publicado una mejoría clínica sustancial en un pequeño número de pacientes. Indudablemente, la respuesta al tratamiento con cobre-histidina depende en parte de la mutación específica del *ATP7A* implicada. Actualmente, se están empezando a establecer estas correlaciones.

Puede ser necesaria la sustitución intensiva de cobre, empezando en la lactancia precoz, para mejorar significativamente los resultados neurológicos. La terapia de restitución no parece mejorar las alteraciones del tejido conjuntivo en el síndrome de pelo crespo. Se publicó un resultado prometedor en un lactante con la enfermedad de pelo crespo y dos familiares afectados (Kaler et al, 1996). Este niño, diagnosticado por análisis de sangre del cordón umbilical, tenía una mutación del lugar aceptor de corte y empalme que produce una enzima parcialmente funcionante. La sustitución de cobre parenteral que se empezó a los 8 días de vida llevó a un crecimiento normal de la cabeza, mielinización cerebral y un neurodesarrollo adecuado a la edad.

Por contraste, su hermanastro y un primo carnal con la misma mutación y tratados más adelante mostraron un crecimiento lento de la cabeza, atrofia cerebral, mielinización retardada y neurodesarrollo anormal. Puede ser necesaria la conservación de cierta actividad residual de la ATPasa para una eficacia clínica significativa del tratamiento sustitutivo con cobre, dado que no normalizó el resultado neurológico en dos niños con la mutación de corte y empalme *Q724H*, que produce una ATPasa no funcionante.

XANTOMATOSIS CEREBROTENDINOSA

La xantomatosis cerebrotendinosa (XCT) es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por xantomas tendinosos, cataratas y deterioro neurológico progresivo. El defecto subyacente consiste en la enzima 27-esterol hidroxilasa (CYP27), cuyo gen se localiza en el brazo largo del cromosoma 2. La deficiencia enzimática causa depósitos de colesterol y colestanol, un derivado metabólico del colesterol, en prácticamente todos los tejidos, especialmente en el tendón de Aquiles, el cerebro y los pulmones. La producción de ácidos biliares disminuye notablemente, y comporta una reducción de la concentración de ácido quenodesoxicólico (AQDC) en la bilis. La excreción de precursores de los ácidos biliares aumenta en la bilis y en la orina. En el síndrome de XCT no suele encontrarse una elevación de los niveles séricos de colesterol.

Rasgos neurológicos

Los rasgos clínicos de la XCT se resumen en la Tabla 69.5. Los cambios de personalidad y la disminución en el rendimiento escolar pueden ser las primeras manifestaciones neurológicas de este síndrome. La pérdida progresiva de la función cognitiva empieza clásicamente en la infancia, pero algunos pacientes permanecen intelectualmente normales durante muchos años. La electroencefalografía muestra las características inespecíficas de encefalopatía metabólica como un enlentecimiento. Pueden producirse crisis. Son frecuentes la ataxia con trastornos de la marcha, dismetría, nistagmo y disartria. La psicosis con alucinaciones auditivas, ideación paranoide y catatonía se producen de forma infrecuente, pero el examen en busca de cataratas y xantomas tendinosos debe incluirse en la valoración de pacientes con psicosis recién diagnosticada. La única alteración neurológica puede ser el parkinsonismo. Las RM craneales muestran clásicamente atrofia cerebral y cerebelosa, y señal difusa anormal de la sustancia blanca cerebral, lo cual refleja presumiblemente infiltración de esterol con desmielinización. A veces, las lesiones focales de la sustancia blanca cerebral y del globo pálido son demostrables por RM.

Una característica prominente de la XCT es la neuropatía periférica, según se evidencia por deformidades en pie cavo, pérdida de los reflejos tendinosos profundos y pérdida de la percepción vibratoria. La biopsia del nervio sural puede mostrar densidades reducidas de axones mielinizados y no mielinizados, y las fibras cardadas muestran regeneración axonal y remielinización. Las fibras nerviosas mielinizadas de gran diámetro se hallan particularmente afectadas. En las células de Schwann se encuentran macrófagos espumosos y gotitas de lipido. Los estudios electrofisiológicos muestran tiempos de conducción central prolongados y potenciales evocados somatosensoriales de corta latencia con la estimulación del nervio tibial, pero velocidades normales de conducción con la estimulación del nervio mediano. Los potenciales auditivos evocados en el tronco cerebral

TABLA 69.5

Rasgos clínicos de la xantomatosis cerebrotendinosa**NEUROLÓGICOS**

Demencia progresiva
Ataxia
Nistagmo
Disartria
Hiperreflexia
Síntomas bulbares
Mioclonía del paladar y la faringe
Neuropatía periférica
Alteraciones electroencefalográficas
Parkinsonismo
Atrofia cerebral y cerebelosa
Cataratas

ALTERACIONES DE LA CONDUCTA

Cambios de la personalidad
Irritabilidad
Agitación
Agresividad
Ideación paranoide
Alucinaciones auditivas
Catatonía

MUSCULOESQUELÉTICOS

Xantomas
Osteoporosis y fracturas óseas
Senos paranasales agrandados

Otros rasgos clínicos

Las cataratas que se inician a los 10 años y la diarrea son características de la XCT. Las cataratas pueden ser bilaterales y asintomáticas. La osteoporosis puede dar lugar a un aumento del riesgo de fracturas esqueléticas y vertebrales. Se han notificado grandes senos paranasales en asociación con la XCT. Los trastornos renales publicados en pacientes con XCT incluyen nefrolitiasis, nefrocalcinosis y acidosis tubular renal.

Tratamiento

El tratamiento de la XCT está enfocado a disminuir los niveles de colestanol, principalmente con AQDC. Otros hipolipemiantes, como la colestiramina o los inhibidores de la P-hidroximetilglutarato CoA, no son tan eficaces solos, pero combinados con AQDC constituyen el tratamiento más eficaz. El tratamiento a largo plazo con ácido quenodesoxicólico puede dar lugar a una mejoría notable de la función neurológica, a una resolución de los xantomas periféricos e intracraneales y a una mejoría del EEG y de las alteraciones de conducción de los nervios periféricos y de los potenciales evocados visuales y somatosensoriales. Sin embargo, la mayoría de los estudios no han encontrado una mejoría significativa clínica ni neurorradiográfica con ácido quenodesoxicólico. Puede ser que se requiera tratamiento precoz, que idealmente debería comenzar antes del inicio de los síntomas clínicos en los individuos con una historia familiar de XCT, pero esto todavía no se ha establecido. La posibilidad de que el tratamiento precoz pueda mejorar los síntomas neurológicos de la XCT subraya la importancia de la detección cuidadosa y del consejo genético a los familiares asintomáticos de pacientes con este trastorno.

y los potenciales visuales evocados son anormales aproximadamente en la mitad de los pacientes estudiados. Estos parámetros electrofisiológicos se relacionan con la proporción de concentración de colestanol a colesterol sérico, y pueden mejorar con el tratamiento con ácido quenodesoxicólico.

Xantomas

El tendón de Aquiles es la localización más frecuente de xantomas tendinosos, pero también muestran afectación xantomatosa los tendones del cuádriceps, el tríceps y los extensores de los dedos. Los xantomas tendinosos aparecen habitualmente después de los 20 años de edad, pero, ocasionalmente, se observan en la primera década de la vida. Un número importante de pacientes nunca desarrolla xantomas. En comparación con los xantomas que se hallan en los pacientes con hipercolesterolemia o hiperlipoproteinemia familiar, estos xantomas son macroscópicamente similares, pero contienen grandes cantidades de colestanol y poco colesterol. La presencia de cataratas de comienzo precoz, la demencia progresiva y los xantomas tendinosos es patognomónica del síndrome XCT, aunque la triada completa de síntomas no tiene que aparecer pronto en todos los pacientes. Puede establecerse un diagnóstico erróneo de síndrome de Marinesco-Sjögren en los pacientes sin xantomas subcutáneos. Es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por ataxia cerebelosa, catarata congénita y retraso mental (Siebner et al, 1996). Otros diagnósticos diferenciales incluyen esclerosis múltiple, paraparesia espástica hereditaria, atrofia olivopontocerebelosa y degeneración espinocerebelosa.

SÍNDROME DEL NEVUS EPIDÉRMICO

El término *síndrome del nevus epidérmico* (SNE) se refiere a varios trastornos que tienen en común un nevus epidérmico y manifestaciones neurológicas, como crisis epilépticas o hemimeganencefalia. El síndrome puede denominarse según el tipo celular predominante de nevus; por ejemplo, nevus verrugoso (queratinocitos), nevus comedoniano (foliculos pilosos) y nevus sebáceo (glándulas sebáceas). Existen varios subtipos de SNE, y deben diferenciarse unos de otros: *síndrome de nevus sebáceo* (síndrome de Schimmelpenning-Feuerstein-Mims), *síndrome de Proteus*, *síndrome CHILD*, *nevus de Becker asociado con afectaciones extracutáneas* (síndrome de nevus pigmentado epidérmico peludo), *síndrome de nevus comedoniano* y *facomatosis pigmentoqueratósica* (Happle, 1995). Cuando en el cuadro clínico predominan los hallazgos neurológicos en un paciente con nevus sebáceo, se han utilizado términos como *síndrome de Schimmelpenning*, *síndrome de nevus organoide* y *nevus facomatoso de Jadassohn*. Obviamente, la nomenclatura actual de los trastornos con nevus epidérmicos no es satisfactoria. Es discutible si todos los pacientes con nevus epidérmicos deben ser englobados en el término SNE. Claramente, la nosología de esos trastornos seguirá siendo arbitraria hasta que se conozcan las bases genéticas de los nevus epidérmicos. Probablemente, es mejor asumir que el SNE no es una simple enfermedad sino un trastorno heterogéneo caracterizado por la presencia de hamartomas epidérmicos y de los anejos asociados con otras afecciones de otros sistemas orgánicos. No existe evidencia que apoye la hipótesis de que el SNE está producido por una mutación