

mesial más común por auras auditivas características, empieza en la segunda o tercera década de vida y se transmite de forma autosómica dominante, con penetrancia incompleta. Aproximadamente el 50% de los casos incluyen mutaciones en el gen 1 (*LGI1*) inactivado por glioma, rico en leucina en el cromosoma 10q (Kalachikov et al, 2002; Morante-Redolat et al, 2002), cuyo producto recientemente se ha observado que forma complejos con VGKC de tipo A presinápticos (Schulte et al, 2006). Normalmente, *Lgil* parece reducir la inactivación de los canales y esta disfunción causa una cinética de inactivación más rápida y probablemente hiperexcitabilidad neuronal.

Epilepsias generalizadas idiopáticas

Las epilepsias generalizadas idiopáticas (EGI) se encuentran entre los trastornos epilépticos más comunes; se producen con una frecuencia global del 15-20% entre cohortes de adultos y niños (Jallon y Latour, 2005). Existe un claro componente genético en la transmisión de las EGI, pero el patrón hereditario varía entre trastornos individuales. Algunos síndromes infrecuentes, como las convulsiones familiares benignas neonatales y la epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus, son monogénicas, de rasgo autosómico dominante y, ahora se sabe, se deben a mutaciones en genes de los canales iónicos. Otros síndromes más comunes, como la epilepsia mioclónica juvenil (EM1), la epilepsia de ausencia infantil (EAI), la epilepsia de ausencia juvenil (EAJ) y epilepsia con crisis de gran mal al despertar (EGMD), muestran un patrón de herencia más complejo. Estos trastornos, que se relacionan entre sí por un continuo de fenotipos clínicos y hallazgos EEG similares (se consideran con más detalle en el Capítulo 71), probablemente engloban un amplio margen de enfermedades individuales. Ahora se sabe que los canales iónicos aberrantes son la causa de, al menos, algunas de estas enfermedades.

Convulsiones familiares benignas neonatales

Las CFBN son un trastorno autosómico dominante infrecuente. Tras el tercer día de nacimiento aparecen crisis multifocales o generalizadas tónico-clónicas. Las crisis mioclónicas son infrecuentes. Las crisis generalmente son breves y se controlan bien con medicaciones antiepilépticas, aunque se ha notificado el *status epilepticus*. Pueden comenzar ya desde el cuarto mes de vida y, en la mayoría de los casos, las crisis desaparecen espontáneamente al cabo de unas pocas semanas o meses. Aunque la exploración neurológica y el desarrollo de estos niños habitualmente son normales, el riesgo de crisis recurrentes en épocas posteriores de la vida es de aproximadamente el 15%. Estas crisis tardías a menudo están desencadenadas por un nuevo estímulo auditivo o estrés emocional, pero se controlan fácilmente con medicaciones antiepilépticas. El EEG entre las crisis habitualmente es normal, mientras que el EEG ictal está atenuado al comienzo, seguido de ondas lentas, puntas y un patrón brote-supresión.

Se han identificado dos genes productores de CFBN: uno en el cromosoma 20q y otro en el cromosoma 8q. Ambos genes mutados, *KCNQ2* y *KCNQ3*, codifican para los canales de potasio dependientes de voltaje (Biervert et al, 1998; Charlier et al, 1998; Singh et al, 1998). Estos canales se activan por despolarización de la membrana y contribuyen a la repolarización del potencial de acción. Existen casos de mutaciones de sentido erróneo, delección de aminoácidos, lugar de corte y empalme, cambio de marco y delecciones génicas; la mayoría afectan al gen *KCNQ2* (Fig. 68.9). La expresión funcional de los canales imitantes da lugar a una reducción de la corriente de potasio, probablemente alterando la repolarización de la membrana y aumentando la excitación neuronal. Los productos codificados por *KCNQ2* y *KCNQ3* se combinan para formar un canal heteromérico encargado de la corriente M (Wang et al, 1998), una conductancia de potasio encontrada amplia-

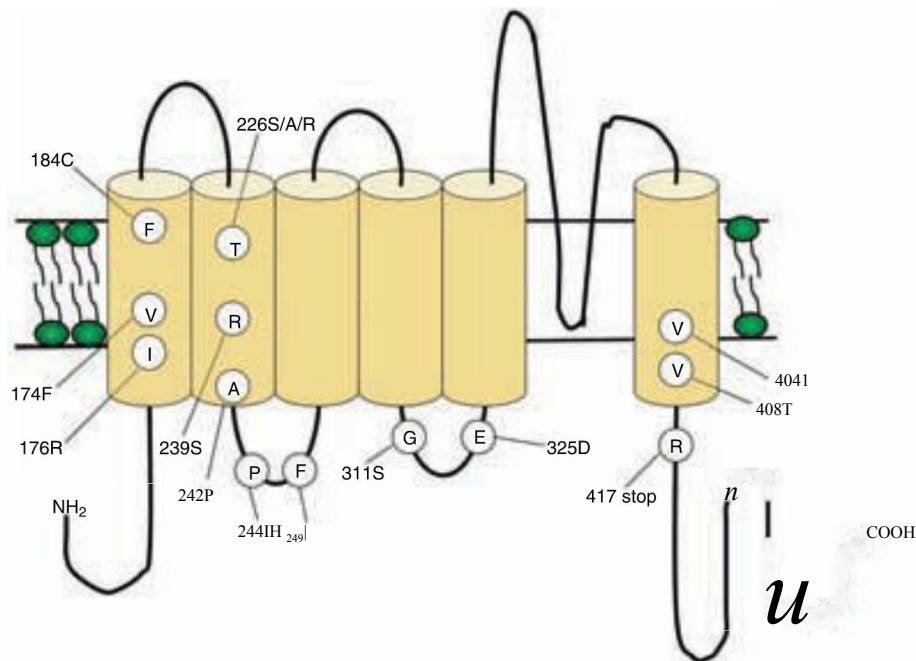


FIGURA 68.9 Subunidad del canal de potasio neuronal codificado por el gen *KCNQ2* y las mutaciones patogénicas propuestas que causan las convulsiones familiares benignas neonatales. La mayoría de mutaciones se han identificado en este canal, que se cree que se acopla con el producto génico *KCNQ3* y es responsable de la corriente M.

mente en el sistema nervioso central que tiene un papel crucial en la regulación de la excitabilidad neuronal. La coexpresión del gen mutado (*KCNQ2* o *KCNQ3*) junto con un alelo nativo, al igual que con el homólogo nativo, da lugar a una reducción leve (25%) en la amplitud de la corriente M. Aunque no está claro cómo los canales mutados (sea independientemente o en forma de corriente M) dan lugar a crisis, los canales *KCNQ2* se concentran en el septo y en el hipocampo, áreas clave para controlar la actividad rítmica del cerebro y la sincronización neuronal, y ambas se asocian a la generación de crisis epilépticas. Por tanto, incluso las alteraciones leves en la excitabilidad neuronal a través de la repolarización mediada por los canales *KCNQ2/KCNQ3* podrían conducir presumiblemente a una sincronización neuronal aberrante y a crisis. A la luz de los datos recientes que indican que la lamotrigina y la carbamazepina aumentan las corrientes neocorticales de potasio in vitro, pueden estar particularmente indicadas en pacientes con CFBN.

Epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus

Las convulsiones febriles son el trastorno convulsivo más frecuente en niños, que afecta al 2-5% de todos los niños menores de 6 años. Aunque la mayoría de las convulsiones febriles muestran una herencia compleja, una pequeña proporción se transmite de forma autosómica dominante. Este trastorno se llama epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus (EGCF+) y se refiere al fenotipo de individuos con convulsiones febriles que se extiende más allá de los 6 años de edad, con o sin crisis tónico-clónicas generalizadas, afebriles. Aunque la mayoría de los pacientes experimentan solamente convulsiones febriles o convulsiones febriles plus, aproximadamente el 30% de ellos pueden sufrir diversos fenotipos de epilepsia generalizada, tales como ausencias, crisis mioclónicas, crisis atónicas e incluso crisis parciales con generalización secundaria. Los fenotipos más graves incluyen epilepsia mioclónica-astática y epilepsia mioclónica grave de la lactancia. El EEG puede mostrar descargas generalizadas de 2,5-4 Hz de punta-onda u ondas polipunta generalizadas.

Existe un alto nivel de heterogeneidad genética asociada con la EGCF+ (v. Fig. 68.1). Las mutaciones en tres genes de canales de sodio dependientes del voltaje (*SCN1B* en el cromosoma 19q y *SCN1A* y *SCN2A* en el cromosoma 2q) (Escayg et al, 2000b; Sugawara et al, 2001; Wallace et al, 1998) y un gen del receptor de GABA_A que codifica la subunidad γ_2 (*GABRG2*) en el cromosoma 5q (Baulac et al, 2001) causan el EGCF+ (Fig. 68.10). Existen pruebas de otros

genes mutados aún no identificados. El análisis funcional de varios canales de sodio mutados muestra inactivación lenta, corriente de entrada de sodio aumentada y, por tanto, hiperexcitabilidad neuronal (Lossin et al, 2002). Los estudios funcionales de las dos mutaciones *GABRG2* mostraron una reducción de la conductancia de los canales en un caso y abolición de la sensibilidad a las benzodiazepinas en otro, cada uno causando de formas diferentes un descenso de la inhibición sináptica y, por tanto, un aumento de la excitabilidad neuronal. Estas observaciones funcionales evocan explicaciones moleculares convincentes para la enfermedad clínica e, igual que ELFNAD y CFBN, muestran la forma en la que los defectos genéticos heterogéneos pueden converger en un único fenotipo clínico.

Mutación *SCN2A* y otras convulsiones de la primera infancia

Entre otros trastornos epilépticos raros de la primera infancia se incluyen las convulsiones familiares benignas del lactante y las convulsiones familiares benignas neonatales y del lactante, que se diferencian de las CFBN por la edad de inicio. Al menos algunos casos incluyen mutaciones en la subunidad α_1 del gen *SCN2A* en el canal de sodio, el mismo gen afectado en algunos casos de EGCF+ (v. apartado anterior). Se encuentran dos mutaciones en familias con crisis que empiezan a los 1-3 meses de edad y finalizan hacia los 4 meses («neonatal-del lactante») (Heron et al, 2002). Las dos mutaciones se producen en lazos citoplásmicos, inhibiendo la inactivación de los canales. Más recientemente se ha identificado una tercera mutación, que también afecta al lazo citoplásmico, en una familia con crisis similares que empezaban a los 4-12 meses de edad («del lactante») (Striano et al, 2006). A diferencia de la convergencia genotipo-fenotipo observada en ELFNAD, CFBN y EGCF+, el concepto de que mutaciones cercanas en un único gen pueden causar estos síndromes clínicos heterogéneos es importante. Debe señalarse que las mutaciones *ATPIA2* explican algunos casos de convulsiones familiares benignas del lactante (v. apartado anterior, «Migraña hemipléjica familiar»).

Epilepsia mioclónica juvenil

La epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) explica el 4-10% de todas las epilepsias (Jallon y Latour, 2005) y se caracteriza por sacudidas mioclónicas, crisis tónico-clónicas generalizadas y crisis de ausencia. Suele empezar durante la adolescencia (v. Capítulo 71). El patrón genético

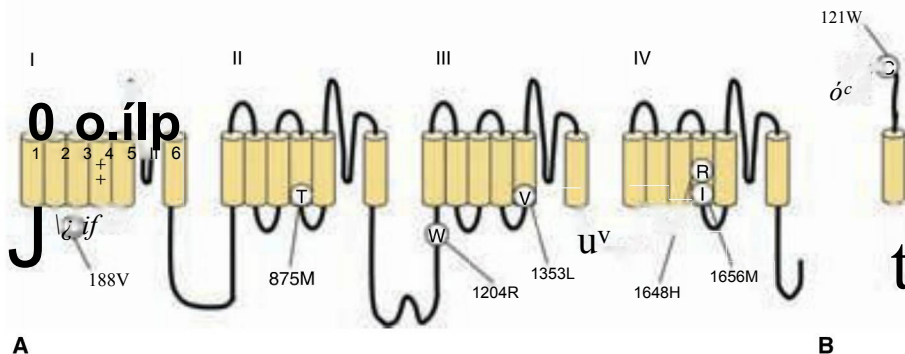


FIGURA 68.10

Mutaciones en el canal de Na⁺ dependiente de voltaje causantes de la epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus (EGCF+). La subunidad α_1 mostrada en A está codificada por el gen *SCN1A* y la subunidad β_1 (B) está codificada por el gen *SCN1B*. Se muestran las mutaciones causantes de enfermedad. Las mutaciones en otros genes, incluidos *SCN2A* y *GABRG2*, también causan EGFS+ (v. Fig. 68.1).

está claro, pero el desigual patrón hereditario sugiere múltiples causas hereditarias. Una familia francocanadiense tiene una forma autosómica dominante de EMJ asociada a una mutación en la subunidad α^6 del receptor GABA_A en el gen *GABRA1* (Cossette et al, 2002) que causa una pérdida de función y una posible hiperexcitabilidad neuronal (Krampff et al, 2005). No tan bien descrito está el posible papel de la subunidad P_4 del VGCC del gen *CACNB4* en la EMJ y la ataxia episódica (v. apartado anterior) (Escayg et al, 2000a).

El *EFHC1* es un nuevo gen descubierto en el cromosoma 6p del que se han identificado cinco mutaciones de sentido erróneo en seis de 44 familias con EMJ en quienes se secuenció (Suzuki et al, 2004). Aunque se desconoce la función exacta de la proteína EFHC1, se une específicamente al VGCC de tipo R, altera su función y quizás influye en las vías de muerte celular cuando se transfecta a células in vitro. Sea o no correcto este modelo, muestra que una canalopatía hereditaria puede deberse no sólo a una mutación del propio gen del canal, sino también a genes cuyos productos regulan la función de canales por lo demás normales (Fig. 68.11).

Por estudios de seguimiento existen *locus* genéticos en el cromosoma 15q que son posibles contribuyentes en algunos casos de EMJ. Se sabe que esta área contiene, entre otros genes, la subunidad α_7 del receptor nicotínico de la acetilcolina *CHRNA7* (Elmslie et al, 1997).

Similar a la EMJ es la epilepsia mioclónica familiar del adulto (EMFA), caracterizada por ser de herencia autosómica dominante, iniciarse en la edad adulta, mostrar varios grados de mioclonía en las extremidades, convulsiones tónico-clónicas infrecuentes y tener un curso benigno (Plaster et al, 1999). Tiene cierta similitud con la EMJ, salvo por el inicio adulto y la transmisión autosómica dominante muy penetrante. El gen de la EMFA se ha localizado en el cromosoma 8q, aunque aún no se ha identificado (Plaster et al, 1999).

Epilepsia de ausencia infantil

La epilepsia de ausencia infantil (EAI), un síndrome menos común que la EMJ, se caracteriza por crisis de ausencia frecuentes y breves (v. Capítulo 71) y sigue un patrón hereditario multigénico. En una familia con EAI y una incidencia aumentada de convulsiones febriles se ha encontrado una mutación en la subunidad γ_2 del receptor de GABA_A en el gen *GABRG2* en el cromosoma 5q, que confiere una pérdida del aumento de corrientes causadas por GABA e inducidas por benzodiazepinas in vitro (Wallace et al, 2001). Las mutaciones en el gen *CACNA1H* del VGCC de tipo T pueden contribuir en algunos casos de EAI (Chen et al, 2003) y se encontró una mutación en el gen *CACNA1A* del VGCC de tipo P/Q (Jouveneau et al, 2001) en un paciente con el trastorno.

Epilepsia y discinesia paroxística

Existe una asociación conocida entre la EGI y la discinesia paroxística. Este grupo de trastornos del movimiento episódicos se caracteriza por crisis recurrentes de distonía, corea, atetosis o balismo. En una familia con epilepsia generalizada (principalmente crisis de ausencia) autosómica dominante y discinesia paroxística no cinesigénica (DPNC, un tipo de discinesia paroxística cuyas crisis se desencadenan por alcohol, café, estrés y cansancio), se identificó una mutación de *KCNMA1* en el cromosoma 10q (Du et al, 2005). Este gen codifica la subunidad α del canal BK, un canal de potasio que se activa normalmente con la despolarización de la membrana y un aumento del calcio intracelular; la mutación aumenta la sensibilidad al calcio e incrementa la actividad del canal. El etanol también puede activar el canal BK (Davies et al, 2003), lo que sugiere un mecanismo por el que el consumo de alcohol, en sinergia con la mutación, puede desencadenar una crisis discínica (Du et al, 2005). Que una mutación única de un canal iónico pueda causar discinesia paroxística y epilepsia implica una conexión fisiopatológica entre los núcleos basales y la corteza.

Otros genes contribuyen en enfermedades similares. Algunas familias con convulsiones del lactante y discinesias paroxísticas tienen una enfermedad relacionada con la región pericentromérica del cromosoma 16 (Swoboda et al, 2000; Szepietowski et al, 1997) pero aún no se ha identificado el gen. La DPNC sin epilepsia se relaciona con una mutación del gen *MR-1* regulador de la miofibrillogénesis (Lee et al, 2004b); se desconoce el mecanismo y si afecta a un canal iónico.

Papel del canal de cloro dependiente de voltaje

Algunas de las EGI pueden deberse a una canalopatía del cloro. De 46 familias con EGI en Alemania, 3 tenían mutaciones características en el gen *CLCN2* del canal de cloro dependiente de voltaje cosegregado con miembros afectados (Haug et al, 2003). Las mutaciones comportan una ausencia o alteración de la función del canal de cloro dependiente del voltaje rectificador de entrada, CIC-2. Es la proteína que se piensa contribuye a las concentraciones intracelulares de cloro bajas necesarias para que el GABA produzca una respuesta inhibitoria en una neurona postsináptica. Por tanto, las células que expresan canales aberrantes pueden ser hiperexcitables. Dos de estas mutaciones parecieron causar más de un síndrome cada una; uno se asoció con EMJ y EGMD, otro con EAI y EGMD y un tercero con EAJ solo.

Consideraciones teóricas

El estudio de Haug et al (2003) antes mencionado planteó cuestiones sobre la clasificación de las EGI. Que diferentes síndromes (que sa-

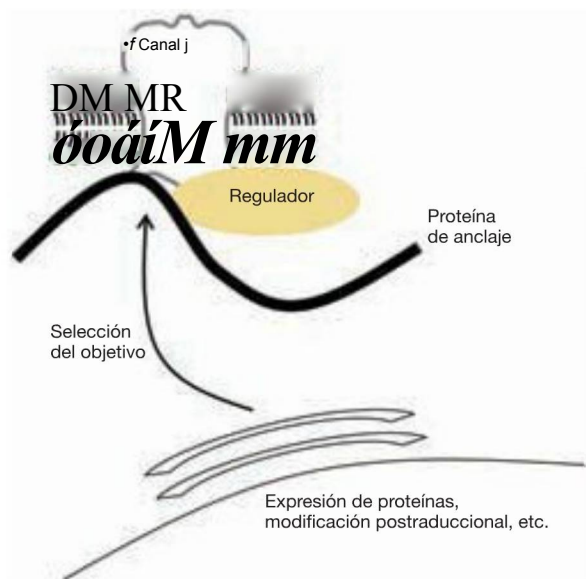


FIGURA 68.11 La función normal de los canales iónicos se basa no sólo en una proteína normal de los canales. Se muestran ejemplos de otros procesos que, cuando están alterados, teóricamente pueden modificar la función de los canales iónicos aberrantes y causar enfermedad.

tisfacen los criterios establecidos por la International League Against Epilepsy) puedan deberse a una única mutación puede sugerir la presencia de otros factores genéticos o ambientales aún no definidos. Por otro lado, vale la pena mencionar que las características fenotípicas y del EEG de varias EGI se superponen en un grado considerable, lo que implica que es difícil definir los límites que separan algunos de estos trastornos. Las relaciones irregulares entre los defectos moleculares y la expresión clínica (como muestra una divergencia genotipo-fenotipo en el caso de varias mutaciones de *SCN2A*, *CLCN2* y *GABR2*, y por convergencia en el caso de *ELFNAD*, *CFBN* y *EGCF+*, v. Fig. 68.1) desafían las definiciones existentes de enfermedad, que probablemente cambiarán a medida que avancen los conocimientos. Sin embargo, las definiciones no curan a los pacientes. Conocer la base molecular de los síndromes de epilepsia familiares puede llevar a tratamientos farmacológicos individualizados.

CANALOPATÍAS AUTOINMUNES

La mayoría de las canalopatías se deben a una mutación genética y se encuentran desde la concepción, normalmente con antecedentes familiares de trastornos similares. Sin embargo, en un individuo previamente normal pueden desarrollarse algunos trastornos de los canales iónicos. Más allá del papel evidente de fármacos, toxinas y alteraciones electrolíticas de la función de canales estructuralmente normales, los autoanticuerpos circulantes son la siguiente causa más común de las canalopatías adquiridas. Cada vez más, estos trastornos autoinmunes son *fenómenos paraneoplásicos*. Un síndrome paraneoplásico es un efecto a distancia y no maligno de un tumor primario, aunque causado por una respuesta cruzada autoinmune frente a un antígeno tumoral. El síndrome con frecuencia se manifiesta antes de identificar el propio tumor. Por tanto, es importante identificar las canalopatías autoinmunes no sólo por sí mismas, sino porque también pueden presagiar un proceso subyacente más mórbido.

Miastenia gravis

La miastenia gravis, la enfermedad autoinmune mejor descrita, se debe en la mayoría de los casos a anticuerpos circulantes dirigidos contra nAChR. La inmunoglobulina G (IgG) policlonal reacciona frente a epítomos extracelulares variables del nAChR en la unión neuromuscular, localizándose la región inmunógena principal en cada una de las dos subunidades a del complejo del receptor heteropentamérico (Tzartos et al, 1998). Los anticuerpos producen la enfermedad al activar el complemento, causando una lisis de la membrana muscular y por unión cruzada con los AChR, acelerando la degradación proteica. Se dispone de pocos datos sobre la causa de la producción de los anticuerpos, pero probablemente se deba a múltiples procesos patológicos que a veces incluyen un timoma o una hiperplasia tímica (v. Capítulo 82).

Síndrome miasténico de Lambert-Eaton

Igual que la miastenia gravis, el síndrome miasténico de Lambert-Eaton (SMLE) produce debilidad al obstruir la transmisión neuromuscular. Sin embargo, sus manifestaciones clínicas son distintas, porque la patología se localiza en la membrana presináptica en vez de postsináptica. Los autoanticuerpos dirigidos contra el VGCC de tipo P/Q alteran la entrada presináptica de calcio, reduciendo la liberación de vesículas desencadenada por el potencial de acción. Estos autoanticuerpos no son específicos de la unión neuromuscular y los pacientes también ma-

nifiestan una disfunción autónoma; sin embargo, los anticuerpos probablemente no cruzan la barrera hematoencefálica en grado suficiente como para causar enfermedades que simulan mutaciones de *CACNA1A* -MHF1, AE2, SCA6 o crisis epilépticas- aunque algunos pacientes pueden mostrar ataxia (v. apartado siguiente, «Degeneración cerebelosa paraneoplásica»). Por el contrario, la debilidad no es una manifestación característica en pacientes con mutaciones *CACNA1A* con pérdida de función, aunque los estudios de EMG muestran las anomalías neuromusculares esperadas (Jen et al, 2001). En el cáncer de pulmón microcítico, las células expresan VGCC, desencadenando probablemente una inmunogénesis en la gran proporción de pacientes en quienes el SMLE acaba siendo un fenómeno paraneoplásico. Igual que en la miastenia gravis, pueden detectarse anticuerpos policlonales en el SMLE. Los epítomos patogénicos propuestos son regiones de ligandos extracelulares S5-S6 de la subunidad α (Takamori, 2004).

Neuromiotonía adquirida (síndrome de Isaacs)

Las manifestaciones clínicas de la neuromiotonía adquirida son los calambres musculares dolorosos, la relajación muscular lenta después de la contracción e hiperhidrosis, las descargas mioquímicas y neuromiónicas en el EMG, un reflejo de la actividad muscular espontánea guiada por una descarga anormal de los nervios periféricos. El síndrome puede asociarse a un timoma. La diana autoinmune es el VGKC hallado a lo largo de axones motores periféricos y encargado de la repolarización después de la descarga del potencial de acción (Shillito et al, 1995). Es el mismo canal afectado en la AE1; el mecanismo de la mioquimia entre crisis es idéntico: la salida de potasio reducida en axones y terminaciones nerviosas produce potenciales de membrana más altos, una descarga inadecuada de los potenciales de acción y la liberación de acetilcolina. Este mismo fenómeno probablemente también afecta a las fibras autónomas, lo que explica por qué se observa con frecuencia sudoración, salivación y lagrimeo excesivo. La acción de estos anticuerpos es independiente del complemento y parece afectar al entrecruzamiento de los canales (Tomimatsu et al, 2004).

Los anticuerpos anti-VGKC probablemente también causan el síndrome de Morvan, que engloba todas las manifestaciones clínicas de la neuromiotonía adquirida más un delirium fluctuante (Barber et al, 2000; Lee et al, 1998). El papel de los autoanticuerpos circulantes se confirma con la eficacia de la plasmáferesis (Ligouri et al, 2001). También se encontraron anticuerpos anti-VGKC en una serie de pacientes con una encefalopatía indistinguible de la encefalitis límbica (también un síndrome paraneoplásico), con crisis de inicio en el lóbulo temporal y alteraciones cognitivo-conductuales, pero sin anomalías neuromusculares (Thierben et al, 2004). Por tanto, puede existir un espectro de enfermedad de periférico a central, con neuromiotonía adquirida en un extremo y encefalitis límbica asociada a anticuerpos anti-VGKC en el otro.

Degeneración cerebelosa paraneoplásica

La degeneración cerebelosa paraneoplásica (DCP), que se presenta como un síndrome atáxico rápidamente progresivo, se produce con mayor frecuencia en casos de cáncer de mama, ovario y pulmón. La DCP probablemente representa un espectro de enfermedades asociadas a dianas autoinmunes distintas, entre las que pueden encontrarse anticuerpos anti-VGCC de tipo P/Q hallados en el cáncer microcítico. Aunque estos anticuerpos causan normalmente una enfermedad periférica (SMLE), pueden hallarse con menor frecuencia en el LCR de pacientes con DCP (Graus et al, 2002). La pérdida de células de Purkinje es el signo patológico de la DCP; estas células expresan concentraciones altas de VGCC

de tipo P/Q y parece probable que los anticuerpos dirigidos contra estos canales sean patogénicos. La DCP asociada al cáncer de pulmón microcítico puede producirse con o sin disfunción neuromuscular y se desconocen los factores que predisponen a la acción central frente a periférica de los anticuerpos paraneoplásicos. Por último, a pesar del hecho de que la misma molécula puede ser la diana de la patología en la DCP y en enfermedades asociadas a *CACNA1A* (MHF1, AE2 y SCA6), la DCP no es un trastorno episódico, sino que se caracteriza por un deterioro rápido, quizás por destrucción de las células diana.

Encefalitis de Rasmussen

La encefalitis de Rasmussen es una enfermedad infrecuente, aunque devastadora, más común en niños que adultos (Bien et al, 2005). Los signos característicos son crisis focales resistentes al tratamiento, que se manifiestan con frecuencia como una epilepsia parcial continua, que progresa a hemiparesia y discapacidad grave. Se desconoce la causa, pero la histopatología cerebral revela cambios inflamatorios, con signos de reacción de células T citotóxicas contra las neuronas. En apoyo del papel de la inflamación, la inmunoterapia, con corticosteroides, inmunoglobulina y tacrolimus, es beneficiosa. Tras descubrir que los conejos desarrollaban una enfermedad similar cuando fueron inmunizados contra la subunidad 3 del receptor de glutamato (GluR3), se descubrieron anticuerpos anti-GluR3 en algunos pacientes con encefalitis de Rasmussen. Sin embargo, se mantiene la controversia sobre la especificidad de este hallazgo. El GluR3 es un componente de los receptores del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico (AMPA), canales iónicos dependientes de ligando que intervienen en la transmisión excitadora más rápida en el cerebro y que se expresan ampliamente en prácticamente todas las neuronas centrales. Aún no se ha establecido el papel específico de estos canales en la encefalitis de Rasmussen.

En conclusión, los avances en biología molecular y electrofisiología han permitido caracterizar un nuevo grupo de trastornos llamados canalopatías. El conocimiento de la fisiopatología subyacente de estas enfermedades aún no ha ampliado el conocimiento sobre la fisiología básica de los canales iónicos aunque, sobre todo, ha aportado el conocimiento de los mecanismos de trastornos neurológicos comunes como la epilepsia y la migraña. Las canalopatías, un grupo aparentemente heterogéneo de enfermedades, tienen interesantes similitudes. La mayoría se caracterizan por síntomas intermitentes a pesar de la presencia constante de la mutación, con regreso interictal al estado normal. En muchas de las canalopatías es común encontrar factores agravantes como el estrés, el ejercicio y el cansancio. La respuesta al tratamiento con inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida) es un hallazgo casi universal entre los síndromes genéticos que ha llevado a algunos médicos a usar la respuesta a la acetazolamida como una prueba de fuego diagnóstica para las canalopatías. No se conoce completamente el mecanismo por el que la acetazolamida previene y mejora las crisis, aunque pruebas recientes sugieren el posible papel de la activación de los canales de potasio.

Estas similitudes sugieren una base fisiopatológica subyacente común entre las canalopatías. De hecho, muchas de las canalopatías, como AE2 y MHF, comparten varias características. En este capítulo se ha intentado proporcionar un enfoque clínico a la identificación, el diagnóstico y el tratamiento de las canalopatías. No se dispone de extensas pruebas genéticas. Además, saber dónde se localiza la mutación genética no necesariamente predice el fenotipo clínico. La confusión diagnóstica surge por la variabilidad fenotípica en un síndrome determinado y las similitudes fenotípicas entre diferentes síndromes, además de ver qué mutaciones en el mismo gen pueden producir fenotipos en apariencia no

relacionados (v. Fig. 68.1). Esto subraya la importancia de una cuidadosa evaluación clínica. *La herramienta diagnóstica más útil para el médico siguen siendo una historia y una exploración física detalladas.*

Las contribuciones genéticas de los síndromes epilépticos y de la cefalea comunes son bien conocidas, pero más difíciles de diseccionar a nivel molecular. Esto se debe al gran número de genes/proteínas que casi con seguridad contribuyen a la susceptibilidad a sufrir cefalea y epilepsia. Esta heterogeneidad genética se complica aún más con la compleja interacción entre los genes y el entorno. En la población general se producen variaciones normales en las proteínas, como las explicadas anteriormente. Una interesante hipótesis es que algunas de estas variaciones «normales» tienen consecuencias funcionales para los canales (y también otras proteínas). Existen innumerables factores que contribuyen a la excitabilidad neuronal neta, que estará ligeramente aumentada o disminuida por polimorfismos en las muchas proteínas de los canales iónicos y otras proteínas expresadas por una neurona. En la mayoría de familias, estos polimorfismos se compensan entre sí, causando una excitabilidad «normal». Sin embargo, ocasionalmente hay familias que segregan múltiples alelos de hiperexcitabilidad, en las que la descendencia puede ser más susceptible a sufrir crisis epilépticas o cefalea que la población general y que sufren crisis desmascaradas por factores desencadenantes adecuados. Este modelo es compatible con el agrupamiento familiar de estos trastornos, pero no con rasgos mendelianos simples que se segregan de una generación a otra. Aún no se ha visto si las claves de la enfermedad neurológica episódica mendeliana influirán, en última instancia, en la compleja genética de la epilepsia y la migraña.

A pesar del considerable avance en el conocimiento de las canalopatías, siguen sin responderse varias preguntas, como por qué estos síndromes son episódicos, por qué la acetazolamida es eficaz en un grupo tan diverso de trastornos y por qué mutaciones idénticas en un gen pueden causar un comportamiento dominante o recesivo. Aunque la terapia farmacológica centrada en la enfermedad es ideal, al final ha seguido siendo teórica y este trabajo está aún en sus primeras fases. Conocer si una mutación determinada se encuentra en un gen no muestra totalmente las complejidades del fenotipo clínico y es probable que los efectos mutacionales in vivo sean considerablemente más complicados que los demostrados in vitro. Por tanto, los futuros avances en la definición de varios fenotipos de las canalopatías y el conocimiento del mecanismo molecular subyacente contribuirán enormemente al conocimiento de éstos y otros trastornos relacionados.

Por último, la alteración de la función de los canales iónicos puede producirse de forma más compleja que sólo por una mutación en un gen de un canal iónico o por autoanticuerpos frente a la propia proteína del canal. Está mejorando la identificación de la compleja asociación de los canales iónicos con otras proteínas que se dirigen, anclan, regulan o influyen en su conducta (v. Fig. 68.11). Los ejemplos incluyen *EFHC1* y *LGII*, explicados antes en este capítulo, que codifican proteínas que regulan los canales iónicos y causan su disfunción cuando mutan. La mutación en la ankirina B, una proteína de anclaje que se localiza en diversos canales iónicos y otras proteínas de membrana, causa un síndrome de QT largo de tipo 4 (Mohler et al, 2003); probablemente se descubrirán mutaciones en proteínas de anclaje similares en la enfermedad neurológica. Quizás el síndrome de Schwartz-Jampel es un ejemplo; este infrecuente síndrome autosómico recesivo se caracteriza por miotonía y condrodisplasia y está causado por mutaciones en *HSPG2*, el gen que codifica el perlecán, un proteoglicano heparán sulfato enriquecido en las membranas basales y el cartilago (Stum et al, 2006); aún no se ha establecido la relación fisiopatológica entre el perlecán y la miotonía. El espectro de trastornos episódicos y eléctricos en el sistema nervioso seguirá creciendo.

Bibliografía

- Andermann, F., Kobayashi, E., & Andermann, E. 2005, Genetic focal epilepsies: state of the art and paths to the future, *Epilepsia*, vol. 46, pp. 61-67
- Baloh, R. W. 2002, Episodic vertigo: central nervous system causes, *Curr Opin Neurol*, vol. 15, pp. 17-21
- Barber, P. A., Anderson, N. E., & Vincent, A. 2000, Morvan's syndrome associated with voltage-gated K⁺ channel antibodies, *Neurology*, vol. 54, pp. 771-772
- Battistini, S., Stenirri, S., Piatti, M., et al. 1999, A new CACNA1A gene mutation in acetazolamide-responsive familial hemiplegic migraine and ataxia, *Neurology*, vol. 53, pp. 38-43
- Baulac, S., Huberfeld, G., Gourfinkel-An, I., et al. 2001, First genetic evidence of GABA(A) receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the gamma2-subunit gene, *Nat Genet*, vol. 28, pp. 46-48
- Bendahhou, S., Cummins, T. R., Kula, R. W., et al. 2002, Impairment of slow inactivation as a common mechanism for periodic paralysis in DIIS4-S5, *Neurology*, vol. 58, pp. 1266-1272
- Bertrand, D. 2002, Neuronal nicotinic acetylcholine receptors and epilepsy, *Epilepsy Curr*, vol. 2, pp. 191-193
- Bien, C. G., Granata, T., Antozzi, C., et al. 2005, Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement, *Brain*, vol. 128, pp. 454-471
- Biervert, C., Schroeder, B. C., Kubisch, C., et al. 1998, A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy, *Science*, vol. 279, pp. 403-406
- Bonati, M. T., Combi, R., Asselta, R., et al. 2002, Exclusion of linkage of nine neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit genes expressed in brain in autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy in four unrelated families, *J Neurol*, vol. 249, pp. 967-974
- Charlier, C., Singh, N. A., Ryan, S. G., et al. 1998, A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family [see comments], *Nat Genet*, vol. 18, pp. 53-55
- Chen, Y., Lu, J., Pan, H., et al. 2003, Association between genetic variation of CACNA1H and childhood absence epilepsy, *Ann Neurol*, vol. 54, pp. 239-243
- Cossette, P., Liu, L., Brisebois, K., et al. 2002, Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy, *Nat Genet*, vol. 31, pp. 184-189
- Davies, A. G., Pierce-Shimomura, J. T., Kim, H., et al. 2003, A central role of the BK potassium channel in behavioral responses to ethanol in *C. elegans*, *Cell*, vol. 115, pp. 655-666
- De Fusco, M., Marconi, R., Silvestri, L., et al. 2003, Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump [alpha]2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2, *Nat Genet*, vol. 33, pp. 192-196
- Dichgans, M., Freilinger, T., Eckstein, G., et al. 2005, Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine, *Lancet*, vol. 366, pp. 371-377
- Du, W., Bautista, J. F., Yang, H., et al. 2005, Calcium-sensitive potassium channelopathy in human epilepsy and paroxysmal movement disorder, *Nat Genet*, vol. 37, pp. 733-738
- Ducros, A., Denier, C., Joutel, A., et al. 2001, The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel, *N Engl J Med*, vol. 345, pp. 17-24
- Ducros, A., Joutel, A., Vahedi, K., et al. 1997, Mapping of a second locus for familial hemiplegic migraine to 1q21-q23 and evidence of further heterogeneity, *Ann Neurol*, vol. 42, pp. 885-890
- Elmslie, F. V., Rees, M., Williamson, M. P., et al. 1997, Genetic mapping of a major susceptibility locus for juvenile myoclonic epilepsy on chromosome 15q, *Hum Mol Genet*, vol. 6, pp. 1329-1334
- Escayg, A., De Waard, M., Lee, D. D., et al. 2000a, Coding and noncoding variation of the human calcium-channel beta4-subunit gene CACNB4 in patients with idiopathic generalized epilepsy and episodic ataxia, *Am J Hum Genet*, vol. 66, pp. 1531-1539
- Escayg, A., MacDonald, B. T., Meisler, M. H., et al. 2000b, Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2, *Nat Genet*, vol. 24, pp. 343-345
- Graus, F., Lang, B., Pozo-Rosich, P., et al. 2002, P/Q type calcium-channel antibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration with lung cancer, *Neurology*, vol. 59, pp. 764-766
- Guida, S., Trettel, F., Pagnutti, S., et al. 2001, Complete loss of P/Q calcium channel activity caused by a CACNA1A missense mutation carried by patients with episodic ataxia type 2, *Am J Hum Genet*, vol. 68, pp. 759-764
- Hans, M., Luvisetto, S., Williams, M. E., et al. 1999, Functional consequences of mutations in the human alpha 1A calcium channel subunit linked to familial hemiplegic migraine, *J Neurosci*, vol. 19, pp. 1610-1619
- Haug, K., Wamstedt, M., Alekov, A. K., et al. 2003, Mutations in CLCN2 encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies, *Nat Genet*, vol. 33, pp. 527-532
- Hayward, L. J., Sandoval, G. M., & Cannon, S. C. 1999, Defective slow inactivation of sodium channels contributes to familial periodic paralysis, *Neurology*, vol. 52, pp. 1447-1453
- Heiman-Patterson, T. D. 2001, Malignant hyperthermia, in *Channelopathies of the Nervous System*, edited by M. R. Rose & R. C. Griggs, Butterworth-Heinemann, Boston
- Heron, S. E., Crossland, K. M., Andermann, E., et al. 2002, Sodium-channel defects in benign familial neonatal-infantile seizures, *Lancet*, vol. 360, pp. 851-852
- Jallon, P., & Latour, P. 2005, Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies, *Epilepsia*, vol. 46, pp. 10-14
- Jen, J., Kim, G. W., Baloh, R. W. 2004, Clinical spectrum of episodic ataxia type 2, *Neurology*, vol. 62, pp. 17-22
- Jen, J., Wan, J., Graves, M., et al. 2001, Loss-of-function EA2 mutations are associated with impaired neuromuscular transmission, *Neurology*, vol. 57, pp. 1843-1848
- Jen, J., Yue, Q., Nelson, S. F., et al. 1999, A novel nonsense mutation in CACNA1A causes episodic ataxia and hemiplegia, *Neurology*, vol. 53, pp. 34-37
- Jouveneau, A., Eunsou, L. H., Spauschus, A., et al. 2001, Human epilepsy associated with dysfunction of the brain P/Q-type calcium channel, *Lancet*, vol. 358, pp. 801-807
- Kalachikov, S., Evgrafov, O., Ross, B., et al. 2002, Mutations in LGI1 cause autosomal-dominant partial epilepsy with auditory features, *Nat Genet*, vol. 30, pp. 335-341
- Krampf, K., Maljevic, S., Cossette, P., et al. 2005, Molecular analysis of the A322D mutation in the GABA receptor alpha-subunit causing juvenile myoclonic epilepsy, *Eur J Neurosci*, vol. 22, pp. 10-20
- Kraus, R. L., Sinnegger, M. J., Koschak, A., et al. 2000, Three new familial hemiplegic migraine mutants affect P/Q-type Ca²⁺ channel kinetics, *J Biol Chem*, vol. 275, pp. 9239-9243
- Kuzmenkin, A., Muncan, V., Jurkat-Rott, K., et al. 2002, Enhanced inactivation and pH sensitivity of Na⁺ channel mutations causing hypokalaemic periodic paralysis type II, *Brain*, vol. 125, pp. 835-843
- Lee, E. K., Maselli, R. A., Ellis, W. G., et al. 1998, Morvan's fibrillary chorea: a paraneoplastic manifestation of thymoma, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 65, pp. 857-862
- Lee, H., Wang, H., Jen, J. C., et al. 2004a, A novel mutation in KCNA1 causes episodic ataxia without myokymia, *Hum Mutat*, vol. 24, pp. 536
- Lee, H. Y., Xu, Y., Huang, Y., et al. 2004b, The gene for paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia encodes an enzyme in a stress response pathway, *Hum Mol Genet*, vol. 13, pp. 3161-3170
- Liguori, R., Vincent, A., Clover, L., et al. 2001, Morvan's syndrome: peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels, *Brain*, vol. 124, pp. 2417-2426
- Lossin, C., Wang, D. W., Rhodes, T. H., et al. 2002, Molecular basis of an inherited epilepsy, *Neuron*, vol. 34, pp. 877-884
- McLellan, A., Phillips, H. A., Rittey, C., et al. 2003, Phenotypic comparison of two Scottish families with mutations in different genes causing autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy, *Epilepsia*, vol. 44, pp. 613-617
- Miller, T. M., Dias da Silva, M. R., Miller, H. A., et al. 2004, Correlating phenotype and genotype in the periodic paralyses, *Neurology*, vol. 63, pp. 1647-1655
- Mohler, P. J., Schott, J. J., Gramolini, A. O., et al. 2003, Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death, *Nature*, vol. 421, pp. 634-639

- Morante-Redolat, J. M., Gorostidi-Pagola, A., Piquer-Sirerol, S., et al. 2002, Mutations in the LGII/Epitempin gene on 10q24 cause autosomal dominant lateral temporal epilepsy, *Hum Mol Genet*, vol. 11, pp. 1119-1128
- Ophoff, R. A., Terwindt, G. M., Vergouwe, M. N., et al. 1996, Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca^{2+} channel gene CACNL1A4, *Cell*, vol. 87, pp. 543-552
- Plaster, N. M., Tawil, R., Tristani-Firouzi, M., et al. 2001, Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome, *Cell*, vol. 105, pp. 511-519
- Plaster, N. M., Uyama, E., Uchino, M., et al. 1999, Genetic localization of the familial adult myoclonic epilepsy (FAME) gene to chromosome 8q24, *Neurology*, vol. 53, pp. 1180-1183
- Rea, R., Spauschus, A., Eunson, L. H., et al. 2002, Variable K^{+} channel subunit dysfunction in inherited mutations of KCNA1, *J Physiol (Lond)*, vol. 538, pp. 5-23
- Rees, M. I., Lewis, T. M., Kwok, J. B. J., et al. 2002, Hyperekplexia associated with compound heterozygote mutations in the (3-subunit of the human inhibitory glycine receptor (GLRB), *Hum Mol Genet*, vol. 11, pp. 853-860
- Schulte, U., Thumfart, J.-O., Klockner, N., et al. 2006, The epilepsy-linked Lgil protein assembles into presynaptic Kv1 channels and inhibits inactivation by Kv(31, *Neuron*, vol. 49, pp. 697-706
- Segall, L., Scanzano, R., Kaunisto, M. A., et al. 2004, Kinetic alterations due to a missense mutation in the Na, K-ATPase α -subunit cause familial hemiplegic migraine type 2, *J Biol Chem*, vol. 279, pp. 43692-43696
- Shillito, P., Molenaar, P. C., Vincent, A., et al. 1995, Acquired neuromyotonia: evidence for autoantibodies directed against K^{+} channels of peripheral nerves, *Ann Neurol*, vol. 38, pp. 714-722
- Singh, N. A., Charlier, C., Stauffer, D., et al. 1998, A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns [see comments], *Nat Genet*, vol. 18, pp. 25-29
- Spadaro, M., Ursu, S., Lehmann-Horn, F., et al. 2004, A G301R Na⁺/K⁺-ATPase mutation causes familial hemiplegic migraine type 2 with cerebellar signs, *Neurogenetics*, vol. 5, pp. 177-185
- Steckley, J. L., Ebers, G. C., Cader, M. Z., et al. 2001, An autosomal dominant disorder with episodic ataxia, vertigo, and tinnitus, *Neurology*, vol. 57, pp. 1499-1502
- Steinlein, O. K., Mulley, J. C., Propping, P., et al. 1995, A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 4$ subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy, *Nat Genet*, vol. 11, pp. 201-203
- Sternberg, D., Maisonnobe, T., Jurkat-Rott, K., et al. 2001, Hypokalaemic periodic paralysis type 2 caused by mutations at codon 672 in the muscle sodium channel gene SCN4A, *Brain*, vol. 124, pp. 1091-1099
- Striano, P., Bordo, L., Lispi, M. L., et al. 2006, A novel SCN2A mutation in family with benign familial infantile seizures, *Epilepsia*, vol. 47, pp. 218-220
- Strupp, M., Kalla, R., Dichgans, M., et al. 2004, Treatment of episodic ataxia type 2 with the potassium channel blocker 4-aminopyridine, *Neurology*, vol. 62, pp. 1623-1625
- Stum, M., Davoine, C.-S., Vicart, S., et al. 2006, Spectrum of HSPG2 (perlecan) mutations in patients with Schwartz-Jampel syndrome, *Hum Mutat*, vol. 27, pp. 1082-1091
- Sugawara, T., Tsurubuchi, Y., Agarwala, K. L., et al. 2001, A missense mutation of the Na⁺ channel α II subunit gene Navi.2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction, *PNAS*, vol. 98, pp. 6384-6389
- Suzuki, T., Delgado-Escueta, A. V., Aguan, K., et al. 2004, Mutations in EFHC1 cause juvenile myoclonic epilepsy, *Nat Genet*, vol. 36, pp. 842-849
- Swoboda, K. J., Kanavakis, E. K., Xaidara, A., et al. 2004, Alternating hemiplegia of childhood or familial hemiplegic migraine? A novel *ATP1A2* mutation, *Ann Neurol*, vol. 55, pp. 884-887
- Swoboda, K. J., Soong, B., McKenna, C., et al. 2000, Paroxysmal kinesigenic dyskinesia and infantile convulsions: clinical and linkage studies, *Neurology*, vol. 55, pp. 224-230
- Szepeetowski, P., Rochette, J., Berquin, P., et al. 1997, Familial infantile convulsions and paroxysmal choreoathetosis: a new neurological syndrome linked to the pericentromeric region of human chromosome 16, *Am J Hum Genet*, vol. 61, pp. 889-898
- Takamori, M. 2004, Lambert-Eaton myasthenic syndrome as an autoimmune calcium channelopathy, *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 322, pp. 1347-1351
- Tawil, R., McDermott, M. P., Brown, R., Jr., et al. 2000, Randomized trials of dichlorophenamide in the periodic paralyses. Working Group on Periodic Paralysis, *Ann Neurol*, vol. 47, pp. 46-53
- Thieben, M. J., Lennon, V. A., Boeve, B. F., et al. 2004, Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody, *Neurology*, vol. 62, pp. 1177-1182
- Thomsen, L. L., Eriksen, M. K., Roemer, S. F., et al. 2002, A population-based study of familial hemiplegic migraine suggests revised diagnostic criteria, *Brain*, vol. 125, pp. 1379-1391
- Tomimitsu, H., Arimura, K., Nagado, T., et al. 2004, Mechanism of action of voltage-gated K^{+} channel antibodies in acquired neuromyotonia, *Ann Neurol*, vol. 56, pp. 440-444
- Tottene, A., Pivotto, F., Fellin, T., et al. 2005, Specific kinetic alterations of human CaV2.1 calcium channels produced by mutation S218L causing familial hemiplegic migraine and delayed cerebral edema and coma after minor head trauma, *J Biol Chem*, vol. 280, pp. 17678-17686
- Tricarico, D., Servidei, S., Tonali, P., et al. 1999, Impairment of skeletal muscle adenosine triphosphate-sensitive K^{+} channels in patients with hypokalaemic periodic paralysis, *J Clin Invest*, vol. 103, pp. 675-682
- Tzartos, S. J., Barkas, T., Cung, M. T., et al. 1998, Anatomy of the antigenic structure of a large membrane autoantigen, the muscle-type nicotinic acetylcholine receptor, *Immunol Rev*, vol. 163, pp. 89-120
- Vanmolkot, K. R. J., Kors, E. E., Hottenga, J. J., et al. 2003, Novel mutations in the Na⁺, K⁺-ATPase pump gene *ATP1A2* associated with familial hemiplegic migraine and benign familial infantile convulsions, *Ann Neurol*, vol. 54, pp. 360-366
- Venance, S. L., Cannon, S. C., Fialho, D., et al. 2006, The primary periodic paralyses: diagnosis, pathogenesis and treatment, *Brain*, vol. 129, pp. 8-17
- Wallace, R. H., Marini, C., Petrou, S., et al. 2001, Mutant GABA(A) receptor gamma-2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures, *Nat Genet*, vol. 28, pp. 49-52
- Wallace, R. H., Wang, D. W., Singh, R., et al. 1998, Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel β subunit gene SCN1B, *Nat Genet*, vol. 19, pp. 366-370
- Wan, J., Khanna, R., Sandusky, M., et al. 2005, CACNA1A mutations causing episodic and progressive ataxia alter channel trafficking and kinetics, *Neurology*, vol. 64, pp. 2090-2097
- Wang, H.-S., Pan, Z., Shi, W., et al. 1998, KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel subunits: molecular correlates of the M-channel, *Science*, vol. 282, pp. 1890-1893
- Waxman, S. G., & Dib-Hajj, S. D. 2005, Erythromelalgia: a hereditary pain syndrome enters the molecular era, *Ann Neurol*, vol. 57, pp. 785-788
- Wu, F. F., Takahashi, M. P., Pegoraro, E., et al. 2001, A new mutation in a family with cold-aggravated myotonia disrupts Na⁺-channel inactivation, *Neurology*, vol. 56, pp. 878-884
- Yang, Y., Wang, Y., Li, S., et al. 2004, Mutations in SCN9A, encoding a sodium channel α subunit, in patients with primary erythromelalgia, *J Med Genet*, vol. 41, pp. 171-174
- Yoon, G., Oberoi, S., Tristani-Firouzi, M., et al. 2006a, Andersen-Tawil syndrome: Prospective cohort analysis and expansion of the phenotype, *Am J Med Genet A*, vol. 140A, pp. 312-321
- Yoon, G., Quitania, L., Kramer, J. H., et al. 2006b, Andersen-Tawil syndrome: definition of a neurocognitive phenotype, *Neurology*, vol. 66, pp. 1703-1710
- Yu, W., & Horowitz, S. H. 2001, Familial hemiplegic migraine and its abortive therapy with intravenous verapamil, *Neurology*, vol. 57, pp. 1732-1733
- Zerr, P., Adelman, J. P., & Maylie, J. 1998, Episodic ataxia mutations in Kv1.1 alter potassium channel function by dominant negative effects or haploinsufficiency, *J Neurosci*, vol. 18, pp. 2842-2848
- Zhang, J., Bendahhou, S., Sanguinetti, M. C., et al. 2000, Functional consequences of chloride channel gene (CLCN1) mutations causing myotonia congenita, *Neurology*, vol. 54, pp. 937-942

SÍNDROMES
NEURO CUTÁNEOS*Monica P. Islam y E. Steve Roach*

-
- Esclerosis tuberosa 1834
 Rasgos cutáneos 1834
 Rasgos neurológicos 1835
 Rasgos de la retina 1837
 Rasgos sistémicos 1837
- Neurofibromatosis 1840
 Biología molecular 1840
 Criterios diagnósticos de la neurofibromatosis 1840
 Rasgos cutáneos de la neurofibromatosis de tipo 1 1840
 Rasgos sistémicos de la neurofibromatosis de tipo 1 1840
 Rasgos neurológicos de la neurofibromatosis de tipo 1 1841
 Rasgos clínicos de la neurofibromatosis de tipo 2 1842
- Síndrome de Ehlers-Danlos 1843
 Aneurisma intracraneal 1843
 Fístula carótido-cavemosa 1844
 Disección arterial 1844
- Seudoxantoma elástico 1845
 Rasgos clínicos 1845
 Rasgos neurológicos 1845
 Tratamiento 1845
- Telangiectasia hemorrágica hereditaria 1845
 Rasgos neurológicos 1846
 Tratamiento 1846
- Enfermedad de Fabry 1846
 Rasgos clínicos 1846
 Tratamiento 1847
- Síndrome de Sturge-Weber 1847
 Rasgos cutáneos 1847
 Rasgos oculares 1847
 Rasgos neurológicos 1847
 Estudios diagnósticos 1848
 Tratamiento 1850
- Hemiatrofia facial progresiva 1850
 Rasgos clínicos 1850
- Ataxia-telangiectasia 1851
 Rasgos cutáneos 1851
 Rasgos neurológicos 1851
 Inmunodeficiencia y riesgo de cáncer 1851
 Diagnóstico de laboratorio 1852
- Síndrome del pelo ensortijado 1852
 Rasgos cutáneos 1852
 Otros rasgos clínicos 1853
 Rasgos neurológicos 1853
 Imágenes neurológicas 1853
 Estudios genéticos 1854
 Diagnóstico y tratamiento 1854
- Xantomatosis cerebrotendinosa 1854
 Rasgos neurológicos 1854
 Xantomas 1855
 Otros rasgos clínicos 1855
 Tratamiento 1855
- Síndrome del nevus epidérmico 1855
 Rasgos cutáneos 1856
 Rasgos neurológicos 1856
 Otros rasgos 1856
 Imágenes radiológicas 1856
- Hipomelanosis de Ito 1856
 Rasgos cutáneos 1857
 Rasgos neurológicos 1857
 Rasgos sistémicos 1858
- Melanosis neurocutánea 1858
 Rasgos cutáneos 1858
 Rasgos neurológicos 1859
 Diagnóstico de laboratorio 1859
- Síndrome de Von Hippel-Lindau 1859
 Rasgos clínicos 1860
 Rasgos sistémicos 1860
 Genética molecular 1861
 Tratamiento 1861
- Síndrome de Wyburn-Mason 1861
 Rasgos clínicos 1862
 Tratamiento 1862
- Xeroderma pigmentoso 1862
 Grupos de complementación 1862
 Síndromes relacionados 1863
 Rasgos cutáneos y oculares 1863
 Tratamiento 1864
-

Los trastornos neurocutáneos son afecciones congénitas o hereditarias que se caracterizan por las lesiones de la piel y del sistema nervioso. Aunque cada patología, o facomatosis, es distinta y se caracteriza por una fisiopatología única, el concepto de trastornos neurocutáneos sirve para unificar los trastornos neurológicos cuya identificación depende predominantemente del simple diagnóstico

visual (Roach y Miller, 2004). Estos trastornos pueden ser hereditarios o esporádicos. Los avances en genética clínica han establecido la base molecular de algunos, aunque el diagnóstico y el tratamiento todavía requieren el reconocimiento de síntomas cutáneos y sistémicos. Este capítulo revisa los rasgos clínicos de los síndromes neurocutáneos más frecuentes (Tabla 69.1).

TABLA 69.1

Trastornos neurocutáneos

Esclerosis tuberosa
 Neurofibromatosis
 Síndrome de Ehlers-Danlos
 Seudoxantoma elástico
 Síndrome de Rendu-Osler-Weber
 Enfermedad de Fabry
 Síndrome de Sturge-Weber
 Hemiatrofia facial progresiva
 Ataxia-telangiectasia
 Síndrome de pelo crespo
 Xantomatosis cerebrotendinosa
 Síndrome de nevus epidérmico
 Hipomelanosis de Ito
 Melanosis neurocutánea
 Enfermedad de Von Hippel-Lindau
 Síndrome de Wyburn-Mason
 Xeroderma pigmentoso

ESCLEROSIS TUBEROSA

El complejo esclerosis tuberosa (CET) es un trastorno de la diferenciación y proliferación celular que puede afectar al cerebro, piel, riñones, corazón y otros órganos. Muchos de los rasgos del CET son el resultado de hamartomas; pero también pueden observarse verdaderas neoplasias, particularmente en el riñón y el cerebro. La migración neuronal anormal desempeña un papel adicional importante en la disfunción neurológica (Roach y Sparganna, 2004).

Los estudios poblacionales sugieren una prevalencia de 1 por 6.000-9.000 individuos. Sin embargo, a causa de la variabilidad notable de la expresión clínica y de la gravedad, el diagnóstico del CET puede ser difícil en individuos con hallazgos sutiles, y la verdadera prevalencia puede ser considerablemente superior. Por lo general, los hallazgos cutáneos son la primera clave de que un paciente tiene un CET, pero otras características pueden llevar al diagnóstico. Los criterios actuales revisados de CET se presentan en la Tabla 69.2 (Roach et al, 1998).

La esclerosis tuberosa se hereda como rasgo autosómico dominante con penetrancia variable (Weiner et al, 1998). La tasa de mutación espontánea estimada para CET varía entre el 66 y el 86%, dependiendo en parte de lo completa que sea la investigación del resto de familiares.

El CET está causado por dos genes: *TSC1* en el cromosoma 9q34 y *TSC2* adyacente al gen de la poliquistosis renal en el cromosoma 16p 13.3. A diferencia de la neurofibromatosis (NF) de tipo 1 y 2, los cuadros clínicos de *TSC1* y *TSC2* se superponen tanto que no permiten diferenciarlos bien. Este estrecho parecido se debe a que los dos productos génicos (tuberina y hamartina) forman una única unidad funcional, que es un modulador retrógrado en la vía de señalización mTOR (diana de la rapamicina en los mamíferos). Por tanto, una mutación de uno solo de estos genes altera el complejo tuberina-hamartina. Sin embargo, estudios de genotipo-fenotipo indican que individuos con una mutación *TSC2* tienden a presentar una enfermedad más grave, y la frecuencia de mutaciones *TSC2* es mayor entre los individuos con mutaciones espontáneas (Dabora et al, 2001; Jones et al, 1997). Existen mutaciones múltiples en diferentes regiones de cada gen. Actualmente, existen pruebas genéticas comerciales.

TABLA 69.2

Criterios diagnósticos del complejo esclerosis tuberosa**RASGOS MAYORES**

1. Angiofibromas faciales o placa en la frente
2. Fibroma ungueal o periungueal no traumático
3. Máculas hipomelanóticas (más de tres)
4. Parche en zapa (nevus de tejido conjuntivo)
5. Hamartomas múltiples nodulares en la retina
6. Tubérculo cortical^a
7. Nódulo subependimario
8. Astrocitoma subependimario de células gigantes
9. Rabdomioma cardíaco, único o múltiple
10. Linfangiomatosis^b
11. Angiomiolipoma renal^c

RASGOS MENORES

1. Hoyuelos múltiples distribuidos al azar en el esmalte dental
2. Pólipos rectales hamartomatosos^d
3. Quistes óseos^e
4. Líneas radiales de migración en la sustancia blanca cerebral^{f, g, h}
5. Fibromas gingivales
6. Hamartoma no renalⁱ
7. Mancha acrómica en la retina
8. Lesiones cutáneas en confeti
9. Quistes renales múltiples^j

Complejo de esclerosis tuberosa definido: o dos rasgos mayores o un rasgo mayor más dos menores

Complejo de esclerosis tuberosa probable: un rasgo mayor más uno menor

Complejo de esclerosis tuberosa posible: un rasgo mayor o dos o más rasgos menores

^aCuando la displasia cortical cerebral y la migración de los tractos de la sustancia blanca cerebral se presentan juntos, deben contabilizarse como uno y no como dos rasgos de esclerosis tuberosa.

^bCuando están presentes la linfangiomatosis y los angiomiolipomas renales, deben estar presentes otros rasgos de esclerosis tuberosa antes de que se confiera un diagnóstico definitivo.

^cSe sugiere confirmación histológica.

^dEs suficiente la confirmación radiográfica.

^eUn miembro del panel pensaba con firmeza que tres o más líneas de migración radial deberían constituir un signo mayor.

Reproducido con permiso de: Roach, E. S., Gómez, M. R. y Northrup, H. 1998,

«Tuberous sclerosis consensus conference: revised clinical diagnostic criteria».

J Child Neurol, vol. 13, págs. 624-628.

Rasgos cutáneos

Las lesiones cutáneas del CET incluyen máculas hipomelanóticas (manchas «en hoja de fresno»), el parche de zapa, los fibromas ungueales y los angiofibromas faciales. Las máculas hipomelanóticas (manchas «en hoja de fresno») se observan hasta en el 90% de los individuos afectados (Fig. 69.1). Habitualmente, las lesiones se hallan presentes ya en el nacimiento, pero a menudo son difíciles de descubrir en el recién nacido sin luz ultravioleta. Otras alteraciones pigmentarias incluyen lesiones «en confeti» (un área con hipopigmentación punteada, clásicamente en las extremidades) y poliosis (una mancha blanca o copete) del pelo del cuero cabelludo o de las pestañas (Fig. 69.2). Las manchas hipomelanóticas no son específicas del CET; una o dos de estas máculas son frecuentes en individuos sanos (Vanderhooff et al, 1996).

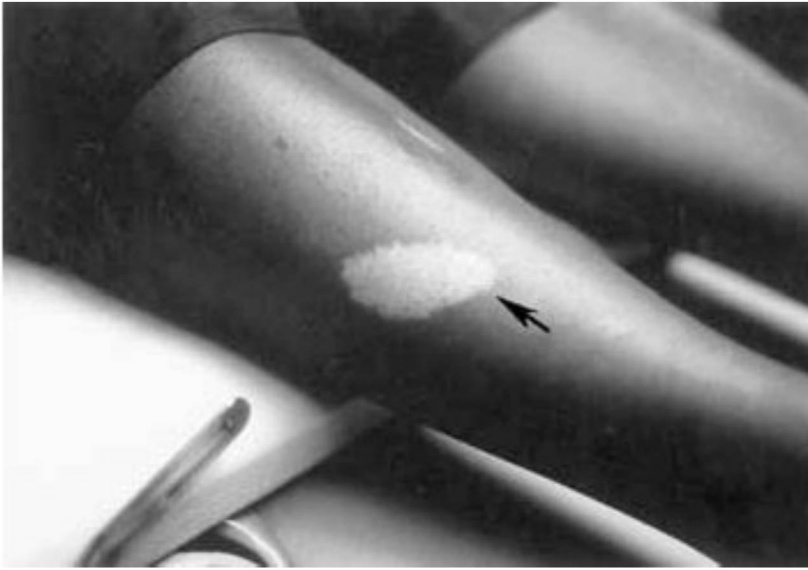


FIGURA 69.1 Mácula hipómelanótica (mancha «en hoja de fresno») (flecha) en la pierna de un paciente con esclerosis tuberosa. (Reproducido con permiso de: Weiner, D. M., Ewalt, □. H., Roach, E. S. y Hensle, T. W. 1998, «The tuberous sclerosis complex: a comprehensive review», *J Am Coll Surg*, vol. 187, págs. 548-561.)

Los angiofibromas faciales (adenoma sebáceo) están constituidos por elementos vasculares y de tejido conjuntivo. Aunque se considera que estas lesiones son específicas del CET, se encuentran solamente en las tres cuartas partes de los individuos afectados, y a menudo aparecen varios años después de que se haya establecido el diagnóstico por otros medios. Clásicamente, las lesiones se hacen aparentes durante los años preescolares como unas pocas pápulas pequeñas rojas en la región malar; gradualmente, se hacen más grandes y más numerosas, a veces extendiéndose hacia abajo, hacia los pliegues nasolabiales o la barbilla (v. Fig. 69.2).

La *mancha en zapa* (*shagreen* o piel áspera) se encuentra más a menudo en la espalda o en el flanco; es una lesión cutánea de configuración irregular, ligeramente elevada o rugosa (v. Fig. 69.2). La lesión se encuentra solamente en el 20-30% de los pacientes con CET, y puede no ser aparente en los niños pequeños. Los *fibromas ungueales* son lesiones nodulares o carnosas que surgen junto a las uñas o por debajo de ellas (v. Fig. 69.2). Habitualmente, esta lesión se considera específica del CET, aunque ocasionalmente se puede observar una lesión aislada después de un traumatismo en individuos sanos. Los fibromas ungueales solamente se observan en el 15-20% de los pacientes no seleccionados con CET y son más probables en los adolescentes o en los adultos.

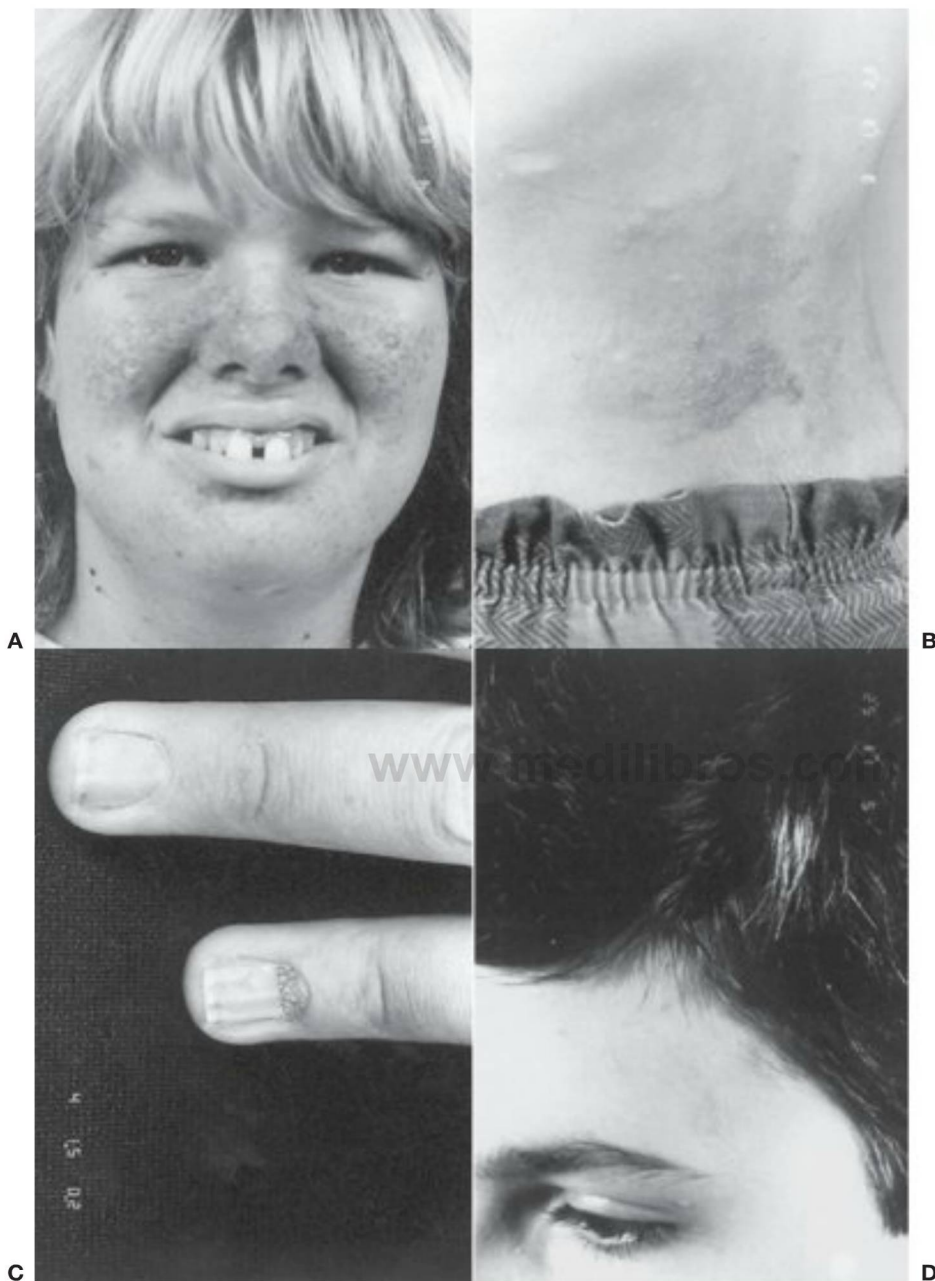
Rasgos neurológicos

Las manifestaciones neurológicas predominantes del CET son el retraso mental, las crisis epilépticas y las alteraciones de la conducta, aunque son habituales las formas más leves de la enfermedad, con poco o ningún deterioro neurológico. Las lesiones neurológicas son, probablemente, el resultado de la interacción celular obstaculizada que da lugar a una migración neuronal interrumpida a lo largo de las fibras gliales radiales, y de una proliferación anormal de elementos de la glía. Las lesiones neuropatológicas del CET incluyen nódulos subependimarios, hamartomas corticales, áreas de hipoplasia cortical focal y sustancia gris heterotópica.

En el 80-90% de los pacientes se producen diversos tipos de crisis epilépticas. La mayoría de los pacientes que presentan retraso mental también tienen epilepsia, pero en muchos pacientes con CET se observan crisis, pero no tienen retraso. Las regiones más alteradas que se pueden observar en las imágenes de resonancia magnética (RM) tienden a coincidir con alteraciones focales en el electroencefalograma (EEG). El número de lesiones subependimarias no se relaciona con la gravedad clínica del CET. Pero los pacientes que presentan numerosas lesiones de la corteza cerebral, apreciadas en la RM, tienen tendencia a presentar un mayor deterioro cognitivo y mayor dificultad para controlar las crisis. Los niños con espasmos infantiles tienen más lesiones corticales, demostradas por RM, y con más probabilidad presentan deterioro cognitivo a largo plazo (Jozwiak et al, 1998). La vigabatrina es una opción terapéutica eficaz para los espasmos infantiles en caso de CET. Algunos niños pueden dejar de tomar el tratamiento antiepiléptico (Sparaganna et al, 2003).

Es posible que la probabilidad de retraso mental en los pacientes con CET esté sobrestimada. Una encuesta poblacional encontró solamente 10 pacientes con retraso mental entre 26 pacientes con CET. La intensidad de la disfunción intelectual varía desde disfunción límite hasta retraso mental profundo. Sin embargo, además del retraso mental, muchos niños con CET tienen importantes trastornos de conducta. A veces, se observa conducta autista, hipercinesia, agresividad y psicosis franca, ya sea como problemas aislados o en combinación con epilepsia o déficit intelectual (Curatolo, 1996).

Los nódulos subependimarios calcificados que caracterizan al CET se muestran mejor con tomografía computarizada (TC) (Fig. 69.3). Las lesiones cerebrales superficiales a veces pueden observarse con TC, pero son bastante más obvias con RM potenciada en T2 (Fig. 69.4). Las alteraciones cerebelosas pueden mostrarse en más de una cuarta parte de los pacientes con CET. Las lesiones subependimarias nodulares que aún no se han calcificado producen una lesión hiperintensa observable en la RM potenciada en T2. La RM potenciada en T2 muestra evidencias de migración neuronal anormal en algunos pa-


FIGURA 69.2

Manifestaciones cutáneas clásicas de la esclerosis tuberosa que incluyen angiofibromas faciales (A), mancha en zapa (B), fibromatosis ungueal (C), y poliosis (D). (Reproducido con permiso de: Roach, E. S. y Delgado, M. R. 1995, «Tuberous sclerosis», *Dermatol Clin*, vol. 13, págs. 151-161.)

cientes, ya que algunas lesiones lineales de alta señal discurren perpendicularmente a la corteza.

Los astrocitomas subependimarios de células gigantes (ASCG) se desarrollan en el 6-14% de los pacientes con CET. A diferencia de los tubérculos corticales más frecuentes, los astrocitomas de células gigantes pueden agrandarse (Fig. 69.5) y producir síntomas de aumento de presión intracraneal (Torres et al, 1998). Las

características clínicas incluyen nuevos déficits neurológicos focales, aumento de la presión intracraneal, cambio inexplicable de conducta o deterioro del control de las crisis. El comienzo agudo o subagudo de la disfunción neurológica puede ser el resultado de la obstrucción súbita del sistema ventricular por un ASCG intraventricular. Raramente, se produce un deterioro agudo por hemorragia dentro del mismo tumor.



FIGURA 69.3 Tomografía computarizada del cráneo de un niño con el complejo de esclerosis tuberosa que muestra nódulos calcificados subependimarios característicos; una gran lesión parenquimatosa calcificada (*punta de flecha*) y además, se observan lesiones corticales de baja densidad (*flechas*). (Reproducido con permiso de: Roach, E. S., Kerr, J., Mendelshon, D., et al. 1991, «Diagnosis of symptomatic and asymptomatic gene carriers of tuberous sclerosis by CT and MRI», *Ann NY Acad Sci*, vol. 615, págs. 112-122.)

Habitualmente, los tumores de células gigantes son benignos, pero localmente invasivos, y la cirugía realizada precozmente puede ser curativa. Se recomienda la identificación de un ASCG agrandado antes del comienzo de los síntomas de aumento de presión intracraneal o nuevos déficits neurológicos (Roach et al, 1999). La detección periódica para identificar un ASCG puede mejorar el resultado quirúrgico. Trabajos recientes sugieren que la rapamicina inhibe el crecimiento de los ASCG en los individuos con CET (Franz et al, 2006).

Rasgos de la retina

En el CET, la frecuencia de hamartoma en la retina ha variado desde casi despreciable hasta el 87% de los pacientes, lo cual probablemente refleja la experiencia y la técnica del examinador. Las lesiones de la retina pueden ser difíciles de identificar sin dilatación de la pupila y oftalmoscopia indirecta, particularmente en los niños no cooperadores. Las lesiones de la retina varían desde las clásicas lesiones como moras adyacentes al disco óptico (Fig. 69.6) hasta un hamartoma similar a una placa o lesiones retinianas despigmentadas. La mayoría de las lesiones de la retina no son clínicamente significativas, pero algunos pacientes presentan un deterioro visual producido por una gran lesión macular, y muy pocos pacientes sufren pérdida de

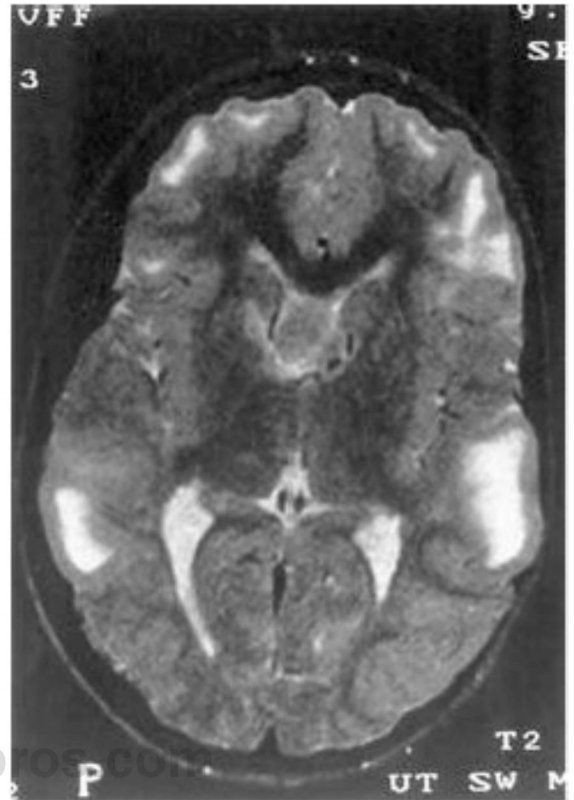


FIGURA 69.4 Imagen de RM potenciada en T2, sin contraste, de un niño con esclerosis tuberosa, que muestra lesiones corticales extensas de señal alta, características de la esclerosis tuberosa.

visión producida por desprendimiento de retina, hemorragia del vítreo o agrandamiento del hamartoma. Ocasionalmente, los pacientes tienen un defecto pigmentario del iris. Es recomendable realizar un examen del fondo de ojo en el momento del diagnóstico, para controlar las alteraciones existentes o nuevos síntomas.

Rasgos sistémicos

Cardíacos

Aproximadamente dos tercios de los pacientes con CET tienen un rabdomioma cardíaco, pero pocas de estas lesiones son clínicamente importantes. Los rabdomiomas cardíacos son hamartomas; tienden a ser múltiples, y existe evidencia de que su frecuencia disminuye con la edad. A veces, estas lesiones son evidentes al realizar una ecografía prenatal (Fig. 69.7), y la mayoría de los pacientes con disfunción cardíaca presenta insuficiencia cardíaca al poco de nacer. Unos pocos niños desarrollan más tarde arritmias cardíacas o tromboembolismo cerebral por los rabdomiomas. La insuficiencia cardíaca congestiva está producida por la obstrucción del flujo sanguíneo por el tumor intraluminal o por falta de suficiente miocardio normal para mantener la perfusión. Algunos pacientes se estabilizan después del tratamiento médi-

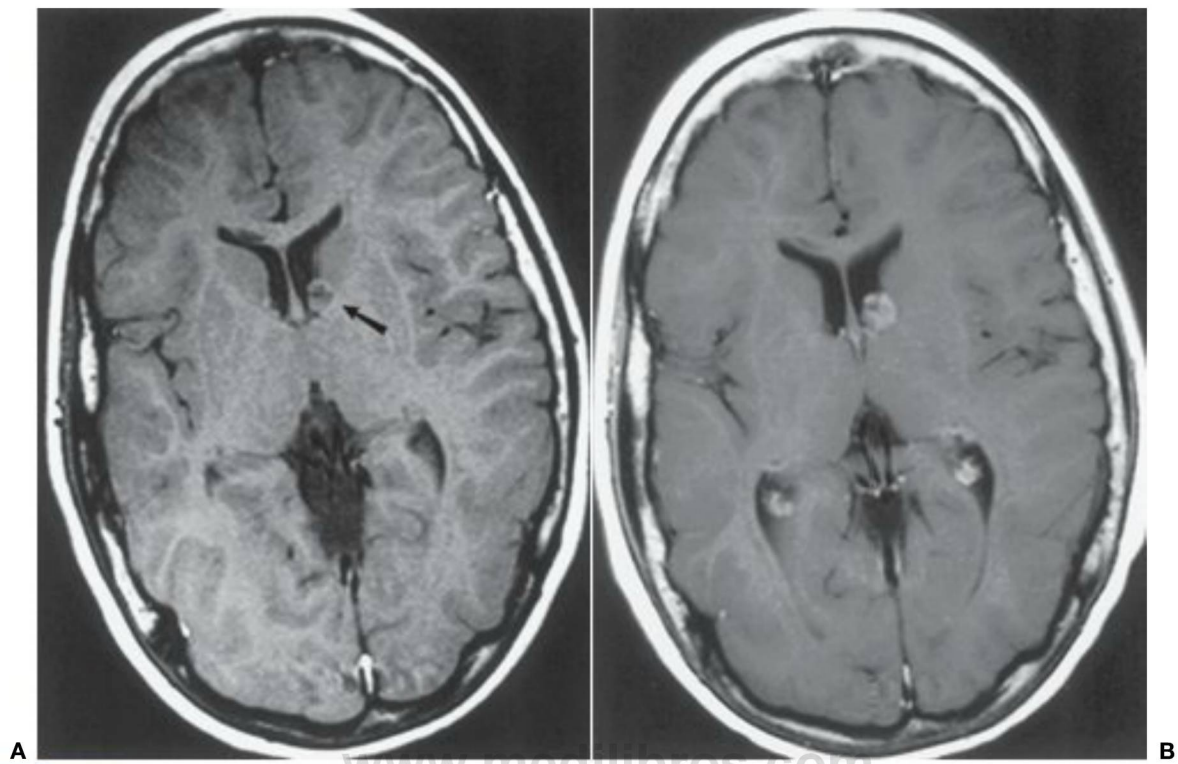


FIGURA 69.5 A, Imagen de RM potenciada en T1, sin contraste, de un niño con esclerosis tuberosa, que muestra una masa irregular (*flecha*) con un vacío de señal central producido por una calcificación que hace protrusión en el asta frontal izquierda. B, Otra imagen con contraste con gadolinio, unos pocos meses después, muestra intensificación con contraste y crecimiento tumoral mínimo.

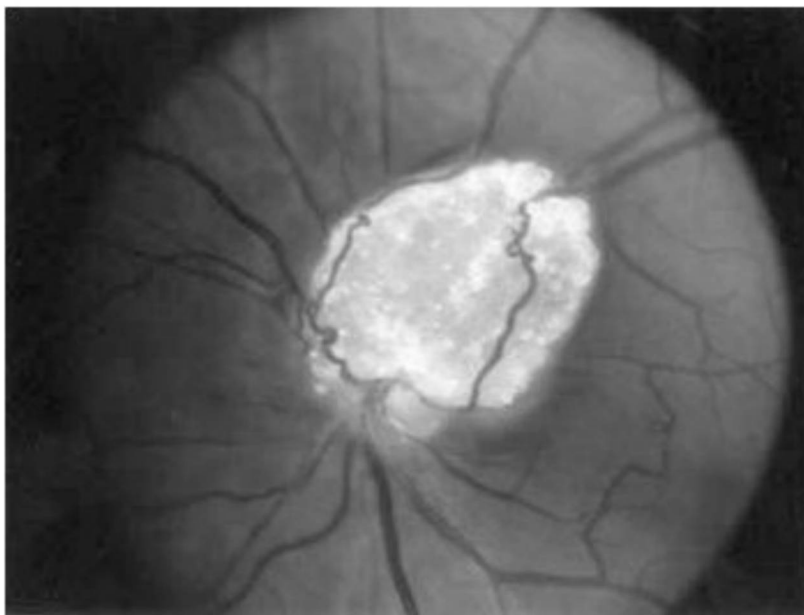


FIGURA 69.6 Astrocitoma de la retina (lesión en mora) adyacente al nervio óptico, típico de los que se encuentran en la esclerosis tuberosa. (Reproducido con permiso de: Roach, E. S. 1992, «Neurocutaneous syndromes», *Pediatr Clin North Am*, vol. 39, págs. 591-620.)



FIGURA 69.7 Estudio prenatal con ecografía que revela un gran rabioma cardíaco (*flecha*) y dos rabiomas más pequeños (*puntas de flecha*) en un niño en el que, posteriormente, se diagnosticó esclerosis tuberosa. (Reproducido con permiso de: Weiner, D. M., Ewalt, D. E., Roach, E. S. y Hensie, T. W. 1998, «The tuberous sclerosis complex: a comprehensive review», *J Am Coll Surg*, vol. 187, págs. 548-561.)

co con digoxina y diuréticos y, finalmente, mejoran; otros requieren cirugía. La ecocardiografía y el electrocardiograma establecen el diagnóstico. Para los rabiomas existentes, deben realizarse estudios de vigilancia cada 6 a 12 meses hasta que se estabilizan o involucionan.

Renales

Hasta en las tres cuartas partes de los pacientes con CET existen angiomiolipomas renales; la mayoría de estas lesiones son tumores his-

tológicamente benignos, con cantidades variables de tejido vascular, grasa y músculo liso (Fig. 69.8). Son frecuentes los tumores bilaterales y los tumores múltiples en un riñón. La prevalencia de tumores renales aumenta con la edad, y la probabilidad de presentar síntomas es mucho mayor con los tumores mayores de 4 cm que con los tumores de menor tamaño (Ewalt et al, 1998). El carcinoma renal u otras neoplasias son menos frecuentes.

También son una característica del CET los quistes renales simples o múltiples: tienen tendencia a aparecer más pronto que los tumores renales. Los grandes quistes se identifican fácilmente con ecografía o TC, y la combinación de quistes renales y angiomiolipomas es característica del CET. Los quistes renales individuales pueden desaparecer. El procedimiento recomendado es la vigilancia con técnicas de imagen, idealmente la ecografía, por lo menos cada 3 años y, con mayor frecuencia, en los que tienen una afectación renal existente o sintomática.

La embolización endovascular de los angiomiolipomas renales más grandes evita la hemorragia y otras complicaciones (Ewalt et al, 2005). La rapamicina limita el crecimiento de estos tumores, por lo menos transitoriamente.

Pulmonares

Se estima que el 1% de los pacientes con CET desarrolla enfermedad pulmonar secundaria a una linfangiomatosis (LAM). La neumopatía es cinco veces más frecuente en las mujeres que en los hombres. Los síntomas característicos de CET pulmonar son neumotórax espontáneo, disnea, tos y hemoptisis. Casi dos tercios de los pacientes con CET pulmonar mueren en los 5 años siguientes al comienzo de los síntomas. Pueden ser útiles el tamoxifeno y la progesterona en algunos pacientes, pero ningún tratamiento es universalmente eficaz. Debe evaluarse con una TC de tórax a todos los pacientes sintomáticos y a las mujeres asintomáticas a los 18 años.



FIGURA 69.8 Un gran angiomiolipoma del polo inferior de un riñón extirpado en cirugía; en el mismo espécimen pueden observarse varios angiomiolipomas más pequeños (*flecha*). (Reproducido con permiso de: Weiner, D. M., Ewalt, D. E., Roach, E. S. y Hensie, T. W. 1998, «The tuberous sclerosis complex: a comprehensive review», *J Am Coll Surg*, vol. 187, págs. 548-561.)

NEUROFIBROMATOSIS

Realmente, la neurofibromatosis (NF) consiste en dos enfermedades separadas, cada una producida por un gen diferente: la NF de tipo 1 (NF1), o enfermedad de Von Recklinghausen, es el síndrome neurocutáneo más frecuente; se produce aproximadamente en 1/3.000 personas. La NF de tipo 2 (NF2) se caracteriza por schwannomas vestibulares bilaterales que, a menudo, se asocian con otros tumores del cerebro o de la médula espinal. La NF2 se observa en sólo 1/35.000-50.000 personas. Se heredan de forma autosómica dominante, aunque aproximadamente la mitad de los casos de NF1 se producen por mutación espontánea. El cuadro clínico de ambas patologías es muy variable (Friedman y Birch, 1997).

Biología molecular

La NF1 está causada por una mutación del exón 60 del gen *NF1* en el cromosoma 17q. El producto del gen *NF1*, la neurofibromina, es una proteína activadora de la GTPasa, que actúa para inhibir la proliferación celular mediada por *ras*. A pesar de la identificación de aproximadamente 100 mutaciones del *NF1* en varias regiones del gen, ninguna se relaciona con un fenotipo clínico específico.

Varios pacientes han desarrollado una mutación somática del NF1 que afecta solamente a una región limitada del organismo. Con esta NF segmentaria, una extremidad puede presentar lesiones de café con leche, neurofibromas subcutáneos y otros signos de NF, pero el resto del cuerpo no está afectado (Hager et al, 1997). De forma similar, algunos pacientes con mosaicismo sólo gonadal no presentan manifestaciones externas de NF1, sino que tienen múltiples descendientes afectados.

La NF2 está causada por una mutación del gen *NF2* en el cromosoma 22. El subproducto proteico del NF2 se conoce como *schwannomina*. El gen *NF2* suprime la función tumoral, y su disfunción es responsable de la aparición habitual de tumores del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con NF2 (Gutmann et al, 1998). El gen *NF2* tiene diferentes mutaciones. La gravedad clínica puede estar relacionada con la naturaleza de las mutaciones de NF2. Las mutaciones de cambio de aminoácido que permiten algo de función de la proteína tienden a producir formas clínicas más leves, mientras que las mutaciones de cambio de marco y las mutaciones sin sentido, que producen codones de terminación que impiden la producción de cualquier proteína, producen a menudo enfermedades graves.

Criterios diagnósticos de la neurofibromatosis

Si están presentes varias características, el diagnóstico de NF1 o NF2 es obvio, especialmente cuando está afectado otro miembro de la familia. Sin embargo, cuando las características clínicas no son características y la historia familiar es negativa, el diagnóstico puede ser difícil. Los niños muy pequeños pueden presentar menos lesiones aparentes, y el diagnóstico definitivo puede ser difícil. Los criterios diagnósticos (Tabla 69.3) ayudan a resolver alguno de estos casos cuestionables, pero los criterios están siendo reemplazados por las pruebas genéticas específicas. Las pruebas de detección del gen *NF1* son técnicamente difíciles, porque el gen es grande y las causantes son varias mutaciones diferentes. Los estudios comercialmente disponibles tienen una tasa del 30% de falsos negativos. Algunos sugieren el diagnóstico de NF2 basándose en múltiples meningiomas o schwannomas no vestibulares, incluso sin antecedentes familiares ni schwannomas vestibulares bilaterales clásicos.

TABLA 69.3

Criterios diagnósticos de la neurofibromatosis

NEUROFIBROMATOSIS DE TIPO 1 (DOS CUALESQUIERA O MÁS)

- Seis o más lesiones café con leche de más de 5 mm de diámetro antes de la pubertad, y más de 15 mm de diámetro, después
- Pecas en las áreas axilar o inguinal
- Glioma óptico
- Dos o más neurofibromas o un neurofibroma plexiforme
- Un pariente de primer grado con neurofibromatosis de tipo 1
- Dos o más nódulos de Lisch
- Una lesión ósea característica (displasia esfenoidal, adelgazamiento del córtex de los huesos largos, con o sin pseudoartrosis)

NEUROFIBROMATOSIS DE TIPO 2

- Tumor bilateral en el par VIII (demostrado por imágenes de RM, TC o confirmación histológica)
- Un pariente de primer grado con neurofibromatosis de tipo 2 y tumor unilateral en el par VIII
- Un pariente de primer grado con neurofibromatosis de tipo 2 y dos cualesquiera de las siguientes lesiones: neurofibroma, meningioma, schwannoma, glioma u opacidad juvenil subcapsular posterior del cristalino

Datos de Neurofibromatosis. Conference statement. 1988. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol*, vol. 45, págs. 575-578.

Rasgos cutáneos de la neurofibromatosis de tipo 1

Las lesiones cutáneas de la NF1 incluyen manchas café con leche, neurofibromas subcutáneos, neurofibromas plexiformes (Fig. 69.9) y pecas axilares. Las manchas café con leche son áreas planas, de color marrón claro a intermedio, que varían en forma y tamaño. Clásicamente, están presentes desde el nacimiento, pero aumentan de tamaño y número durante los primeros pocos años de vida. Durante la infancia, se producen pecas, de 1 a 3 mm de diámetro, simétricamente en las axilas o en las regiones intertriginosas (signo de Crowe).

Los neurofibromas son tumores benignos que surgen de los nervios periféricos (v. Fig. 69.9). Esos tumores están compuestos predominantemente de células de Schwann y fibroblastos, pero contienen componentes endoteliales, pericitos y mastocitos. Los neurofibromas pueden desarrollarse en cualquier momento; a menudo, el tamaño y el número aumentan después de la pubertad.

Los neurofibromas plexiformes se observan con frecuencia en la cara, y pueden producir una deformidad notable (v. Fig. 69.9C). En una serie, los neurofibromas plexiformes progresaron en el 46% de los pacientes. La probabilidad de una mala evolución es mayor en los pacientes con tumores plexiformes de la cabeza, cara o cuello, y en aquellos que se manifiestan antes de los 10 años de edad (Needle et al, 1997). El riesgo de degeneración a tumores malignos de la vaina del nervio periférico de los neurofibromas plexiformes a lo largo de la vida es del 5%.

Rasgos sistémicos de la neurofibromatosis de tipo 1

Los nódulos de Lisch son hamartomas pigmentados del iris (Fig. 69.10), y son patognomónicos de la NF1. Los nódulos de Lisch no causan