

O. Berbel Tornero, S. Rometsch,
S. Ridaura Gastaldo, A. Pérez-Aytés

An Esp Pediatr 1999;51:399-401.

Introducción

En 1975, Stephan et al.⁽¹⁾ publicaron un grupo heterogéneo de 10 pacientes que compartían todos la presencia de macrocefalia y diversas anomalías vasculares cutáneas. Aunque en este trabajo ya se indicaba que estos pacientes constituían probablemente una nueva asociación malformativa, no ha sido hasta 1997 cuando, tras la publicación de nuevos casos con este patrón malformativo^(2,3), se ha delimitado una nueva entidad denominada macrocefalia-cutis marmorata telangiectásica congénita (macrocefalia-CMTC [OMIM:602501]). Esta entidad se caracterizaría por: macrocefalia y cutis marmorata como signos más constantes, y además, macrosomía al nacimiento, asimetría corporal (generalmente de extremidades inferiores), anomalías del tejido conectivo (piel hiperelástica y articulaciones hiperextensibles), sindactilia cutánea de 2°-3° y/o 4° dedos de pies y retraso psicomotor de grado leve o moderado. Presentamos un nuevo caso con este patrón malformativo que, aunque poco frecuente, creemos es de interés su conocimiento para los pediatras.

Caso clínico

Varón de 11 meses, remitido a nuestro hospital por macrocefalia e hipotonía. Es la 4ª gestación de unos padres consanguíneos (primos hermanos), fenotípicamente normales, de etnia gitana. Dos hermanos y una hermana mayores que el probando, viven sanos. Embarazo controlado, sin patología. Parto vaginal, no instrumentado. Test de Apgar 9 al minuto, 10 a los cinco minutos. Somatometría al nacimiento: peso=3.970 g (> P90), longitud=53 cm (> P90), y perímetro cefálico (PC)=38 cm, (> P90).

Exploración física al ingreso: Presenta macrocefalia (PC=53 cm, P > 98) con frente prominente, labios gruesos y evertidos, pabellones auriculares grandes con estructura cartilaginosa muy laxa (Fig. 1). Ojos y anexos oculares normales. Paladar normal. Tórax normoconformado con auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen blando, no se palpan visceromegalias. Genitales masculinos con ambos testes palpables y pene normal. Cutis marmorata de distribución amplia, en parte superior de tórax, cuello y miembros superiores (de menor intensidad con respec-

Macrocefalia-cutis marmorata telangiectásica congénita: Un nuevo caso de una entidad recientemente reconocida



Figura 1. Rasgos fenotípicos faciales: macrocefalia, frente prominente, labios gruesos evertidos, pabellones auriculares grandes con estructura cartilaginosa laxa.



Figura 2. Asimetría miembros inferiores. Pierna izquierda de mayor longitud y grosor que la derecha.

to al nacimiento según consta en los distintos informes previos). Hiperlaxitud cutánea generalizada. Hay asimetría en los miembros inferiores, con pierna izquierda de mayor longitud y grosor que la derecha (Fig. 2). Moderada hipotonía, más intensa en miembros inferiores. Respecto a los hitos del desarrollo es un niño que mantiene la cabeza, se mantiene sentado, y la bipe-

Hospital Infantil La Fe, Valencia.

Correspondencia: Dr. Antonio Pérez-Aytés. Hospital Infantil La Fe.

Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia

Recibido: Noviembre 1998

Aceptado: Abril 1999



Figura 3. Resonancia nuclear magnética: megacefalía con ventriculomegalia.

destacación es con apoyo manteniendo una marcha aún un poco insegura. Coge objetos y los observa y manipula. Está bien conectado con el medio, sonríe, pronuncia algunos bisílabos y reconoce a sus familiares cercanos, (padre, madre, hermanos/as).

Exploraciones complementarias: analítica sanguínea con hemograma y morfología de las 3 series normales con bioquímica completa normal; inmunoglobulinas normales; serie esquelética normal; ecografía abdominal normal; resonancia nuclear magnética (RNM) craneal: megacefalía con ventriculomegalia (Fig. 3); cariotipo: 46, XY normal.

Discusión

En los casos publicados por Stephan et al⁽¹⁾ las malformaciones vasculares cutáneas consistían en anomalía de Klippel-Trenaunay-Weber, anomalía de Sturge-Weber y CMTC, las cuales se presentaban en algún paciente de forma simultánea. El fenotipo característico de esta nueva entidad se ha ido delimitando con la aportación de nuevos casos⁽²⁻⁵⁾ y consiste en la presencia de dos hallazgos clínicos muy constantes, que podríamos definir como signos guía o signos principales, que son la macrocefalia y diversas anomalías vasculares cutáneas, siendo la

más característica el cutis marmorata. Excepto en un caso que presentaba hidrocefalia, la causa de la macrocefalia no quedaba aclarada en la serie de Stephan et al⁽¹⁾, aunque hay que tener en cuenta que en la época en que se publicaron (1975) aún no se disponía de la modernas técnicas de neuroimagen. En los casos publicados posteriormente, en los que ya hay estudios con RNM cerebral, parece que la macrocefalia sería consecuencia de una verdadera megacefalía⁽⁴⁾, extremo este que se comprueba en nuestro paciente el cual presentaba dilatación ventricular con megacefalía (Fig. 3). No obstante, en un cierto porcentaje de casos puede asociarse hidrocefalia progresiva con necesidad de posterior colocación de drenaje ventrículo-peritoneal⁽²⁾.

Otras anomalías que se asocian con frecuencia son, macrosomía al nacimiento, frente prominente, asimetría corporal (generalmente de extremidades), anomalías del tejido conectivo (piel hiperelástica y articulaciones hiperextensibles), sindactilia cutánea de 2º-3º y/o 4º dedos de los pies y retraso psicomotor leve o moderado con hipotonía⁽²⁻⁵⁾. Nuestro paciente presenta los dos síntomas guía, macrocefalia y cutis marmorata, que, junto con la asimetría de miembros inferiores, megacefalía con dilatación ventricular, piel hiperelástica y macrosomía al nacimiento, encaja en los criterios diagnósticos de este síndrome (Tabla I).

El diagnóstico diferencial se puede plantear con la CMTC aislada la cual se caracteriza por la presencia de un patrón reticulado de la piel, que sigue el trayecto de la vasculatura superficial y afecta principalmente a extremidades, tronco, cara y cuero cabelludo, siendo poco frecuente la afectación de manos, pies y mucosas⁽⁹⁾. Esta anomalía cutánea suele ser ya evidente al nacimiento, es frecuente que el patrón moteado vascular de la piel mejore durante el primer año de vida, y en alrededor del 50% de los casos se presenta como anomalía única, no asociada a otras malformaciones⁽⁹⁾. En nuestro caso la asociación de macrosomía y megacefalía, así como la hemihiperplasia en extremidades inferiores nos indica que estamos ante una entidad diferente. El síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba⁽⁸⁾ puede presentar macrosomía al nacimiento, macrocefalia sin hidrocefalia, hipotonía y alteraciones vasculares cutáneas. Sin embargo, las alteraciones cutáneas en este síndrome consisten en hemangiomas o hemangiolipomas subcutáneos, es característica la presencia de poliposis intestinal, así como de lesiones pigmentarias muy típicas en el pene, y por otra parte no suelen presentar asimetría corporal⁽²⁾. El síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber⁽⁶⁻⁷⁾ se caracteriza por hipertrofia asimétrica de tejidos blandos y/u óseos con alteraciones vasculares cutáneas, pero la afectación suele estar limitada a extremidades y sólo ocasionalmente presentan macrocefalia. Finalmente, la secuencia de Sturge-Weber^(7,10) caracterizada por nevus flammeus facial, puede en ciertos casos asociar macrocefalia, sin embargo, son muy característicos la presencia de angiomas leptomenígeas, calcificaciones intracraneales en el niño mayor, y en un alto porcentaje de casos se asocia afectación severa del sistema nervioso central con evolución a epilepsia⁽¹⁰⁾.

A diferencia de la mayoría de los niños con CMTC aislada, los niños afectados de Macrocefalia-CMTC tienen un mayor

Tabla I Principales datos clínicos de los casos de macrocefalia- CMTC publicados

	<i>A.Cristaldi et al. (1995)</i>	<i>J.Clayton-Smith et al. (1997)</i>	<i>C.A.Moore et al. (1997)</i>	<i>M.Carcao et al. (1998)</i>	<i>Nuestro caso</i>	<i>TOTAL</i>
Nº de casos	2	9	13	1	1	26
Sexo	2M	2M/7V	5M/8V	V	V	9M/17V
PN > P90	1/2	7/9	10/13	+	+	20/26
Macrocefalia	2/2	9/9	13/13	+	+	26/26
Frente prominente	?	9/9	10/11	+	+	21/22
Asimetría facial	2/2	4/6	11/12	+	-	18/22
Asimetría corporal	2/2	2/6	12/13	+	+	18/23
Sindactilia pie	2/2	8/9	11/12	-	-	23/25
Hipotonía	?	8/8	9/10	+	+	19/20
Retraso psicomotor	2/2	7/7	13/13	+	+	24/24
Hidrocefalia	2/2	8/9	8/13	+	+	20/26
CMTC	1/2	9/9	13/13	+	+	25/26
Hiperelasticidad piel	?	9/9	9/10	-	+	19/21
Laxitud articular	?	9/9	10/10	-	-	19/21

V: varón; M: mujer; PN: peso al nacimiento; CMTC: cutis marmorata telangiectásica congénita; ?: dato no registrado en la serie; +: presencia del dato clínico; -: ausencia del dato clínico.

riesgo de anomalías neurológicas, incluyendo retraso en el desarrollo, e hidrocefalia⁽²⁻⁵⁾. El reconocimiento temprano de esta entidad es, pues, importante para la vigilancia de estas complicaciones y así mejorar su pronóstico⁽²⁾. Así mismo, al igual que otros síndromes con sobrecrecimiento y hemihiperplasia⁽⁶⁾, se ha observado una mayor susceptibilidad para desarrollar tumores^(2,4) predominantemente abdominales (hemangioma hepático y tumor de Wilms), por lo que este aspecto debe tenerse en cuenta también en su seguimiento.

Todos los casos publicados hasta la actualidad han sido esporádicos⁽²⁻⁵⁾. Aunque se puede observar un predominio de varones afectados en los casos comunicados hasta ahora (Tabla I), ambos sexos aparecen suficientemente representados, y tanto en la serie de Moore et al⁽²⁾, como en la de Clayton-Smith et al⁽³⁾ la gravedad de la expresión clínica es similar en los dos sexos, todo lo cual va en contra de un patrón ligado a X. Esto ha llevado a especular con la posibilidad de que se tratara de una entidad monogénica consecuencia una mutación ‘de novo’ de carácter autosómico dominante⁽²⁾, o quizá de una microdelección que afectara a varios genes (síndrome de genes contiguos)⁽²⁾. En nuestro caso es de gran interés la presencia de consanguinidad paterna, lo cual iría a favor de una herencia autosómica recesiva. Sería éste el primer caso publicado con posibilidad de patrón recesivo, sin embargo, la consanguinidad es frecuente entre la población de origen gitano, que es el origen étnico de nuestro paciente, por lo que pensamos que este dato tiene un valor muy relativo en este niño. La publicación en el futuro de nuevos casos de macrocefalia-CMTC con consanguinidad paterna, o con recurrencia en hermanos, apoyaría una transmisión autosómica recesiva, aunque también podría tratarse de una entidad con heterogeneidad genética con una forma dominante y otra recesiva.

Finalmente, la macrocefalia-CMTC debería tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de todos los casos de: 1) CMTC, 2) macrocefalia con leve-moderada dilatación ventricular de causa no aclarada, 3) asimetría congénita, y 4) macrosomía.

Bibliografía

- Stephan MJ, Hall BD, Smith DW, Cohen MM. Macrocephaly in association with unusual cutaneous angiomatosis. *J Pediatr* 1975; **87**:353-358.
- Moore CA, Toriello HV, Abuelo DV, et al. Macrocephaly-Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita: a distinct disorder with developmental delay and connective tissue abnormalities. *Am J Med Genet* 1997; **70**:67-73.
- Clayton-Smith J, Kerr B, Brunner H, et al. Macrocephaly with cutis marmorata, haemangioma and syndactyly - a distinctive overgrowth syndrome. *Clin Dysmorphol* 1997; **6**:291-302.
- Carcao M, Blaser SI, Grant RM, Weksberg R, Siegel Bartelt J. MRI Findings in macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita. *Am J Med Genet* 1998; **76**:165-167.
- Cristaldi A, Vigeveno F, Antoniazzi G, et al. Hemimegalencephaly, hemihypertrophy and vascular lesions. *Eur J Pediatr* 1995; **154**:134-137.
- Viljoen D, Pearn J, Beighton P. Manifestations and natural history of idiopathic hemihypertrophy: a review of eleven cases. *Clin Genet* 1984; **26**:81-86.
- Meyer E. Neurocutaneous syndrome with excessive macrocephalus (Sturge-Weber / Klippel-Trenaunay Syndrome). *Neuropädiatrics* 1979; **10**:67-75.
- Jones KL. Bannayan -Riley-Ruvalcaba Syndrome. En: Jones KL. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 5ª ed. WB Saunders Co. 1997; 522-523.
- Agustí Minguell MJ, Casanova Seuma JM, Vega Romero M, Bringué Espuny X, Prado Muñoz S, Mallafré Moya M. Cutis Marmorata Telangiectasia Congénita. Aportación de un nuevo caso. *An Esp Pediatr* 1998; **48**:531-533.
- Jones KL. Sturge-Weber Sequence. En: Jones KL. Smith's