

# La piel como expresión de alteraciones neurológicas en el recién nacido

A. García-Alix Pérez<sup>a</sup>, R. de Lucas Laguna<sup>b</sup> y J. Quero Jiménez<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Pediatría. Servicio de Neonatología. <sup>b</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Universitario La Paz. Universidad Autónoma de Madrid. España.

## Resumen

La alteración de la piel forma parte de diferentes síndromes genéticos y de enfermedades con afectación multiorgánica. Muchas de estas entidades cursan con alteración del neurodesarrollo y la piel constituye una importante pista para el diagnóstico de estas entidades nosológicas. El reconocimiento en el recién nacido de los trastornos cutáneos asociados a alteraciones del SNC permite: *a)* identificar precozmente una población de recién nacidos con riesgo biológico de epilepsia y de trastorno motor y/o cognitivo; *b)* incluir a estos recién nacidos en programas de seguimiento, formular planes de tratamiento y/o intervenciones terapéuticas, y *c)* en muchas entidades predecir la historia natural del trastorno y aportar consejo genético a la familia. Esta revisión examina los signos cutáneos que pueden aportar importantes pistas en el recién nacido para el reconocimiento de entidades con riesgo de trastorno del desarrollo neuroevolutivo en el neonato.

## Palabras clave:

*Neonato. Recién nacido. Enfermedades genéticas de la piel. Síndromes neurocutáneos. Síndromes con displasia neuroectodérmica. Enfermedades del sistema nervioso. Trastornos neurológicos.*

## THE SKIN AS AN EXPRESSION OF NEUROLOGICAL ALTERATIONS IN THE NEONATE

The skin is involved in many different genetic syndromes and diseases with multiple organ involvement. Neurodevelopmental disorders appear in many of these entities and knowledge of these cutaneous alterations may provide clues to their diagnosis. Recognizing these skin disorders in the newborn allows early identification of neonates with a biological risk of epilepsy and motor and/or cognitive disorders and enables them to be followed up. This helps to plan the management of these patients and, in many entities, to predict their natural history and provide genetic counseling to the family. This

review examines the cutaneous signs that may provide important clues in the neonate that help to identify entities that carry a risk of neurodevelopmental disorders in the neonate.

## Key words:

*Newborn infant. Neonate. Genetic skin diseases. Neurocutaneous syndromes. Neuroectodermal dysplastic syndromes. Nervous system diseases. Neurological disorders.*

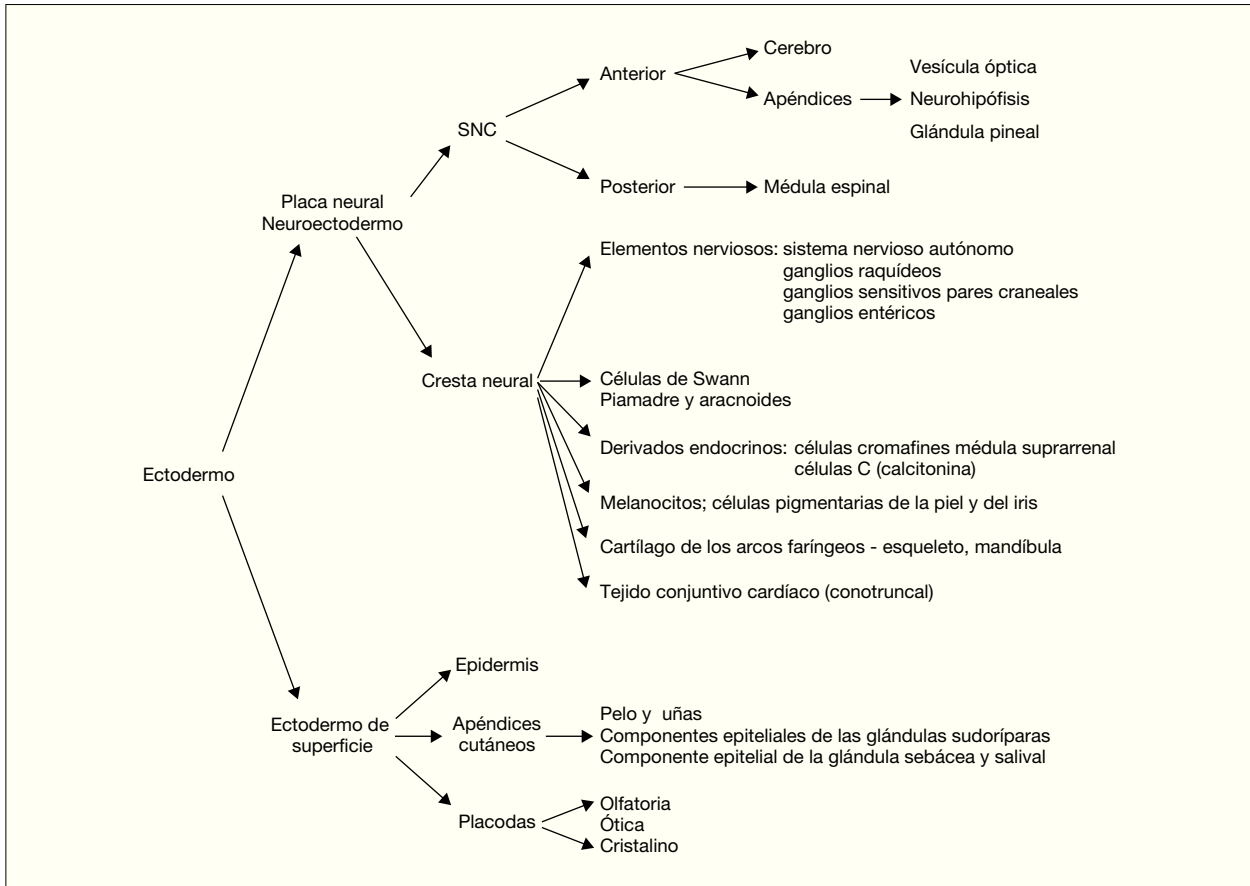
## INTRODUCCIÓN

La piel constituye la barrera entre el medio interno y el medio externo. Durante el desarrollo del feto, la piel cambia el color, la consistencia, la función de barrera, las estructuras pilosebáceas y la cantidad de grasa subcutánea. Es por ello que el examen de la piel es una parte esencial en la estimación de la edad gestacional<sup>1</sup>. La inspección de la piel, además de permitir establecer el diagnóstico de trastornos de la piel como órgano aislado e informar de la homeostasia corporal, puede detectar lesiones cutáneas que señalan la posibilidad de alteraciones del desarrollo del SNC y en muchas ocasiones ayuda a establecer el diagnóstico de entidades nosológicas específicas, principalmente síndromes genéticos. La epidermis y el cerebro derivan de la misma capa germinal, el ectodermo primordial, el cual se diferenciará en ectodermo de superficie y neuroectodermo (fig. 1). El ectodermo de superficie dará lugar a la epidermis y los apéndices cutáneos (pelo y uñas) y al esmalte de los dientes, mientras que del neuroectodermo se origina el SNC y sus apéndices, como la vesícula óptica, la neurohipófisis, la glándula pineal, así como la cresta neural. Esta última provoca células migratorias, progenitores multipotenciales, que contribuyen a la formación de diversos tipos de células, tejidos y elementos durante la embriogénesis<sup>2</sup>. Este origen común del SNC y otros derivados ectodér-

**Correspondencia:** Dr. A. García-Alix Pérez.  
Servicio de Neonatología. Hospital Universitario La Paz.  
Pº de la Castellana, 261. 28036 Madrid. España.  
Correo electrónico: alfredoalix@terra.es

Recibido en enero de 2005.

Aceptado para su publicación en marzo de 2005.



**Figura 1.** Principales estructuras derivadas del ectodermo.

micos explica el porqué determinadas alteraciones cutáneas constituyen importantes indicios para el diagnóstico de entidades con riesgo neuroevolutivo.

Este particular enfoque no ha sido suficientemente tratado en la literatura médica neonatal, a pesar de que el conocimiento de estas alteraciones cutáneas ayuda a identificar rápidamente una población de recién nacidos con riesgo biológico de epilepsia y de trastorno motor y/o cognitivo. Esta identificación permite incluir a estos neonatos en programas de seguimiento de alto riesgo y formular planes de tratamiento y/o intervenciones terapéuticas. En algunos casos el diagnóstico posibilita el consejo genético a la familia. En este período de la vida se debe tener en cuenta que algunas alteraciones cutáneas de enfermedades congénitas pueden no estar presentes inmediatamente al nacer, pero se harán manifiestas durante las primeras semanas y meses de vida. Además, la expresión cutánea en algunas enfermedades varía con la edad, por lo que la sintomatología difiere de la observada en niños y adultos. Finalmente, la alteración del SNC puede expresarse en el período neonatal o bien posteriormente, durante la infancia o la niñez.

El objetivo de este artículo es facilitar el reconocimiento en el recién nacido de signos cutáneos que constituyen

importantes pistas para el diagnóstico de entidades con riesgo de trastorno del neurodesarrollo.

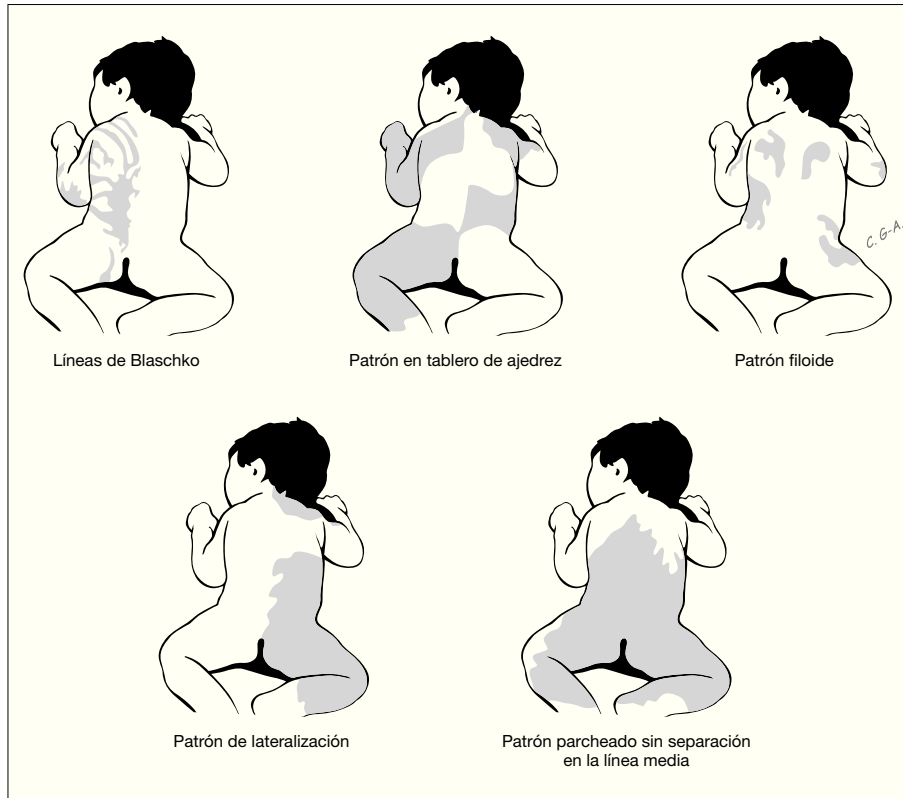
### DISTRIBUCIÓN DE LAS LESIONES CUTÁNEAS

Además de las características de la alteración cutánea, la distribución de esta puede aportar una importante información adicional necesaria para establecer la sospecha diagnóstica.

#### Distribución indicativa de mosaicismo cutáneo

Ciertas distribuciones señalan la existencia de un mosaicismo cutáneo (fig. 2). Estos cursan con un fenotipo heterogéneo que asocia con frecuencia anomalías extra-cutáneas, entre estas las neurológicas. Los mosaicismos cutáneos tienen generalmente presentación esporádica y pueden ser debidos a mosaicismos epigenéticos (inactivación X) y a mosaicismos genómicos que resultan de una mutación autosómica letal que sobrevive por mosaicismo<sup>3</sup>. Según Happle las alteraciones de la piel en los mosaicismos cutáneos se manifiestan siguiendo cinco patrones de distribución<sup>3</sup> (fig. 2).

Las líneas de Blaschko resultan de la proliferación transversal desde la línea primitiva de células precursoras de la epidermis y su migración durante la embriogé-



**Figura 2.** Patrones de alteraciones cutáneas que sugieren mosaicismo cutáneo.

**TABLA 1.** Lesiones que se distribuyen siguiendo las líneas de Blaschko

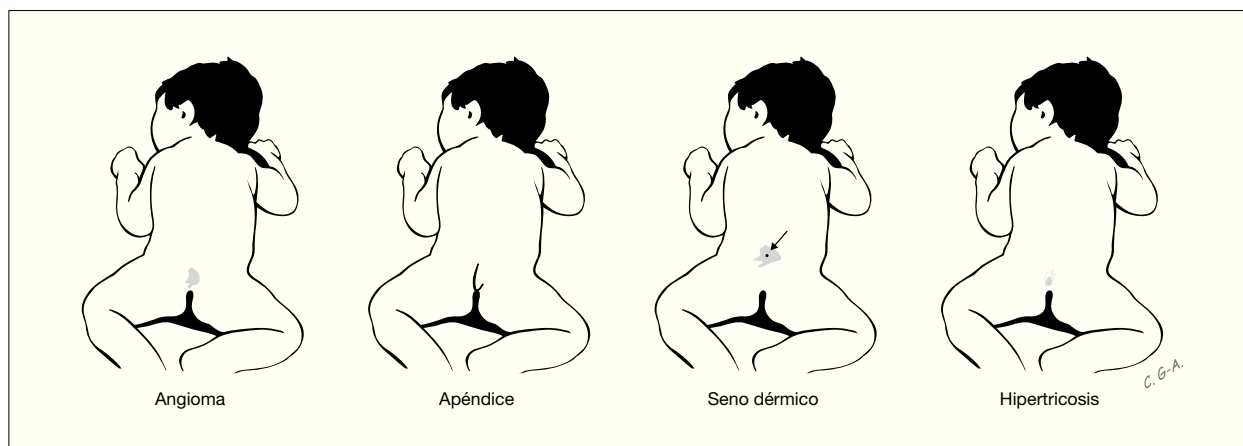
Característica de la lesión	Entidad	Tipo de mosaicismo
<i>Asocian con frecuencia alteraciones neurológicas</i>		
Vesículas y después lesiones hiperpigmentadas	Incontinencia pigmentaria	Inactivación X
Ictiosis o lesión ictiosiforme	Condrodisplasia punteada	Inactivación X
Lesiones hipopigmentadas	Hipomelanosis de Ito	Mutación letal autosómica
	Síndrome de Pallister-Killiam	Mosaicismo cromosoma 12
Lesiones hiperpigmentadas	Síndrome del nevo epidérmico	Mutación somática
Nevo epidérmico verrugoso, lesiones hipertróficas	Síndrome de Proteus	Mutación letal autosómica
<i>No asocian con frecuencia alteraciones neurológicas</i>		
Atrofia	Hipoplasia dérmica focal de Goltz	Inactivación X
Pigmentación cutánea moteada	Síndrome de McCune-Albright	Mutación letal autosómica
Eritrodermia ictiosiforme	Síndrome CHILD	Inactivación X
Deficiente sudoración	Displasia ectodérmica hipohidráulica ligada al X	Inactivación X

CHILD: Congenital Hemidysplasia with Ichthyosiform erythrodermia and Limb Defects.

nesis temprana de la piel siguiendo patrones específicos<sup>3</sup>. Varios trastornos de la piel siguen estos patrones lineales, en los cuales las bandas de piel anormal, hipopigmentadas o hiperpigmentadas, representan la proliferación clonal de una población de células funcionalmente diferentes que portan la alteración en un gen expresado en la epidermis. Las bandas lineales muestran un patrón variable y pueden ser estrechas o anchas y su expresión en el neonato puede ser bastante tenue y pasar desapercibidas. Las alteraciones cutáneas que se distribuyen si-

guiendo las líneas de Blaschko se observan en entidades muy heterogéneas (tabla 1).

Las alteraciones cutáneas que siguen un patrón en tablero de ajedrez se distribuyen en grandes áreas bien delimitadas y con una clara delimitación de la línea media. Happle ha sugerido que quizá los nevos flamígeros observados en el síndrome de Klippel-Trénaunay-Weber pueden estar dispuestos siguiendo este patrón<sup>3</sup>. La distribución siguiendo un patrón filoide se caracteriza por máculas hipopigmentadas rectangulares o en forma de



**Figura 3.** Lesiones cutáneas en la línea media del neuroeje que conllevan riesgo de disrafismo espinal oculto.

hoja, un patrón que recuerda a ornamentos florales. Este patrón se observa en pacientes con trisomía 13 en mosaico, los cuales presentan ausencia de cuerpo calloso, sordera de conducción, trastorno cognitivo, coloboma retiniano y corioideo, defectos craneofaciales y alteraciones de los dedos. La distribución en forma de mancha grande que atraviesa la línea media es el patrón característico del nevo melanocítico gigante, si bien el mosaicismo no se ha demostrado aún en esta lesión. Por último, existe una distribución que sigue un patrón de lateralización, en la que la alteración cutánea afecta a la mitad del cuerpo sin pasar la línea media. Este patrón se observa en el síndrome CHILD (*congenital hemidysplasia with ichthyosiform erythrodermia and limb defects*), que se caracteriza por hemidisplesia congénita, nevo ictiosiforme y defectos de las extremidades<sup>3</sup>.

### Lesiones cutáneas focales en la línea media del neuroeje

Estas lesiones pueden indicar la existencia de disrafismo espinal oculto, que incluye lipomas intradurales, diastematomielia, mielocistocelos y médula anclada. Estas alteraciones pasan inadvertidas por la integridad de la cobertura cutánea sobre la lesión y por la ausencia habitual de expresión clínica neurológica durante el período neonatal. Las lesiones cutáneas asociadas con disrafismo espinal oculto son hipertriosis focal, lipoma, angioma, nevo y senos dermoides, así como el apéndice lumbosacro (fig. 3)<sup>4</sup>. Los senos dermoides, pequeños orificios en la piel que se continúan por un estrecho conducto, se localizan en la línea media del neuroeje, y pueden observarse desde el occipucio hasta la región sacra, aunque en más del 70% de los casos presentan localización lumbar o lumbosacra<sup>5</sup>. En las fositas, a diferencia de los senos, no se asocia patología intradural. Mientras los senos dermoides se ubican siempre por encima del surco interglúteo y el tracto se orienta en dirección cefálica, las fositas se ubican en el surco interglúteo y se orientan en di-

rección recta o caudal<sup>5,6</sup>. Los senos dermoides pueden infectarse y producir meningitis, con frecuencia recurrente. La hipertriosis focal se asocia con frecuencia a diastematomielia. Una masa subcutánea focal es una alteración que puede indicar un meningocele o un lipoma subcutáneo intradural. Este último se presenta en casi el 26% de los pacientes con disrafismo espinal oculto<sup>7</sup>. Dos lesiones distintivas asociadas con disrafismo espinal oculto son el apéndice lumbosacro y la “quemadura de pitillo”. La primera, el denominado rabo humano, se asocia con disrafismo espinal (60%), lipoma (30%) y médula anclada (26%)<sup>8</sup>. La denominada “quemadura de pitillo” es una placa delimitada de piel atrófica, de forma circular en la línea media y próxima a la unión lumbosacra<sup>9</sup>.

El disrafismo espinal oculto lumbar o lumbosacro cursa con alteración del cono medular y del *filum* terminal, estructuras que suelen estar fijadas por bandas fibrosas, lipoma o por tractos de los senos dermoides. La expresión clínica se caracteriza por dolor, déficit sensorial y motor en las extremidades inferiores, pies equinovaro, escoliosis y disfunción vesical e intestinal. Aunque la expresión clínica neurológica es rara en el recién nacido; ocasionalmente se observan alteraciones sensoriomotoras<sup>4</sup>. La gran mayoría de los niños con defectos en la formación del tubo neural caudal presentan lesiones cutáneas y/o subcutáneas en el área lumbosacra<sup>4-6</sup>. Reconocer estas alteraciones en la línea media del neuroeje como indicadores de potencial disrafismo espinal oculto facilita su diagnóstico precoz y en consecuencia la posibilidad de intervenciones quirúrgicas precoces que eviten el desarrollo de complicaciones y secuelas neurológicas. En estos recién nacidos debe evitarse la punción lumbar al existir riesgo de punción inadvertida de la médula espinal por estar el cono medular descendido. Tampoco debe introducirse sonda alguna para explorar la terminación del tracto del seno dermoide, ya que existe el riesgo de lesionar estructuras neurales, así como introducir bacterias y contaminantes de la piel<sup>7</sup>.

## LESIONES CUTÁNEAS HEMORRÁGICAS

Durante el nacimiento, la piel es expuesta a las fuerzas mecánicas, por lo que petequias, equimosis, abrasiones y laceraciones que aparecen en las primeras horas de vida pueden tener su origen en el parto e indicar un traumatismo obstétrico. Ante marcas rojas o abrasiones indicativas de parto por fórceps es obligado examinar la función del nervio facial para descartar paresia por traumatismo del nervio.

La presencia de lesiones cutáneas hemorrágicas generalizadas (petequias y equimosis) puede observarse en defectos congénitos de la coagulación y en las infecciones fetales sintomáticas por virus o protozoos que pueden producir alteraciones del SNC, en particular las infecciones por citomegalovirus o rubéola<sup>10-13</sup>. Además de la púrpura o petequias, en la rubéola congénita se pueden observar pequeñas lesiones purpúricas debidas a eritropoyesis dérmica que dan lugar al denominado síndrome de *blueberry muffin* (pastel de arándanos).

## PIEL RETICULADA O MARMÓREA

La presencia de una piel reticulada, que presenta aspecto de mármol con vetas azul-violeta, sugiere una *cutis marmorata* telangiectásica congénita (CMTC). En este cuadro las lesiones cutáneas suelen estar presentes desde el nacimiento, pueden ser localizadas o casi generalizadas y el patrón marmóreo se acentúa con el frío o el estrés. Durante las primeras semanas de vida, las lesiones parecen menos reticuladas y recuerdan a una malformación capilar. La CMTC se observa con relativa frecuencia en el síndrome de Down, en el de Lange y en la homocistinuria. Sin embargo, la mayoría de los casos son esporádicos y se cree que se trata de un mosaicismo cutáneo<sup>3</sup>. Diversas anomalías pueden asociarse a la CMTC, entre estas la asimetría corporal (~ 43%), anomalías neurológicas (~ 16%) y oculares (~ 9%)<sup>14</sup>. Existe una forma específica de CMTC con macrocefalia al nacimiento (M-CMTC) a la que se puede asociar también macrosomía, hemihipertrofia, angiomas, piel hiperelástica y sindactilia<sup>15</sup>. Una revisión de 75 casos de M-CMTC ha mostrado que el 75% de estos pacientes presentan un nevo flamígero en el *filtrum* y/o del labio, por lo que esta alteración cutánea constituye una adecuada pista para su sospecha diagnóstica<sup>16</sup>. El 61% de los niños con M-CMTC desarrollan hidrocefalia posnatal y el 36% presenta hemimegalencefalia<sup>15,16</sup>.

## AUSENCIA DE PIEL-ULCERACIÓN CUTÁNEA

La aplasia congénita del cutis (ACC) es un grupo heterogéneo de trastornos cutáneos que cursan con ausencia aislada o múltiple de la piel. Las lesiones son úlceras bien delimitadas, de forma oval o circular que se ubican con más frecuencia en el cuero cabelludo, principalmente en el vértex del occipucio, pero pueden presentarse en cualquier localización excepto en las palmas de las manos y las plantas de los pies<sup>1,17</sup>. La superficie de la lesión puede

parecer seca y curada o húmeda con exudado seroso y en ocasiones remedar una lesión hemorrágica. La lesión puede interesar a la epidermis y la dermis superior o puede extenderse a la dermis profunda, el tejido subcutáneo y en ocasiones cuando se ubica en el cuero cabelludo, al hueso subyacente. La gran mayoría, hasta el 70%, son lesiones solitarias<sup>17-19</sup>. Tras la curación, el área incluida en el defecto queda plana o deprimida, pero siempre sin pelo. Aunque la mayoría de las lesiones de ACC son esporádicas y no cursan con otras anomalías asociadas, estas lesiones pueden presentarse con otras anomalías congénitas de origen disruptivo o asociarse a diversos síndromes malformativos (tabla 2)<sup>18,19</sup>. En ambas circunstancias pueden existir trastornos del SNC<sup>20</sup>. Numerosas lesiones “en sacabocado” en el cuero cabelludo o en el remolino parietal en un recién nacido con retraso del crecimiento intrauterino y múltiples malformaciones congénitas sugiere una trisomía 13.

La ACC debe diferenciarse de la ausencia congénita localizada de la piel que se presenta sobre la cara anterior de la porción distal de las extremidades inferiores y el dorso de los pies, que junto con vesículas, ampollas mucocutáneas y alteraciones de las uñas constituye el síndrome de Bart, un probable subtipo de epidermolisis distrófica ampollosa a la que no se asocian alteraciones del desarrollo del SNC<sup>21</sup>. Una rara entidad que cursa con manifestaciones cutáneas necróticas en una extremidad, generalmente el antebrazo, es la contractura isquémica congénita de Volkmann. Este es un síndrome compartimental excepcional, presente al nacimiento, que se caracteriza por necrosis muscular y parálisis del nervio que conduce a fibrosis muscular y contractura en flexión de los dedos. Las lesiones cutáneas son los hallazgos más distintivos al nacimiento y con frecuencia se observa una placa necrótica azulada, bien delimitada, de bordes irregulares, con afectación circunferencial de la extremidad y de extensión variable. También puede observarse edema, discoloración o ampollas<sup>22</sup>.

## TRASTORNOS DE LA PIGMENTACIÓN

En general, la piel del bebé está menos pigmentada que la del niño y existe una amplia variabilidad en el grado y distribución de la pigmentación normal. Las alteraciones de la pigmentación son un buen marcador para el diagnóstico de trastornos neurocutáneos, neurocristopatías y síndromes genéticos específicos. En niños con epilepsia idiopática se ha observado una mayor incidencia de máculas hipopigmentadas y de manchas “café con leche” que en una población control de niños sanos, lo cual indica que estos trastornos constituyen un factor de riesgo de epilepsia<sup>23</sup>.

### Hipopigmentación difusa

Los trastornos hereditarios de la pigmentación debidos a una alteración en la síntesis o distribución de melanina en la piel, el pelo y los ojos se agrupan bajo el término al-

TABLA 2. Clasificación de los principales tipos de aplasia congénita del cutis en cuero cabelludo

Tipo de ACC	Diagnóstico	Alteración neurológica	Anomalías asociadas	Herencia
Del cuero cabelludo sin otras anomalías	ACC aislada del vértex	Ninguna	Ninguna	Esporádica o AD
Con otras anomalías asociadas	Síndrome de Adams-Oliver	Ocasional	Reducción distal de extremidades	AD
	Síndrome de Johansson-Blizzard	Leve microcefalia, retraso mental	Alas nasales hipoplásicas, crecimiento intrauterino retrasado, pelo escaso, sordera	AR
	Trisomía 13	Holoprosencefalia, microftalmía, microcefalia	Malformaciones múltiples; contracturas articulares, CIR, polidactilia, labio leporino	–
	Síndrome de Wolf-Hirschhorn (4p-)	Microcefalia, retraso mental, epilepsia, sordera	Retraso crecimiento intrauterino, hipertelorismo ocular, pliegues epicánticos, labio leporino, boca pequeña, hipospadia, criptorquidia	–
	Síndrome oculoectodérmico	Macrocefalia, en ocasiones retraso mental y convulsiones	Macrocefalia, dermoide epibulbar en la córnea, áreas cutáneas con aumento de la pigmentación	?
En tronco o extremidades sin otras anomalías	AAC con feto papiráceo	Ninguna	Ninguna	Esporádica
En tronco/extremidades con anomalías asociadas	ACC por fenómeno vascular: episodios isquemicotrombóticos	Lesiones disruptivas: quistes porencefálicos, hidranencefalia	Atresia gastrointestinal, gastrosquisis, infartos placentarios, muerte de un gemelo intrauterino	Esporádica

ACC: aplasia congénita del cutis; AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; CIR: crecimiento intrauterino retrasado.

binismo, y este incluye principalmente los siguientes trastornos: el albinismo oculocutáneo, el albinismo ocular, el síndrome de Chédiak-Higashi y el síndrome de Hermansky-Pudlak<sup>24</sup>. Además de estas entidades, una gran diversidad de síndromes genéticos cursa con hipopigmentación cutánea y del iris (tabla 3).

### Hipopigmentación parcheada

Cuando la hipopigmentación es parcheada la forma y la distribución de las lesiones es de gran ayuda para establecer la sospecha diagnóstica. Lesiones en forma de hoja de fresno de distribución proximal son características de la esclerosis tuberosa, mientras que lesiones hipopigmentadas lineales en el tronco o las extremidades sugiere una hipomelanosis de Ito y áreas amelanóticas de forma triangular sobre la frente pueden sugerir un síndrome de Waardenburg (fig. 4).

La hipomelanosis de Ito se caracteriza por lesiones hipopigmentadas asociadas a alteraciones neurológicas y otras anomalías extraneurológicas<sup>25-28</sup>. Las lesiones siguen una distribución lineal o segmentaria y se observan con frecuencia en el tronco, ocasionalmente en las extremida-

des y rara vez en la cara de forma unilateral o bilateral, pero nunca en las palmas, las plantas, el cuero cabelludo o en las membranas mucosas<sup>25</sup>. La distribución varía de tiras lineales siguiendo las líneas de Blaschko a una distribución en remolinos o placas hipopigmentadas con márgenes irregulares. Las lesiones tienen un fuerte predominio unilateral, rara vez son bilaterales y en ocasiones pueden asociarse otras lesiones cutáneas como manchas “café con leche”, nevo de Ota y nevo angiomatoso o marmóreo<sup>25-28</sup>. Las lesiones pueden estar presentes en el período neonatal; en una amplia serie de casos, las lesiones cutáneas se observaron en el 64% de los pacientes<sup>27</sup>. Cuando esta hipopigmentación no se asocia con alteraciones neurológicas o de otros sistemas, se denomina *naevus depigmentosus*. La hipomelanosis de Ito asocia con frecuencia anomalías del SNC (alteraciones de la sustancia blanca, paquigiria, heterotopias neuronales, displasia de los ganglios basales, atrofia del cerebelo y en ocasiones hemimegalencefalia), y/o del periférico, así como anomalías oculares (microftalmía, opacidades corneales, atrofia coroidea) y anomalías esqueléticas (hemihipertrofia, escoliosis), del pelo, dientes y uñas<sup>25-28</sup>. En el presente la hipo-

TABLA 3. Entidades que cursan con hipopigmentación del pelo, la piel y los ojos

Entidad (herencia y número OMIM)	Características principales en el período neonatal	Características tardías
Albinismo oculocutáneo (AR, tipos 1, 2 y 3)	Sin manifestaciones extracutáneas	Fotofobia, nistagmo, estrabismo, visión monocular y pobre visión
Síndrome de Hermansky-Pudlak (AR, 20330)	Diátesis hemorrágica perinatal (deficiente agregación plaquetaria), facilidad para desarrollar equimosis	Fotofobia, nistagmo, estrabismo, diátesis hemorrágica, fibrosis pulmonar y enfermedad inflamatoria intestinal
Síndrome de Vici (AR)	Agnesia de cuerpo calloso, inmunodeficiencia y miocardiopatía. Marcada hipotonía y ocasionalmente convulsiones	Fotofobia, nistagmo, fracaso de medro, microcefalia y retraso del desarrollo psicomotor
Síndrome de Chédiak-Higashi (AR, 214500)	Pelo color plateado (brillo metálico), que puede ser escaso. Infección respiratoria	Inmunodeficiencia: infecciones piogénicas recurrentes y diátesis hemorrágica. Neuropatía periférica, convulsiones, deterioro neurológico progresivo y retraso mental
Síndrome de Griscelli (AR, 214450 y 607624)	Pelo color plateado (brillo metálico). En ocasiones hepatoesplenomegalia y petequias. En la forma con la mutación MYO5A las alteraciones neurológicas pueden ser precoces	En la mutación RAB27A: inmunodeficiencia y síndrome hemofagocítico. En la MYO5A: encefalopatía, hipotonía, convulsiones, alteración motora, retraso psicomotor
Síndrome de Elejalde (AR, 256710)	Pelo color plateado (brillo metálico), marcada hipotonía. Las manifestaciones neurológicas pueden iniciar al final del período neonatal	Hipotonía marcada, hiperreflexia, convulsiones, exotropía, nistagmo, retraso mental, ataxia, muerte en la infancia o la niñez
Síndrome de Tietz (AD, 103500)	Sin manifestaciones extracutáneas	Sordera. Aunque presentan hipopigmentación del fondo ocular, los pacientes no desarrollan nistagmo ni otros problemas visuales
Síndrome de Menkes (RLX, 309400)	Cara de querubín, hipotonía, hipotermia, pobre medro, convulsiones, pelo fino y con escaso color. Tras las primeras semanas de vida; pelo escaso, frágil y sin color, que muestra al microscopio <i>pili torti</i> y ocasionalmente <i>tricoloris nodosa</i>	Convulsiones, deterioro neurológico progresivo hasta la muerte. Lesiones óseas y osteoporosis, hidrouréteres e hidronefrosis. Arterias cerebrales tortuosas y elongadas (angiografía)
Síndrome de Prader-Willi (176270) A) Del 15q(11-13) B) Disomía materna C) Impronta	Dolicocefalia, estrechamiento bifrontal, ojos almendrados, saliva espesa, criptorquidia o hipoplasia escrotal. Hipotonía central, reflejos tendinosos disminuidos, CIR, pobre succión y ganancia ponderal, llanto débil	Hiperfagia y obesidad hacia el final del segundo año de vida. Estatura corta, hipogenitalismo, moderado retraso mental y trastornos de la conducta
Fenilcetonuria (AR, 261600)	No suele cursar con manifestaciones en el período neonatal. Al final de este período, irritabilidad y vómitos graves. Olor característico de la orina	De no tratarse: retraso mental, microcefalia, convulsiones, conducta psicótica e hiperactividad y conducta autodestructiva. Cuando es tratada, conducta alterada e hiperactividad
Enfermedad por almacenamiento de ácido siálico (AR)	Pelo blanco, hydrops fetal, edema generalizado, hepatoesplenomegalia, <i>facies</i> dismórfica de aspecto algo grotesco y alteraciones radiológicas en los huesos largos	

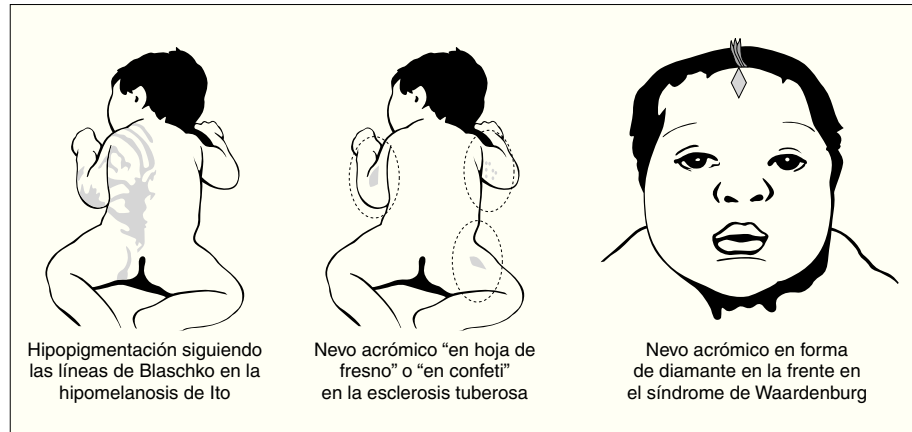
OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man; AR: autosómica recesiva; AD: autosómica dominante; RLX: recesiva ligada al cromosoma X; CIR: crecimiento intrauterino retrasado.

melanosis de Ito no se considera una entidad específica, sino un grupo heterogéneo de procesos neurocutáneos con diferentes formas de mosaicismo cutáneo<sup>29,30</sup>.

#### **Lesión hipomelanótica triangular o en forma de diamante sobre la frente**

Esta lesión característica del síndrome de Waardenburg, un síndrome pigmentario-auditivo de herencia dominante con penetrancia variable, puede estar presente desde

el nacimiento. Otras alteraciones, como el mechón de pelo blanco, las áreas de vitíligo en la piel, la heterocromía de iris y la sordera se manifestarán en etapas más tardías<sup>31</sup>. El síndrome de Waardenburg debe diferenciarse del piebaldismo, un cuadro que cursa también con una mancha amelanótica bien delimitada en la frente junto con otras áreas de vitíligo en la piel. Sin embargo, el piebaldismo no cursa con sordera ni con las demás características del síndrome de Waardenburg.



**Figura 4.** Entidades con hipopigmentación parcheada.

### Lesión hipomelanótica en forma de hoja de fresno

Máculas hipomelanóticas se observan con frecuencia en niños con esclerosis tuberosa. Estas lesiones cutáneas son habitualmente las únicas anomalías cutáneas de esclerosis tuberosa presentes al nacimiento<sup>1</sup>. Las lesiones cutáneas características tienen forma de hoja de fresno (forma oval larga y estrecha) o son redondeadas y segmentarias, recordando a confeti. Estas máculas hipopigmentadas se observan mejor en recién nacidos con elevada pigmentación racial, pero pueden no ser visibles en aquellos de piel clara, y se hace entonces necesario el examen con lámpara de Wood. Los fibromas periungueales, los angiofibromas faciales y las placas de "shagreen" aparecen más tarde, rara vez antes de los 2 años. Sin embargo, los estudios de neuroimagen pueden mostrar nódulos subependimarios en la sustancia blanca desde el período neonatal<sup>32</sup>.

### Manchas "café con leche" y áreas hiperpigmentadas

Son máculas bien delimitadas, redondas u ovals de pigmentación uniforme. Su color varía entre castaño claro u oscuro y el borde está claramente delimitado, pero puede ser liso o irregular. La importancia clínica de las manchas "café con leche" se relaciona con su posible asociación con trastornos genéticos con expresión multiorgánica, los más frecuentes con afectación del SNC (tabla 4). Las manchas "café con leche" aisladas son relativamente frecuentes, pero si son múltiples puede indicar la presencia de un trastorno genético. La frecuencia y cantidad de las manchas "café con leche" varían en la población de acuerdo con el origen étnico y la edad. Aunque son más frecuentes en niños prepúberes o púberes pueden estar presentes desde el nacimiento. En un estudio que incluyó a más de 4.500 recién nacidos, se observaron manchas "café con leche" en el 0,3% de los caucásicos y en el 18% de los afroamericanos. Mientras que ninguno de los caucásicos tuvo más de una mancha "café con leche", el 6,3% de los afroamericanos presentaron dos o más<sup>33</sup>. Existen pocos estudios longitudinales en lac-

tantes con varias manchas "café con leche" dirigidos a examinar el riesgo de desarrollar posteriormente trastornos multiorgánicos o de tener una enfermedad genética subyacente. Por otra parte, se ha referido que alrededor del 20% de los pacientes chinos con neurofibromatosis tipo 1 (NF1) presentan este tipo de manchas desde el nacimiento<sup>34</sup>. Aproximadamente el 40-50% de los recién nacidos con más de 5 manchas "café con leche" de más de 5 mm desarrollarán neurofibromatosis<sup>35-37</sup>. Por ello, la presencia en un recién nacido de más de 5 manchas de 5 mm obliga a buscar otras características asociadas a estos síndromes, así como a realizar un detenido examen de los familiares dada la herencia autosómica dominante de la mayoría.

### Nevos congénitos

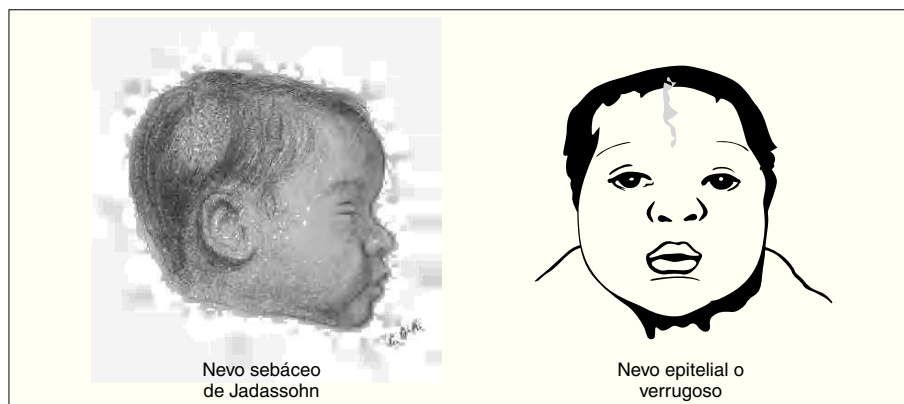
En un sentido amplio se usa el término nevo para describir cualquier lesión pigmentada. Algunos nevos congénitos tienen una especial trascendencia por ser expresión de síndromes neurocutáneos. Los nevos epidérmicos son lesiones hamartomatosas caracterizadas por hiperplasia de elementos de la epidermis que derivan de las células ectodérmicas y se clasifican de acuerdo al componente principal que puede ser sebáceo, apocrino, ecrino, folicular o queratinocítico. El nevo sebáceo de Jadassohn es el tipo de nevo epidérmico más común y está presente hasta en el 0,3% de los recién nacidos<sup>33</sup>. Estos nevos suelen ser únicos y se localizan preferentemente en el cuero cabelludo o la cara como áreas de 1 a 10 cm con forma oval, redondeada o lineal, sin pelo o vello. La superficie del nevo está ligeramente elevada, de color amarillo o naranja, con pequeñas pápulas y de superficie encerada o aterciopelada al tacto (fig. 5). Generalmente, al inicio de la pubertad, la lesión se volverá más verrugosa y nodular. El nevo epidérmico lineal verrugoso es el segundo tipo más frecuente, y se observa en forma de mancha poco coloreada y ligeramente escamosa que nunca atraviesa la línea media. Con la maduración, pasa a ser una lesión lineal, engrosada, verrugosa e hiperpigmentada. Los nevos epi-



**TABLA 4. Síndromes genéticos de expresión neonatal que pueden presentar machas “café con leche”**

Trastorno (n.º OMIM)	Herencia/locus	Posibles hallazgos en el período neonatal. Características precoces	Características tardías
Neurofibromatosis-I (162200)	AD/17q11.2	Manchas “café con leche”, macrocefalia (generalmente posnatal), hemimegalencefalia más convulsiones neonatales. Rara vez tumores gliales, neurofibromas plexiformes	Nódulos de Lisch en el iris, neurofibromas cutáneos, subcutáneos o plexiformes, gliomas ópticos
Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcava (153480)	AD/10q23.3	Manchas “café con leche”, macrosomía al nacimiento, macrocefalia, hendidura palpebral antimongoloide, lipomas y hemangiomas subcutáneos	Manchas de color tostado sobre el glande. Retraso del desarrollo. Poliposis intestinal
Síndrome de McCune-Albright (174800)	Esporádica, rara vez AD/20q13.2	Manchas “café con leche” grandes de bordes irregulares, localizadas sobre todo en sacro, nalgas y columna. No son frecuentes al nacimiento, aparecen durante la infancia. En el 50% son unilaterales y siguen las líneas de Blaschko. Displasia ósea fibrosa de inicio en la infancia	Displasia fibrosa poliostótica que va a provocar fracturas, engrosamiento óseo de la calota craneal puede comprimir pares craneales y provocar ceguera o sordera. Pubertad precoz hipertiroidismo
Esclerosis tuberosa (191100)	AD/9q34 o 16p13.3	Manchas “café con leche”, máculas hipopigmentadas en forma de hoja de fresno, tuberosidades corticales, nódulo subependimario, rabiomioma cardíaco y astrocitoma de células gigantes subependimario	Fibroma ungueal, mancha de Shagreen, hamartomas nodulares múltiples en retina, fibroangiomas faciales, máculas hipopigmentadas y angiomiolipoma renal
Anemia de Fanconi (227650)	AR/16q24.3	Malformaciones radiales (pulgares hipoplásicos, supernumerarios), alteraciones oculares (microftalmía, ptosis, estrabismo, nistagmo), talla baja con frecuencia de inicio prenatal y microcefalia	Hiperpigmentación cutánea, riesgo de leucemia mieloide aguda y retraso mental
Síndrome de Russell-Silver (180860)	10% casos: disomía uniparental materna del cromosoma 7/7p11.2	CIR armónico, extremidades asimétricas, clinodactilia del dedo meñique, cara triangular y pequeña con frente prominente. PC normal	Prácticamente el 50% precisarán educación especial. Problemas en la alimentación, pobre crecimiento posnatal. Cirugía genital por hipospadias o hernia inguinal

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man; AD: autonómica dominante; AR: autonómica recesiva; CIR: crecimiento intrauterino retrasado; PC: perímetro cefálico.



**Figura 5.** Nevos epidérmicos que, asociados a otras anomalías orgánicas, particularmente del SNC, constituyen el síndrome del nevo epidérmico.

dérmicos se ubican preferentemente en la cara, el cuero cabelludo o en el cuello pero en ocasiones, con la maduración, estas lesiones pueden distribuirse en áreas extensas del cuerpo a lo largo de las líneas de Blaschko.

Los nevos epidérmicos sebáceos tienen potencial para malignizarse; se señala un riesgo de un 15-20% de epiteloma de células basales. Además, pueden asociarse a otras anomalías orgánicas, en particular del SNC, consti-

tuyendo el denominado síndrome del nevo epidérmico. Sin embargo, este no es una entidad única y según el tipo de nevo epidérmico pueden reconocerse diversos tipos de síndrome del nevo epidérmico<sup>38,39</sup>. Este puede cursar con un amplio espectro de alteraciones neurológicas, oftalmológicas, esqueléticas, cardiovasculares y urogenitales. Los tipos de presentación neonatal más frecuentes son el síndrome del nevo epidérmico lineal y el síndrome del nevo sebáceo lineal. Las alteraciones neurológicas no suelen expresarse en el período neonatal y lo hacen a los pocos meses de vida. La principal alteración neurológica en el período neonatal son las convulsiones y posteriormente la epilepsia, el retraso mental, la hemiparesia y la parálisis de nervios craneales<sup>40-42</sup>. La prevalencia de la afectación del SNC parece ser más elevada cuando el nevo epidérmico afecta a la cabeza o la cara. Anomalías estructurales del SNC están presentes en más del 70% de los casos; ventriculomegalia, hemimegalencefalia, hemimegacráneo, hidrocefalia, liscencefalia unilateral e hipoplasia cerebelosa. La proporción de nevos sebáceos de Jadassohn que se dan en el contexto de un síndrome del nevo epidérmico se desconoce, así como el riesgo exacto de malignización posterior<sup>1</sup>.

Se ha identificado un subgrupo de niños con síndrome del nevo epidérmico que presentan nevo epidérmico facial, hemimegalencefalia ipsolateral, malformación de la circunvolución, retraso mental, convulsiones y que con frecuencia desarrollan hemihipertrofia facial ipsolateral<sup>41,42</sup>. Las anomalías estructurales que presentan son: hemimegalencefalia, ventriculomegalia y aumento de la intensidad de señal en T2 en la sustancia blanca del hemisferio afectado<sup>41,42</sup>. La presencia de un nevo epidérmico en un recién nacido, en particular en la cabeza o en área mediofacial, obliga a realizar al menos una evaluación ultrasonográfica cerebral.

Dos entidades incluidas como tipos de "síndrome del nevo epidérmico" son el síndrome de Proteus (v. más adelante) y el síndrome CHILD, acrónimo que señala una entidad ligada al sexo caracterizada por hemidislipasia congénita, nevo ictiosiforme y defectos en los miembros con un patrón de lateralización muy acusado, que puede presentar anomalías viscerales y del SNC ipsolaterales como la hipoplasia cerebral unilateral.

El nevo melanocítico congénito es un nevo hiperpigmentado de bordes bien definidos que se debe a un aumento excesivo del número de melanocitos en la capa basal de la epidermis y en la dermis<sup>1</sup>. Estos nevos pueden ser pilosos y se distribuyen con frecuencia en el tronco inferior o en la parte baja o superior de la espalda y las nalgas. Las lesiones pueden ser planas, elevadas, verrugosas o nodulares y pueden tener diversas sombras marrón, azul o negro. Algunos nevos, en particular los gigantes, pueden asociar múltiples nevos (tres o más) satélites. Entre el 1 y el 6% de los recién nacidos presentan nevos melanocíticos congénitos al nacimiento y según

el diámetro de mayor tamaño se clasifican arbitrariamente como: gigantes (> 20 cm), intermedios (entre 1,5 y 19,9 cm) y pequeños (< 1,5 cm)<sup>43</sup>. Los nevos melanocíticos congénitos no tienen segregación familiar y los gigantes ocurren en aproximadamente 1:20.000 recién nacidos<sup>44</sup>. Los nevos melanocíticos congénitos, en particular los gigantes, representan un aumento del riesgo de desarrollar melanomas y también de melanosis neurocutánea: invasión y proliferación melanocítica benigna o maligna en el SNC, tanto en las leptomeninges como en determinadas regiones del parénquima cerebral. Un reciente estudio de 160 niños con nevo melanocítico congénito gigante, seguidos 5 años por término medio, mostró que estos pacientes tienen un riesgo acumulado de presentar melanoma del 2,3% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,8-6,6) y de desarrollar melanosis neurocutánea del 2,5% (IC 95%, 0,8-7,2)<sup>45</sup>. Por lo general, los niños que desarrollan melanosis neurocutánea presentan síntomas neurológicos antes de los 3 años y la mayoría fallecen en los primeros 3 años tras iniciarse la sintomatología neurológica<sup>45</sup>. Las convulsiones y la hidrocefalia son las manifestaciones más frecuentes, esta última probablemente debido a bloqueo de la resorción o de la circulación del LCR. Además de los melanomas y la melanosis neurocutánea, los nevos melanocíticos congénitos de más de 2 cm de diámetro se puede asociar una gran diversidad de anomalías estructurales no melanocíticas del SNC. Se recomienda realizar estudios tempranos de neuroimagen para examinar no sólo la posibilidad de melanosis intracraneal, sino también la posible presencia de alteraciones estructurales<sup>46</sup>.

### Hemangiomas y malformaciones vasculares

Los hemangiomas son lesiones vasculares benignas de la piel y otros tejidos que poseen espacios recubiertos por endotelio y una estroma fibrosa o fibromucinoso<sup>47</sup>. Mulliken y Glowacki<sup>48</sup> han propuesto diferenciar entre hemangiomas y malformaciones vasculares de acuerdo con las características clínicas, el curso clínico y particularmente en función de los hallazgos histológicos. Según sus criterios, los hemangiomas son verdaderos tumores vasculares (lesiones proliferativas) que crecen rápidamente y muestran un recambio aumentado de células endoteliales y un incremento en el número de células mastoides. Los hemangiomas por lo general no se observan inmediatamente tras el nacimiento, muestran un rápido crecimiento posnatal seguido por una lenta involución. Están presentes hasta en el 10% de los lactantes, pero rara vez se asocian a malformaciones sistémicas y/o a anomalías del desarrollo del SNC. Las malformaciones vasculares son errores innatos en la morfogénesis vascular que muestran un recambio normal de células endoteliales y un número normal de células mastoides. Están presentes al nacimiento, aunque pueden ser poco evidentes, muestran un crecimiento proporcionado con el

crecimiento del lactante y no disminuyen de tamaño por involución<sup>48</sup>. En general, las anomalías vasculares que asocian con más frecuencia anomalías del SNC son los hemangiomas capilares y los nevos flamígeros.

### **Hemangioma capilar o hemangioma en frambuesa**

Son tumores vasculares rojo brillantes, elevados, bien delimitados, blandos y compresibles. Con frecuencia son lobulados, varían ampliamente en tamaño y localización y pueden localizarse en cualquier parte del cuerpo. Por lo general no están presentes al nacimiento, aparecen entre la tercera y la quinta semana de vida y pueden ser precedidos por palidez de la piel afectada y poco después por una mancha eritematosa o discreta telangiectasia. Son más prevalentes en mujeres y en los prematuros<sup>49</sup>. Estos hemangiomas tienen una fase de rápido crecimiento posnatal durante los primeros meses, seguida por una fase de lenta regresión a partir del año, alcanzando la resolución completa en cerca del 70% de los niños para los 7 años de edad y en el 90% para los 10 años<sup>50</sup>. La presencia de múltiples hemangiomas cutáneos sin afectación visceral se denomina hemangiomatosis neonatal benigna, pero cuando existe afectación visceral (hígado, cerebro) se habla de hemangiomatosis neonatal diseminada. Hemangiomas capilares múltiples en la cara de forma unilateral o bilateral, grandes con conducta agresiva (crecimiento activo) y a veces con distribución trigeminal, se asocian con malformación de Dandy-Walker u otras malformaciones en fosa posterior, así como con anomalías cardíacas, arteriales y oculares<sup>51,52</sup>. Este conjunto de anomalías asociadas a hemangioma facial se ha agrupado bajo el acrónimo PHACE/PHACES<sup>53,54</sup>. El espectro de anomalías asociadas puede ser más amplio que el incluido en dicho acrónimo y se ha propuesto denominar a esta entidad síndrome de Pascual-Castroviejo II<sup>55</sup>. La asociación de hemangiomas capilares con macrocefalia y lipomas sugiere el síndrome de Bannayan-Zonana. Un cuadro muy raro en el cual aproximadamente la mitad de los pacientes presenta malformación vascular arteriovenosa que afecta al paladar, la mucosa oral, maxilar y mandíbula es el síndrome de Wyburn-Mason o angiomatosis retinocefálica. Este trastorno cursa con la coexistencia de angioma tortuoso en el fondo ocular y malformación arteriovenosa intracraneal.

### **Nevo flamígero o "en vino de Oporto"**

Esta alteración vascular se presenta como una lesión no elevada de color rojo oscuro o púrpura con bordes irregulares en menos del 1% de los niños<sup>56</sup>. En el momento del nacimiento son a menudo lesiones maculares de color rosa pálido que, con el tiempo, progresan hasta adquirir el color rojo oscuro. Esta anomalía vascular congénita no tiende a resolverse con la edad y es el nevo vascular que asocia con más frecuencia malformaciones vasculares de otros tejidos, sobre todo en los territorios

subyacentes al nevo. Las lesiones tienden a crecer, engrosarse o adquirir un carácter nodular con la edad. Una mancha "en vino de Oporto" en el territorio del nervio trigémino crea preocupación por cuanto estos nevos vasculares pueden asociarse con anomalías de los vasos coroides en el ojo, de los vasos meníngeos y de los vasos superficiales del cerebro; el síndrome de Sturge-Weber. Las anomalías vasculares en este síndrome pueden producir glaucoma y lesiones cerebrales corticales expresadas por convulsiones y otros síntomas neurológicos como hemiparesia y hemianopsia. Aunque las manifestaciones neurológicas no se presentan por lo general en el período neonatal, las alteraciones del parénquima cerebral pueden estar presentes desde el nacimiento<sup>57,58</sup>. El patrón de distribución del nevo "en vino de Oporto" predice la probabilidad de afectación de los vasos coroides y leptomeníngeos. Aproximadamente el 8% de los nevos vasculares que afectan al territorio del trigémino presentan complicaciones oculares y/o del SNC y el riesgo varía de acuerdo con la distribución trigeminal del nevo "en vino de Oporto"<sup>59,60</sup>. La afectación completa del párpado superior e inferior ( $V_1$ ) conlleva un alto riesgo ( $\approx 40\%$ ), mientras que si el nevo está limitado al párpado superior (afectación parcial de  $V_1$ ) el riesgo es muy bajo y una distribución limitada a los dermatomas  $V_2$  y  $V_3$  no conlleva riesgo. Cuando la distribución es amplia, de  $V_1$  a  $V_3$ , casi la mitad de los niños tendrán un síndrome de Sturge-Weber y casi el 25% de los niños con nevo vascular bilateral. No parece existir relación entre el tamaño de nevo y la alteración clínica neurológica que presentará el niño.

Además de en el síndrome de Sturge-Weber, nevos flamígeros prominentes en la cara, pero en la frente y sobre la glabella, se observan en el síndrome de Beckwith-Wiedemann, de Rubinstein-Taybi y en el síndrome de Roberts. En la M-CMTC el nevo flamígero se localiza en el filtro y/o el labio superior<sup>15</sup>.

### **Hiperqueratosis**

Las ictiosis son trastornos de la queratinización de la piel y constituyen un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios. La ictiosis se puede presentar como un hallazgo cutáneo aislado o ser parte de un diverso número de síndromes y se caracteriza por la formación de escamas en la capa córnea de la piel. Las ictiosis difieren en su patrón de escamas, histopatología, genética y bioquímica, así como en los hallazgos asociados. Las formas más frecuentes de ictiosis con expresión neonatal no asocian afectación del SNC, pero algunas formas cursan con afectación neurológica durante la niñez y por ello se las denomina colectivamente como neuroictiosis<sup>61</sup>. El prototipo de estas es el síndrome de Sjögren-Larsson, que se caracteriza por ictiosis congénita de curso benigno, di/tetraplejía espástica y retraso mental<sup>62</sup>. Algunas neuroictiosis pueden presentarse como un bebé colodión al nacimiento; piel rígida, gruesa y tensa que parece un per-

TABLA 5. Neuroictiosis con expresión dérmica en el período neonatal

Entidad (n.º OMIM)	Características y localización de la ictiosis	Alteraciones neurológicas y otras	Herencia
Síndrome de Neu-Laxova (256520)	Generalizada, bebé colodión	Microcefalia, CIR, edema subcutáneo, contracturas en flexión, ausencia de párpados, características faciales distintivas, malformaciones cerebrales, muerte precoz	AR
Síndrome de Sjögren-Larsson (270200)	Puede dar un bebé colodión. Ictiosis, excepto en la cara, palmas y plantas. Sobre todo en superficies flexoras de las articulaciones y región inguinal. Hiperqueratosis en un patrón de filas paralelas y papilomatosis	Convulsiones en el 50%. Retinitis pigmentaria en región macular en el 50%. Retraso del desarrollo motor y del habla. Trastorno cognitivo acusado	AR
Enfermedad de Gaucher tipo 2 (230900)	Ictiosis lamellar, con frecuencia bebé colodión	Ocasionalmente hydrops fetal y artrogriposis. Retrocollis, estrabismo, hipertonía-espasticidad, disfagia, hepatoesplenomegalia	AR
Condrodisplasia punteada Forma XL (302950)	El 25% lesiones ictiosicas de gravedad variable. Placas queratinizadas gruesas de color amarillo con un patrón en espiral por todo el cuerpo. Hiperqueratosis que penetra en profundidad en los folículos pilosos	Atrofia del nervio óptico, retraso psicomotor y espasticidad. Condrodisplasia, epifisis punteadas, con braquidactilia (forma Matoteaux) o sin ella (forma Happle) e hipertelorismo	DXL
Forma rizomélica (215100)	Displasia cutánea ictiosiforme	Déficit cognitivo, con o sin espasticidad, microcefalia posnatal. Acortamiento bilateral, proximal simétrico de húmero y fémur. Contracturas articulares. Calcificaciones epifisarias	AR
Síndrome de Scalais (-)	Ictiosis congénita tipo colodión al nacimiento que afecta cara y dorso de las manos. Curación en semanas. Hiperqueratosis pero no en patrón de filas paralelas ni papilomatosis	Moderado trastorno cognitivo. Leve di/tetraplejía espástica. Miopía, displasia metafisaria	¿AR?
Síndrome de Netherton (256500)	Ictiosis en los primeros 10 días de vida; lineal circunfleja o laminar. Intensa alrededor de la boca, ojos y área perineal	Anomalías del tallo del pelo; <i>pili torti</i> . El pelo es escaso, corto, se rompe con facilidad. Algunos retraso mental	AR
Síndrome de Tay o síndrome IBIDS (601675)	Ictiosis congénita, puede respetar las áreas de flexión. En algún caso bebé colodión	Bajo peso al nacimiento, corta estatura, uñas displásicas, pelo frágil. Trastorno cognitivo	-
Síndrome de Rud (308200)	Ictiosis congénita de tipo incierto	Retraso mental, epilepsia e infantilismo, polineuropatía, retinitis pigmentosa	¿DXL?

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man; CIR: crecimiento intrauterino retrasado; AR: autonómica recesiva; DXL: dominante ligada al sexo.

gamino oleoso y que se agrieta a través de las flexuras. Las principales neuroictiosis con sintomatología dermatológica desde el período neonatal y alteración neurológica durante este período o posteriormente se muestran en la tabla 5.

### Lesiones vesiculosas

La presencia de vesículas en la piel de un recién nacido entre el final de la primera semana de vida y la tercera semana plantea siempre preocupación ante la posibilidad de que el bebé presente una infección perinatal por el virus herpes simple. Las tres formas de enfermedad herpética pueden presentar vesículas cutáneas; se observan en el 83% de los recién nacidos con la forma localizada en piel, ojos y boca, en el 68% de aquellos con afec-

tación del SNC y en un 61% de los pacientes con la forma diseminada<sup>63</sup>. Cuando las vesículas aparecen en las primeras 24 h de vida sugieren una adquisición de la infección intrauterina<sup>63</sup>. Las lesiones iniciales son máculas que en 48 h se transforman en vesículas, que se ubican preferentemente en las zonas de inoculación; las áreas de presentación (vértex o nalgas) o donde se alojaron los electrodos de monitorización<sup>10</sup>. Las vesículas se distribuyen en grupos y tienen una base eritematosa. El máximo beneficio de la terapia antiviral se consigue cuando el tratamiento se inicia antes de la diseminación del virus en el organismo o antes de su replicación en el SNC<sup>64</sup>. Por ello, la presencia de vesículas debe ser considerada una infección por herpes simple hasta que no se demuestre lo contrario<sup>10</sup>. Pueden observarse vesículas pustulosas indis-

tinguibles de las del herpes simple cuando se adquiere el virus varicela-zóster (VVZ) desde la madre justo antes de nacer. En estos casos, por lo general, las vesículas están distribuidas de forma más amplia que en el herpes<sup>1</sup>.

En el período neonatal, en la fase eritematosa vesiculosa de la incontinencia pigmentaria aparecen lesiones vesiculares. Se trata de una enfermedad dominante ligada al sexo, letal en varones y que afecta casi de manera exclusiva a mujeres, que cursa con alteración de la piel, del SNC y de otros derivados ectodérmicos<sup>1</sup>. La expresión cutánea de esta enfermedad tiene un curso trifásico, con un estadio eritematoso vesicular presente durante las primeras semanas de vida, en el cual las lesiones presentan una distribución lineal o agrupada. El líquido de las vesículas muestra un predominio de eosinófilos y la eosinofilia puede estar presente en la sangre periférica. Las lesiones pueden no ser aparentes tras el nacimiento, pero se harán progresivamente manifiestas durante las primeras semanas de vida con aparición de estrías lineales eritematosas y placas de vesículas en el cuero cabelludo, el tronco y las extremidades. Posteriormente tiene lugar un estadio verrugoso que se resuelve dejando áreas de atrofia y tiras de piel hipopigmentada. Hacia los 3-6 meses de vida se desarrolla el estadio hiperpigmentado, momento en el que se observan las características lesiones hiperpigmentadas con un patrón marmóreo que sigue las líneas de Blaschko. Más del 30% de los niños con esta enfermedad presentan alteraciones neurológicas, incluidos trastornos cognitivos, convulsiones, espasticidad, convulsiones y microcefalia progresiva posnatal. También son frecuentes los trastornos oculares: estrabismo, nistagmo, ceguera, cataratas, atrofia óptica y ceguera. Las lesiones iniciales se confunden con herpes simple, impétigo ampolloso o mastocitosis. Sin embargo, la distribución lineal es exclusivamente característica de la incontinencia pigmentaria.

### Lesiones cutáneas cicatriciales

La presencia en un recién nacido de lesiones cicatriciales que siguen la distribución de los dermatomas, tienen carácter serpenteante (en zigzag) y están deprimidas sugiere una infección del feto por varicela entre las 8 y las 20 semanas de gestación. Las extremidades en las que asientan estas cicatrices pueden estar atróficas, con musculatura hipoplásica y contracturas articulares. Prácticamente todos los casos cursan también con trastornos del SNC y oculares<sup>10,65</sup>. Además de la hipoplasia, la paresia y la debilidad de las extremidades afectadas, estos recién nacidos pueden presentar dificultad de la deglución, microcefalia grave, convulsiones y atrofia cerebral. Las anomalías oculares son un hallazgo prácticamente universal; cataratas, coroidorretinitis, microftalmía, atrofia óptica o síndrome de Horner. El diagnóstico de fetopatía por VVZ se basa fundamentalmente en los antecedentes de infección materna por varicela durante la gestación y, en menor medida, en los estudios serológicos<sup>10,65</sup>.

Lesiones asimétricas al nacimiento que parecen cicatrices y que corresponden a áreas de aplasia o hipoplasia dérmica pueden observarse en el síndrome de Goltz y en el síndrome MIDAS, ambos de herencia ligada al cromosoma X y que afecta predominantemente a mujeres. El síndrome de Goltz se caracteriza por presentar áreas cutáneas de atrofia e hiperpigmentación de la piel, telangiectasia, depósitos localizados de grasa superficial, así como un pelo frágil y escaso en el cuero cabelludo. Este síndrome puede presentar alteraciones oculares; coloboma de iris y coriorretiniano, microftalmía y rara vez anoftalmía unilateral<sup>31</sup>. En general no cursa con alteraciones neurológicas y las lesiones cutáneas son fáciles de diferenciar de las asociadas a la varicela fetal. El síndrome MIDAS es más raro, pero tiene una mayor trascendencia neurológica. MIDAS es un acrónimo que señala la existencia de microftalmía, aplasia dérmica y esclerocórnea. Las lesiones dérmicas (atrofia e hiperpigmentación) se localizan en la mitad superior del cuerpo, en particular en la cara y el cuello, siguiendo una distribución que recuerda las líneas de Blaschko. Este síndrome puede presentar anomalías cerebrales como microcefalia, agenesia del cuerpo calloso y displasia cortical focal<sup>66</sup>.

### Lesiones tisulares subcutáneas hamartomatosas congénitas e hipertrofias corporales

Por hamartoma cutáneo congénito entendemos masas tumorales no neoplásicas que muestran una mezcla anormal de componentes habituales de los tejidos. El recién nacido puede presentar algunos síndromes hamartomatosos, algunos de ellos asociados a trastornos funcionales y estructurales del SNC.

El síndrome de Proteus es un síndrome hamartomatoso de expresión variable, caracterizado por gigantismo parcial, sobre todo de manos y pies, asimetría de las extremidades, hiperplasia cutánea plantar, nevos lineales verrugosos e intradérmicos, parches de *shagreen* y una combinación variable de tumores subcutáneos (linfangioma, hemangioma), así como macrocefalia e hiperostosis de los huesos de la bóveda craneal, de la cara y la mandíbula<sup>67</sup>. Las lesiones cutáneas pueden seguir las líneas de Blaschko. Con escasa frecuencia están presentes malformaciones del SNC como: hemimegalencefalia, síndrome de Dandy-Walker, trastornos de la migración neuronal, hipoplasia del cuerpo calloso y atrofia cerebral. Se ha referido que alrededor de 20% de estos niños presentan convulsiones, en ocasiones durante el período neonatal y un 20% algún grado de trastorno cognitivo<sup>67-69</sup>. Aunque el cuadro clínico se desarrolla después del período neonatal, se han descrito fetos y recién nacidos con signos característicos de este síndrome: hemihipertrofias llamativas, gigantismo de manos y pies, malformaciones vasculares, macrocefalia e hemimegalencefalia<sup>70</sup>. Sin embargo, el diagnóstico suele ser tardío, cuando progresivamente se va acentuando la expresión durante la niñez y basarse

el diagnóstico en hallazgos clínicos, radiológicos y evolutivos<sup>67,68</sup>.

La lipomatosis encefalocraneocutánea es un raro síndrome neurocutáneo esporádico, que puede observarse desde el nacimiento y que se caracteriza por lipodermoides unilaterales que afectan a la conjuntiva, la esclera o los párpados, lipomas unilaterales sobre el cráneo, la cara y el cuello, y alteraciones cerebrales estructurales ipsolaterales. Por lo tanto, este es un trastorno que se limita a un lado del cráneo, la cara y el cerebro y los hallazgos característicos se han observado antenatalmente mediante ecografía fetal<sup>71</sup>. Este cuadro puede cursar con convulsiones en la infancia y retraso mental. En los estudios de neuroimagen se observa atrofia cerebral, calcificaciones intracraneales y particularmente quistes porencefálicos<sup>72,73</sup>. Es controvertido si este síndrome representa o no una variante del síndrome de Proteus y se ha sugerido que ambas entidades representan un *continuum* del mismo mosaicismosomático<sup>73</sup>.

Diversos cuadros pueden cursar con hemihipertrofia. En el síndrome de Beckwith-Wiedemann 90% de los pacientes presenta un nevo flamígero sobre la glabella y algunos presentan hemihipertrofia. Este síndrome cursa microcefalia leve y aproximadamente un 50% de los pacientes presentarán trastorno cognitivo leve a moderado<sup>31</sup>. El síndrome de Klippel-Trénaunay-Weber puede presentar un cuadro de gravedad variable caracterizado por hemangiomas subcutáneos, varicosidades, flebectasia y a veces fístulas arteriovenosas. La hemihipertrofia puede coincidir o no con las anomalías vasculares, gigantismo de manos y pies, sindactilia, polidactilia u oligodactilia. Ocasionalmente se observa un nevo flamígero de distribución similar a la observada en el síndrome de Sturge-Weber y estos pacientes presentarán trastorno cognitivo.

### Piel arrugada y/o lipoatrofia generalizada

La presencia de una piel arrugada que recuerda a la de un viejo junto con marcada lipoatrofia generalizada en un recién nacido sugiere el síndrome progeroide neonatal o síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch. Es una rara enfermedad autosómica recesiva en la que el recién nacido parece prematuramente envejecido y que se caracteriza por lipoatrofia generalizada, pero con almohadillas de grasa en la región lateral superior a las nalgas, piel arrugada e hipotricosis en cuero cabelludo, cejas y pestañas. Además, existe macrocefalia con venas prominentes en el cuero cabelludo (seudohidrocefalia), cara triangular, micrognatia y dientes neonatales. Esta enfermedad con frecuencia letal durante el primer año de vida, cursa con leve a moderado trastorno cognitivo en supervivientes<sup>74</sup>. Es fácil de distinguir de otras que presentan lipoatrofia generalizada en el recién nacido como la lipodistrofia congénita de Berardinelli-Seip tipo 2 (BSLC2), la cual, a diferencia de la forma juvenil (BSCL1), cursa con retraso psicomotor o mental en la mayoría de los pacientes<sup>75</sup>.

Una piel arrugada que afecta particularmente a las manos, los pies y el abdomen, se observa en el síndrome de la piel arrugada. Este asocia retraso del crecimiento intrauterino y posnatal, microcefalia y retraso mental. Se ha postulado que este y el síndrome de cutis laxa con retraso del crecimiento y del desarrollo representan distintas formas de presentación del mismo síndrome.

### Piel rígida

La dermatopatía restrictiva es una rara genodermatosis recesiva caracterizada por un crecimiento y diferenciación anormal de la piel que determina una piel delgada, rígida y adherente que limita el movimiento del feto y produce una secuencia deformativa por acinesia fetal: polihidramnios, *facies* dismórfica, contracturas articulares múltiples y muerte neonatal temprana por insuficiencia respiratoria. Otros hallazgos característicos son una boca pequeña y redonda, nariz pequeña, orejas de implantación baja y suturas craneales dehiscentes<sup>76</sup>. El carácter marcadamente dismórfico del cuadro clínico hace que la naturaleza cutánea pueda pasar inadvertida. El diagnóstico diferencial se establece con enfermedades neuromusculares con grave secuencia deformativa por acinesia fetal, síndrome cerebrooculofacial-esqueleto (COFS), el síndrome de *pterygium* múltiple letal y en particular con el síndrome de Neu-Laxova<sup>77</sup>.

En conclusión, numerosas entidades con riesgo neuroevolutivo cursan con alteraciones cutáneas como atrofia, cambios pigmentarios, anomalías vasculares y hamartomas o sobrecrecimientos. Reconocer estas alteraciones cutáneas es una primera y esencial etapa para el diagnóstico, el cual permitirá conocer los riesgos neuroevolutivos, establecer el seguimiento y en ocasiones iniciar intervenciones preventivas o terapéuticas precoces. La aproximación inicial al diagnóstico corresponde al neonatólogo, pero debido a la heterogeneidad genética y clínica, así como a la complejidad de la relación genotipo-fenotipo de las entidades que involucran a la piel y al SNC, el diagnóstico certero precisa en ocasiones de la ayuda de expertos en dermatología y en no pocas ocasiones de expertos en genética clínica.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Fletcher MA. Skin. En: Physical diagnosis in neonatology. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 107-69.
2. Le Douarin NM, Kalcheim C. The neural crest. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
3. Happle R. New aspects of cutaneous mosaicism. J Dermatol. 2002;29:681-92.
4. Volpe JJ. Neural tube formation and prosencephalic development. Neurology of the Newborn. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2001. p. 3-99.
5. Ackerman LL, Menezes AH. Spinal congenital termal sinuses: A 30-year experience. Pediatrics. 2003;112:641-7.

6. Elton S, Oakes WJ. Dermal sinus tracts of the spine. *Neurosurgery focus* [serial online] 2001; 10 (1) Article 4: [4 screens]. Disponible en: <http://www.neurosurgery.Org/focus/jan01/10-1-4.pdf>
7. Soonawala N, Overweg-Plandsoen WCG, Brouwer OF. Early clinical signs and symptoms in occult spinal dysraphism: A retrospective case study of 47 patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 1999;101:11-4.
8. Lu FL, Wang P-J, Teng R-J, Tsou Yau K-I. The human tail. *Pediatr Neurol.* 1998;19:230-3.
9. Piatt JH. Recognizing neurosurgical conditions in the pediatrician's office. *Pediatr Clin North Am.* 2004;51:237-70.
10. Volpe JJ. Viral, protozoan, and related intracranial infections. En: *Neurology of the newborn.* 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2001. p. 717-73.
11. Yoffe G, Buchanan G. Intracranial haemorrhage in newborn and young infants with hemophilia. *J Pediatr.* 1988;113:333-6.
12. Bray GL, Luban NL. Hemophilia presenting with intracranial hemorrhage: An approach to the infant with intracranial bleeding and coagulopathy. *Am J Dis Child.* 1987;141:1215-7.
13. Volpe JJ. Intracranial Hemorrhage: Subdural, primary subarachnoid, intracerebellar, intraventricular (term infant), and Miscellaneous. En: *Neurology of the newborn.* 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2001. p. 397-427.
14. Devilliers ACA, De Waard-van der Speck FB, Oranje AP. Cutis marmorata telangiectatica congenita. Clinical features in 35 cases. *Arch Dermatol.* 1999;135:34-8.
15. Lapunzina P, Gairi A, Delicado A, Mori MA, Luisa de Torres ML, Goma A, et al. Macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita: Report of 6 new patients and a review. *Am J Med Genet.* 2004;130:45-51.
16. Franceschini P, Licata D, Di Cara G, Guala A, Franceschini D, Genitori L. Macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita without cutis marmorata? *Am J Med Genet.* 2000;90:265-9.
17. Der Kaloustian VM. Skin. En: Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM, editors. *Human malformations and related anomalies.* Vol. II. New York: Oxford University Press; 1993. p. 931-7.
18. Frieden IJ. Aplasia cutis congenita: A clinical review and proposal for classification. *J Am Acad Dermatol.* 1986;14:646-60.
19. Evers MEJW, Steijlen PM, Hamel BCJ. Aplasia cutis congenita and associated disorders: An update. *Clin Genet.* 1995;47:295-301.
20. Martinez-Lage JF, Sola J, Casas C, Poza M, Almagro MJ, Girona DG. Atretic cephalocele: The tip of the iceberg. *J Neurosurg.* 1992;77:230-5.
21. Duran-McKinster C, Rivera-Franco A, Tamayo L, De la Luz Orozco-Covarubias M, Ruiz-Maldonado R. Bart syndrome: The congenital localized absence of skin may follow the lines of Blaschko. Report of six cases. *Pediatr Dermatol.* 2000;17:179-82.
22. Cham PMH, Drolet BA, Segura AD, Esterly NB. Congenital Volkmann ischaemic contracture: A case report and review. *Br J Dermatol.* 2004;150:357-63.
23. Karabiber H, Sasmaz S, Turanh G, Yakinci C. Prevalence of hypopigmented maculae and café-au-lait spots in idiopathic epileptic and healthy children. *J Child Neurol.* 2002;17:57-9.
24. Orlow SJ. Congenital disorders of hypopigmentation. *Semin Dermatol.* 1995;14:27-32.
25. Gordon N. Hypomelanosis of Ito (Incontinentia pigmenti achromians). *Develop Med Child Neurol.* 1994;36:271-4.
26. Pascual-Castroviejo I, López Rodríguez L, De la Cruz Medina M, Salamanca-Maesso C, Roche Herrero MC. Hypomelanosis of Ito. Neurological complications in 34 cases. *Can J Neurol Sci.* 1988;15:124-9.
27. Pascual-Castroviejo I, Roche C, Martínez-Bermejo A, Arcas J, López Matin V, Tendero A, et al. Hypomelanosis of Ito. A study of 76 infantile cases. *Brain Dev.* 1998;20:36-43.
28. Ardinger HH, Bell WE. Hypomelanosis of Ito. Wood's light and magnetic resonance imaging as diagnostic measures. *Arch Neurol.* 1986;43:848-50.
29. Kuster W, König A. Hypomelanosis of Ito: No entity but a cutaneous sign of mosaicism. *Am J Med Genet.* 1999;85:346-50.
30. Ruggieri M, Pavone L. Hypomelanosis of Ito: Clinical syndrome or just a phenotype? *J Child Neurol.* 2000;15:635-44.
31. Jones K. Smith's recognizable patterns of human malformation. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1988.
32. Baron Y, Barkovich J. MR imaging of tuberous sclerosis in neonates and young infants. *Am J Neuroradiol.* 1999;20:907-16.
33. Alper JC, Holmes LB. The incidence and significance of birthmarks in a cohort of 4641 newborns. *Pediatr Dermatol.* 1983;1:58-68.
34. Wong VC-N. Clinical manifestations of neurofibromatosis-1 in Chinese children. *Pediatr Neurol.* 1994;11:301-7.
35. Korf BR. Diagnostic outcome in children with multiple café-au-lait spots. *Pediatrics.* 1992;90:924-7.
36. Listernick R, Charrow J. Neurofibromatosis in childhood. *J Pediatr.* 1990;116:845-53.
37. Fois A, Calistri L, Balestri P, Vivarelli R, Bartolini G, Mancini L, et al. Relationship between café-au-lait spots as the only symptom and peripheral neurofibromatosis (NF1) – a follow-up study. *Eur J Pediatr.* 1993;152:500-4.
38. Vidaurri-De La Cruz H, Tamayo-Sánchez L, Durán-Mckinster C, De La Luz Orozco-Covarubias M, Ruiz-Maldonado R. Epidermal nevus syndromes: Clinical findings in 35 patients. *Pediatr Dermatol.* 2004;21:432-9.
39. Happle R. Epidermal nevus syndromes. *Semin Dermatol.* 1995;14:111-21.
40. Jan de Warrenburg BPC, Van Gulik S, Renier WO, Lammens M, Doelman JC. The linear naevus sebaceous syndrome. *Clin Neurol Neurosurg.* 1998;100:126-32.
41. Pavone L, Curatolo P, Rizzo R, Micali G, Incorpora G, Garg BP, et al. Epidermal nevus syndrome: A neurologic variant with hemimegalencephaly, gyral malformation, mental retardation, seizures, and facial hemihypertrophy. *Neurology.* 1991;41:266-71.
42. El-Shanti H, Bell WE, Waziri MH. Epidermal nevus syndrome: Subgroup with neuronal migration defects. *J Child Neurol.* 1992;7:29-34.
43. Marghoob AA. Congenital melanocytic nevi evaluation and management. *Dermatol Clin.* 2002;20:607-16.
44. Castilla EE, Durta MDG, Oriola-Parreirs IM. Epidemiology of congenital pigmented nevi. I. Incidence rates and relative frequencies. *Br J Dermatol.* 1981;104:407-15.
45. Bittencourt FV, Marghoob AA, Kopf AW, Koenig KL, Bart RS. Large congenital melanocytic nevi and the risk for development malignant melanoma and neurocutaneous melanocytosis. *Pediatrics.* 2000;106:736-41.
46. Kinsler VA, Aylett SE, Coley WK, Atherton DJ. Central nervous system imaging and congenital melanocytic naevi. *Arch Dis Child.* 2001;84:152-5.
47. Der Kaloustian VM. Hemangiomas. En: Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM, editors. *Human malformations and related anomalies.* Vol. II. New York: Oxford University Press; 1993. p. 990-7.
48. Mulliken JB, Glowacki J. Haemangiomas and vascular malformations in infants and children: A classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg.* 1982;69:412-22.

49. Powell TG, West CR, Pharaoh POD, Cooke RW. Epidemiology of strawberry naevi in low birth weight infants. *Br J Dermatol*. 1987;116:635-41.
50. Bowers RE, Graham EA, Tomlinson KM. The natural history of the strawberry naevus. *Arch Dermatol*. 1960;82:667-80.
51. Reese V, Frieden IJ, Paller AS, Esterly NB, Ferriero D, Levy ML, et al. Association of facial hemangiomas with Dandy-Walker and other posterior fossa malformations. *J Pediatr*. 1993;122:379-84.
52. Pascual-Castroviejo I, Viano J, Moreno F, Palencia R, Martínez-Fernández V, Pascual-Pascual SI, et al. Hemangiomas of the head, neck and chest with associated vascular and brain anomalies: A complex neurocutaneous syndrome. *Am J Neuroradiol*. 1996;17:461-71.
53. Frieden IJ, Reese V, Cohen D. PHACE syndrome. The association of posterior fossa brain malformations, haemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects and eye abnormalities. *Arch Dermatol*. 1996;132:307-11.
54. Matry DW, Dowd CF, Barkovich AJ, Frieden IJ. The many faces of PHACE syndrome. *J Pediatr*. 2001;139:117-23.
55. Torres-Mohedas J, Verdú A, Vidal B, Jadraque R. Presentación conjunta de hemangioma facial, malformación de fosa posterior e hipoplasia carótido-vertebral (síndrome de Pascual-Castroviejo II): aportación de dos nuevos casos. *Rev Neurol (Barc)*. 2001;32:50-4.
56. Jacobs AH, Walton RG. The incidence of birthmarks in the neonate. *Pediatrics* 1976;58:218-22.
57. Pascual-Castroviejo I, Díaz-González C, García-Melán R, González-Casado I, Muñoz-Hiraldó E. Sturge-Weber syndrome: Study of 40 patients. *Pediatr Neurol*. 1993;9:283-8.
58. Sujansky E, Conradi S. Outcome of Sturge-Weber syndrome in 52 adults. *Am J Med Genet*. 1995;57:35-45.
59. Enjolras O, Riche MC, Merland JJ. Facial port-wine stains and Sturge-Weber syndrome. *Pediatrics*. 1985;76:48-51.
60. Tallman B, Tan OT, Morelli JG, Piepenbrink J, Stafford TJ, Trainor S, et al. Location of port-wine stains and the likelihood of ophthalmic and/or central nervous system complications. *Pediatrics*. 1991;87:323-7.
61. Amano R, Ohtsuka Y, Ohtahara S. Monozygotic twin patients with congenital ictiosis, microcephalus, spastic quadriplegia, myoclonus, and EEG abnormalities. *Pediatr Neurol*. 1995;12:255-9.
62. Jagell SF, Heijbel J. Sjögren-Larsson-syndrome: Physical and neurological features. A survey of 35 patients. *Helv Paediatr Acta*. 1982;37:519-30.
63. Kimberlin DW, Lin C-Y, Jacobs RF, Powell DA, Frenkel LM, Guber WC, et al. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the aciclovir era. *Pediatrics*. 2001;108:223-9.
64. Whitley R, Arvin A, Prober C, Corey L, Burchett S, Plotkin S, et al. Predictors of morbidity and mortality in neonates with herpes simplex virus infections. *N Engl J Med*. 1991;324:450-4.
65. Birthistle K, Carrington D. Fetal varicella syndrome: A reappraisal of the literature: A review prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the Study of Infection. *J Infect*. 1998;36:25-9.
66. Happle R, Daniëls O, Koopman RJJ. MIDAS syndrome (microphthalmia, dermal aplasia and sclerocornea): An X-linked phenotype distinct from Goltz syndrome. *Am J Med Genet*. 1993;47:710-3.
67. Biesecker LG, Happle R, Mulliken JB, Weksberg R, Graham JM Jr, Viljoen DL. Proteus syndrome: Diagnostic criteria, differential diagnosis, and patient evaluation. *Am J Med Genet*. 1999;84:389-95.
68. Velásquez R, Pascual-Castroviejo I. Dos casos de síndrome de Proteus. *An Pediatr (Barc)*. 2003;58:496-501.
69. Cohen MM. Mental deficiency, alterations in performance, and CNS abnormalities in overgrowth syndromes. *Am J Med Genet*. 2003;117C:49-56.
70. Sigaudy S, Fredouille C, Gambarelli D, Portier A, Cassin D, Piquet C, et al. Prenatal ultrasonographic findings in Proteus syndrome. *Prenat Diagn*. 1998;18:1091-4.
71. Nowaczyk MJ, Mernagh JR, Bourgeois JM, Thompson PJ, Jurrianne S. Antenatal and postnatal findings in encephalocraniocutaneous lipomatosis. *Am J Med Genet*. 2000;91:261-6.
72. Parazzini C, Triulzi F, Russo G, Mastrangelo M, Scotti G. Encephalocraniocutaneous lipomatosis: Complete neuroradiologic evaluation and follow-up of two cases. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20:173-6.
73. Rizzo R, Pavone L, Micali G, Nigro F, Cohen MM. Encephalocraniocutaneous lipomatosis, Proteus syndrome, and somatic mosaicism. *Am J Med Genet*. 1993;47:653-65.
74. Pivnick EK, Angle B, Kaufman RA, Hall BD, Pitukcheewanont P, He JH, et al. Neonatal progeroid (Wiedemann-Rautens-trauch) syndrome: Report of five new cases and review. *Am J Med Genet*. 2000;90:131-40.
75. Garg A. Lipodystrophies. *Am J Med*. 2000;108:143-52.
76. Consolato S, Johannes P, Matthias G, Otwin L. Restrictive dermopathy: Case report, subject review with Kaplan-Meier analysis, and differential diagnosis of the lethal congenital contractural syndromes. *Am J Perinatol*. 2001;18:39-47.
77. Ostrovskaya TI, Lazjuk GI. Cerebral abnormalities in the Neu-Laxova syndrome. *Am J Med Genet*. 1987;30:747-56.