

ORIGINAL BREVE

Síndrome malformación capilar-malformación arteriovenosa

M. Galán-Gutiérrez y R. Ruiz-Villaverde*

Unidad de Dermatología-CMA, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

Recibido el 23 de octubre de 2012; aceptado el 12 de marzo de 2013

Disponible en Internet el 20 de abril de 2013

PALABRAS CLAVE

Rasopatías;
Malformación capilar;
Vía RAS/
proteincinasa
mitógeno-activada

KEYWORDS

RASopathies;
Capillary
malformation;
RAS/Mitogen-
activated protein
kinase pathway

Resumen El síndrome malformación capilar-malformación arteriovenosa es una rasopatía de herencia autosómico-dominante, que se caracteriza por la presencia de malformaciones capilares cutáneas multifocales que se asocian a malformaciones vasculares y fístulas arteriovenosas en otras localizaciones de la economía. Las rasopatías incluyen un conjunto de síndromes que presentan en común mutaciones en las proteínas de la vía RAS/MAPK. Comentamos las implicaciones clínicas y las pruebas necesarias para su diagnóstico a raíz de un caso recientemente diagnosticado en nuestra unidad.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome

Abstract Capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome is an autosomal dominant condition in which multifocal capillary malformations and arteriovenous fistulas form in different organs. RASopathies include a set of common syndromes that have mutations on the Ras/MAPK pathway. We discuss the clinical implications and tests necessary for its diagnosis.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

El síndrome malformación capilar-malformación arteriovenosa (MC-MAV; OMIM 608354) es una rasopatía de herencia autosómico-dominante, con una prevalencia que se sitúa en torno al 1/100.000 pacientes, si bien posiblemente esté infradiagnosticada. Se caracteriza por la presencia de malformaciones capilares cutáneas multifocales asociadas a malformaciones vasculares y fístulas arteriovenosas en otras localizaciones de la economía¹. Se describe un caso recientemente diagnosticado en nuestro servicio.

Se trata de una niña de 3 años, con antecedentes personales de bronquiolitis e hiperreactividad bronquial, que acude a la consulta de dermatología con su madre por diferentes lesiones eccematosas, de curso intercurrente, que mejoran con corticoides tópicos pero con recidivas ocasionales, en el curso de los últimos meses. Se estableció el diagnóstico de dermatitis atópica y se renovó el tratamiento con corticoides tópicos de mayor potencia y emolientes a demanda. Además, la madre realizó una segunda consulta por lesiones asintomáticas que presentaba desde el nacimiento, que ya habían sido evaluadas anteriormente y catalogadas como sin importancia, para conocer nuestra opinión.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ismenios@hotmail.com (R. Ruiz-Villaverde).

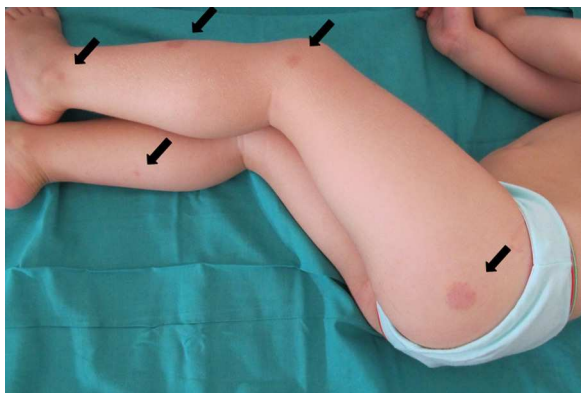


Figura 1 Malformaciones capilares (MC) tipo mancha roja vinosa en nuestra paciente, localizada en el glúteo izquierdo y ambos miembros inferiores.

En la exploración clínica, la niña se apreciaron máculas rojo-vinosas, en número de 4, localizadas en el miembro inferior izquierdo, una en el miembro inferior contralateral, de pequeño tamaño, otra en el dorso de la mano izquierda y otros 2 elementos, de tamaño y morfología similares en la cara interna del brazo y el antebrazo derecho (figs. 1 y 2). Dado el número de lesiones, nos encontramos ante la sospecha clínica del síndrome de MC-MAV, y se exploró a la madre y a la hermana mayor (fig. 3), que también acudieron a la consulta. Fueron interrogadas sobre la existencia de lesiones similares en la familia. La madre nos refirió que existían

varios miembros con lesiones similares, y que incluso tenían un tío paterno con una lesión similar y más extensa localizada en el hemitórax (fig. 4). Se solicitó un estudio genético del gen *RASA1* a nuestra paciente, y se realizó una biopsia cutánea de una de las lesiones que se informó como compatible con malformación capilar.

El estudio genético confirmó la existencia de una mutación en heterocigosis en el gen *RASA 1*, no descrita hasta la fecha (exón 23 c.2895.2896) tanto en nuestra paciente, como en su madre y hermana. A las 3 se les realizó angiografía por resonancia cerebral y de columna vertebral, con resultados dentro de la normalidad.

Las rasopatías incluyen un conjunto de síndromes que presentan en común mutaciones en las proteínas de la vía *RAS/MAPK* (mitogen activated protein kinase pathway)². Las mutaciones en la línea germinal provocan anomalías en el desarrollo del individuo, si bien la relación entre la afectación genotípica y expresión fenotípica es incierta. La clasificación que parece lograr mayor consenso entre autores es la que los divide en 3 grupos³: a) síndromes causados por afectación de genes en la parte superior de la vía (upstream) con fenotipo tipo Noonan; b) síndromes causados por afectación de la parte inferior de la vía (downstream) con afectación del desarrollo general y de la función cognitiva, y c) síndromes por afectación del gen *HRAS 2*, cuyo máximo exponente es el síndrome de Costello. Quedarían aparte las mutaciones germinales de 3 síndromes, que incluirían el síndrome linfoproliferativo autonómico, la hiperplasia gingival fibrosa tipo 1 (HFG1) y el síndrome MC-MAV que nos ocupa. En el síndrome MC-MAV, la causa principal es una

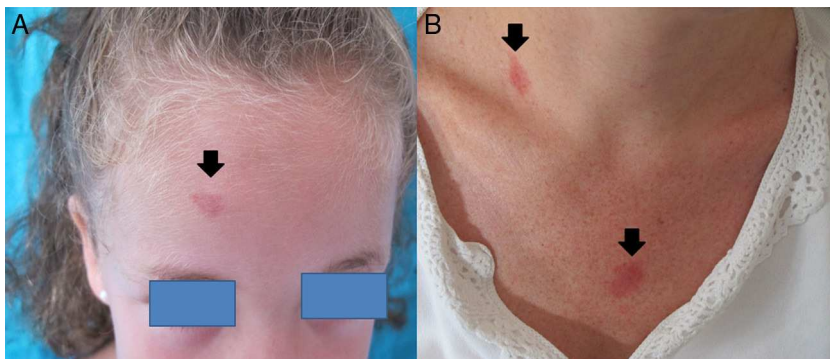


Figura 2 MC en la pierna izquierda y el brazo derecho en nuestra paciente.

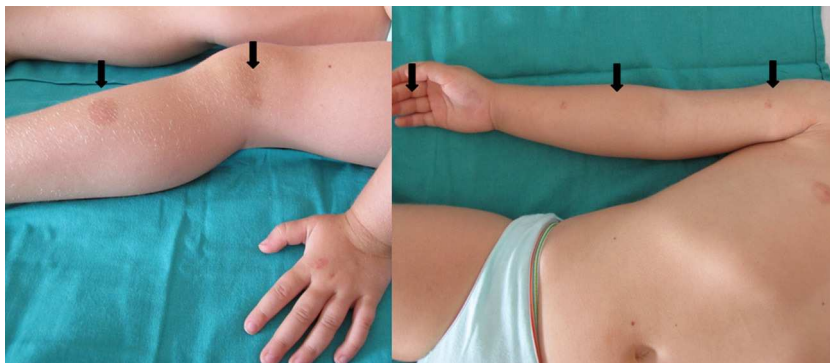


Figura 3 MC en la hermana (lesión única frontal) y su madre (lesiones en escote).

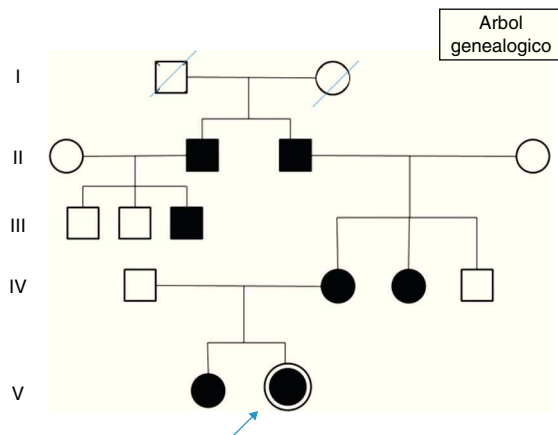


Figura 4 Árbol genealógico con presencia de MC en los diferentes miembros de la familia y señalando mediante flecha al paciente caso, objeto de nuestro estudio.

mutación inactivadora del gen *RASA1*, el cual codifica una proteína *Ras-GAP*. Como consecuencia de esta mutación, se produce una insuficiencia funcional de la misma, que ocasiona una reducción de la hidrólisis de Ras-GTP y, en consecuencia, una sobreestimulación de la vía *RAS/MAPK*⁴.

El diagnóstico del síndrome MC-MAV se basa en la presencia de múltiples malformaciones capilares. Clínicamente, estas se caracterizan por ser múltiples, de pequeño tamaño, redondeadas u ovaladas, con una tonalidad rojiza-rosada o marróncea, ocasionalmente con halo blanquecino alrededor y localizadas sobre todo en la cara y las extremidades. Aunque su importancia reside en descartar la existencia de malformaciones o fístulas arteriovenosas asociadas, estas solo aparecen en el 30% de los pacientes y el diagnóstico final se establece por la conjunción de las características clínicas con el estudio genético. No se debe tampoco olvidar que las mutaciones en el gen *RASA1* se asocian también en algunos casos al desarrollo del síndrome de Parkes-Weber.

El diagnóstico genético por métodos de análisis de secuenciación genómica, el cual detecta deleciones y translocaciones génicas del gen *RASA1*, es el preferido por su sensibilidad y especificidad. No obstante, conviene recordar que la frecuencia de detección de dichas mutaciones varía según el laboratorio que realice la prueba (ya que los criterios de selección de los sujetos examinados han variado de un estudio a otro)^{5,6}. Se recomienda, por tanto, practicarlo en personas con presencia de malformaciones capilares multifocales con o sin MAV o en personas con diagnóstico clínico de síndrome de Parker Weber.

Los síntomas clínicos de MAV intracraneal suelen observarse en etapas precoces de la vida. Determinar la frecuencia exacta de la aparición de las mismas es complicado, debido a que la realización de las pruebas de imagen pertinentes se produce tan solo cuando el paciente ha desarrollado la clínica que permite su diagnóstico posterior. Las MAV extracraneales afectan tanto a la piel como al músculo y a la médula espinal, y en ocasiones requieren tratamiento mediante cirugía endovascular⁷. Finalmente, la afectación

cardiológica mediante fístulas de alto flujo parece ser más frecuente en pacientes afectados del síndrome de Parkes-Weber que en pacientes con MC-MAV.

No hay consenso en la actualidad en relación con el momento de realizar el estudio radiológico en estos pacientes. La colaboración con el servicio de radiología pediátrica es imperativa y el estudio siempre tendrá en cuenta la edad del paciente, ya que el manejo quirúrgico, sobre todo de las macrofístulas, debe realizarse antes de que en el paciente se desarrolle la sintomatología neurológica o cardiológica.

El riesgo potencial de desarrollo de tumores, que parece mejor tipificado en los subgrupos previamente comentados¹, no está tan bien establecido en los pacientes con MC-MAV, si bien se han descrito pacientes con glioma, lipomas, carcinoma de células basales, angioliomas...³.

El diagnóstico diferencial incluye el síndrome de Parkes-Weber, la telangiectasia benigna hereditaria, la telangiectasia hemorrágica hereditaria, el síndrome de Sturge-Weber, el síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber y las malformaciones hereditarias glomo-venosas. En conclusión, hay que estar atentos ante malformaciones capilares pequeñas y multifocales con las características referidas, dada la importancia de las asociaciones que presentan, y se recomienda realizar una angiorresonancia cerebral y de columna para descartar las MAV así como la determinación de las mutaciones del gen *RASA1* para su correcta tipificación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Eerola I, Boon LM, Mulliken JB, Burrows PE, Domp Martin A, Watanabe S, et al. Capillary malformation-arteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by *RASA1* mutations. *Am J Hum Genet.* 2003;73:1240-9.
2. Hernandez Martín A, Torrelo A. Rasopatías: trastornos del desarrollo con predisposición al cáncer y manifestaciones cutáneas. *Actas Dermosifilto.* 2011;102:402-16.
3. Nava C, Hanna N, Michot C, Pereira S, Pouvreau N, Niihori T, et al. Cardio-faciocutaneous and Noonan syndromes due to mutations in the *RAS/MAPK* signalling pathway: genotype-phenotype relationships and overlap with Costello syndrome. *J Med Genet.* 2007;44:763-71.
4. Lapinski PE, Kwon S, Lubeck BA, Wilkinson JE, Srinivasan RS, Sevcik-Muraca E. *RASA1* maintains the lymphatic vasculature in a quiescent functional state in mice. *J Clin Invest.* 2012;122:733-47.
5. Revencu N, Boon LM, Mulliken JB, Enjolras O, Cordisco MR, Burrows PE. Parkes Weber syndrome, vein of Galen aneurysmal malformation, and other fast-flow vascular anomalies are caused by *RASA1* mutations. *Hum Mutat.* 2008;29:959-65.
6. Hershkovitz D, Bercovich D, Sprecher E, Lapidot M. *RASA1* mutations may cause hereditary capillary malformations without arteriovenous malformations. *Br J Dermatol.* 2008;158:1035-40.
7. Cordisco MR, Persico S, Casco F, Pierini A, Revencu N, Boon LM. ¿Qué síndrome es? *Dermatol Pediatr Lat.* 2005;3:247-51.