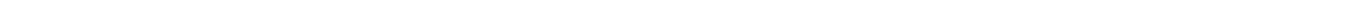


Macrocefalia-Malformación Capilar

Grupo de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos (GT-CSGP)





- **Guía Clínica**
- **Protocolo Diagnóstico**
- **Protocolo de Seguimiento**
- **Información Mínima Necesaria sobre un Paciente
con Macrocefalia-Malformación Capilar**
- **Hoja Informativa a Pacientes**

Macrocefalia-Malformación Capilar

Grupo de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos (GT-CSGP)

Víctor Martínez-Glez, MD. PhD.

Pablo Lapunzina, MD. PhD.

Instituto de Genética Médica y Molecular -INGEMM,
IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid.
CIBERER- Ciber de Enfermedades Raras

Revisores Externos:

Jaime Campos-Castelló, MD. Comité Científico Área de
Neuropediatría de Orphanet-España. Servicio de Neurología Pediátrica,
Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid, España.

Samuel Ignacio Pascual, MD. Comité Científico Área de
Neuropediatría de Orphanet-España. Servicio de Neuropediatría.
Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Grupo de Trabajo Sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos
GT-CSGP

Los síndromes de predisposición a cáncer son poco frecuentes y las neoplasias que surgen en este contexto representan sólo el 1-10% de los tumores infantiles. A pesar de ello, la lista es cada vez mayor y los estudios realizados en pacientes afectados y sus familias han sido de singular valor para la comprensión del desarrollo del cáncer en general, por lo que en los últimos años están empezando a recibir una mayor atención tanto a nivel sanitario como de investigación. Sin embargo, existe aún un gran vacío de interés en el subgrupo de síndromes genéticos polimalformativos que presentan una mayor predisposición a desarrollar cáncer.

Por ello, es necesario ofrecer a los profesionales biosanitarios una información actualizada sobre los aspectos clínicos y moleculares de este tipo de síndromes y de sus neoplasias asociadas, de forma que sirva como referente en diagnóstico, prevención y seguimiento de pacientes y familiares, así como en términos de docencia e investigación. Para ello, el Grupo de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos se conforma para intentar satisfacer esta carencia, estableciendo diversas estrategias de abordaje desde una perspectiva amplia y multidisciplinar.

Victor Martínez-Glez
Coordinador GT-CSGP

Tabla de Contenidos

	Grupo de Trabajo Sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos	IV
	Tabla de ContenidosV
	RESUMEN	VI
1.	INTRODUCCIÓN1
2.	DESCRIPCIÓN1
2.1.	Clínica y epidemiología1
2.2.	Criterios diagnósticos.	2
2.3.	Diagnóstico diferencial2
2.4.	Etiología: Genética y patogenia3
2.5.	Correlación genotipo-fenotipo.4
2.6.	Evolución y Evaluación4
3.	NEOPLASIAS ASOCIADAS4
3.1.	Patogenia y oncogenética.5
3.2.	Diagnóstico, vigilancia y tratamiento.5
4.	ASESORAMIENTO GENÉTICO6
5.	PROTOCOLOS.6
5.1.	Protocolo Diagnóstico6
5.2.	Protocolo de Seguimiento.6
6.	ENLACES Y RECURSOS DE INTERÉS7
7.	DEFINICIONES7
8.	REFERENCIAS8
9.	ANEXOS.9
9.1.	Información Mínima Necesaria sobre un Paciente con Síndrome de Macrocefalia-Malformación Capilar.10
9.2.	Hojas informativas a pacientes: Macrocefalia-Malformación Capilar11

RESUMEN

DEFINICIÓN: El Síndrome de Macrocefalia-Malformación Capilar (M-MC) es un trastorno complejo del desarrollo que se caracteriza por macrocefalia, malformaciones capilares, sobrecrecimiento/asimetrías y alteraciones de neuro-imagen.

CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGÍA: Es una Enfermedad Rara en la que se han descrito alrededor de 150 casos identificables. Las manifestaciones características son: Malformación capilar (97%), macrocefalia (96%), sobrecrecimiento/asimetría (97%), Alteraciones de neuro-imagen —asimetría cerebral, ventriculomegalia, herniación de amígdalas cerebelosas, displasia cortical y/o polimicrogiria— (82%), retraso del desarrollo (85%), malformación capilar en línea medio facial (77%), hipotonía neonatal (66%), sindactilia y/o polidactilia (61%), frente prominente (55%), anomalías de tejido conectivo —hiperlaxitud articular y/o epitelial— (55%), hidrocefalia (48%). Como síndrome de sobrecrecimiento, la M-MC tiene un riesgo de presentar tumores de 4 a 5% superior al de la población infantil.

DIAGNÓSTICO: El diagnóstico se basa en las características clínicas, utilizando criterios mayores y menores. Al ser un síndrome de presentación esporádica y de causa desconocida, no hay análisis genético-moleculares disponibles.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL: El diagnóstico diferencial incluye la Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita, así como los síndromes Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRR), Klippel-Trenaunay-Weber (KTW) y Proteus.

ETIOLOGÍA: Desconocida.

ASESORAMIENTO GENÉTICO: El Síndrome de Macrocefalia-Malformación Capilar se presenta de forma esporádica por lo que no hay un riesgo aumentado de recurrencia en posteriores embarazos, ni en otros miembros de la familia.

1 INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Macrocefalia-Malformación Capilar (M-MC) [MIM %602501] es un trastorno complejo del desarrollo que se clasifica como Enfermedad Rara de base genética. Se caracteriza por macrocefalia, malformaciones capilares y sobrecrecimiento/asimetrías ^{1,2}.

Aunque hay algunos casos publicados con anterioridad ³⁻⁶, la primera descripción del síndrome se hizo en 1997 y

fue denominado como Síndrome de Macrocefalia-Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita (M-CMTC) ^{7, 8}. Actualmente está bastante claro que las anomalías vasculares cutáneas más características en esta entidad son las malformaciones capilares y no la cutis marmorata telangiectática, como se describió inicialmente ^{9, 10}. Sin embargo, hoy en día sigue siendo frecuente el uso, incorrecto, de su primera denominación.

2 DESCRIPCIÓN

2.1. Clínica y epidemiología

2.1.1. Epidemiología: Como Enfermedad Rara y según la definición de las mismas en la Unión Europea, el Síndrome de Macrocefalia-Malformación Capilar (M-MC) presenta una prevalencia que no supera los 5 casos por 10.000 habitantes. Hasta la fecha hay descritos en la literatura científica alrededor de 150 casos identificables. En la M-MC no se ha visto una clara diferencia de presentación por sexos, aunque hay una ligera mayoría no significativa de varones reportados (1.4:1).

2.1.2. Características Craneo-Faciales: Son importantes la **macrocefalia** (96%) y la **frente prominente** (59%). Menos frecuentemente se puede observar dolicocefalia (20%), hipertelorismo (16%), fisuras palpebrales pequeñas (10%), ptosis palpebral (5%) y macroglosia (2-3%). Como se menciona en el siguiente apartado, también son características las malformaciones capilares en labios, filtrum y glabella (76%) ^{1,2}.

2.1.3. Malformaciones Capilares: Las **malformaciones capilares** (97%) suelen presentarse en el tronco y extremidades como coloraciones con un tono similar al vino oporto (PWS: port-wine stains), morfológicamente suelen ser confluentes, finamente reticuladas o una combinación de ambas, y no muestran ulceración o atrofia cutánea. Una

mayoría de los casos muestra también **malformación capilar en la línea media facial**: labios, filtrum y glabella (76%) ^{9,10}.

2.1.4. Sobrecrecimiento y/o Asimetrías: La M-MC es un síndrome de sobrecrecimiento en el que es característico encontrar **macrosomía** (81%) y **asimetría** cráneo-facial y corporal (86%), con una frecuencia conjunta del 97%, siendo frecuente en miembros inferiores y superiores ^{1,2}.

2.1.5. Neurológico y Desarrollo: Son frecuentes el **déficit intelectual y/o en el desarrollo** (85%), la **hipotonía** (68%) generalmente neonatal, la hidrocefalia (50%) y las convulsiones (10%). En los estudios de neuro-imagen se puede encontrar: **ventriculomegalia** (76%), **cavum septum pellucidum o cavum vergae** (71%), **herniación tonsilar cerebelar** (69%), asimetría cerebral y/o cerebelar (53%), engrosamiento del cuerpo calloso (44%), displasia cortical (24%) y polimicrogiria (12%) ^{1,11-13}.

2.1.6. Extremidades: Sindactilia de los dedos 2º-3º del pie (63%) y de 3º-4º dedos de la mano (13%), polidactilia (20%), espacio aumentado entre 1º y 2º dedos del pie (9%), macrodactilia (7-8%) y pliegues plantares profundos (2-3%) ¹.



Fig 1. En el Síndrome de Macrocefalia- Malformación Capilar (M-MC), son características las malformaciones capilares en línea medio-facial afectando, por orden de frecuencia, a labios, filtrum y glabella.

2.1.7. Tejido Conectivo: Frecuentemente se puede ver hiperlaxitud articular (55%), hiperelasticidad cutánea (30%), engrosamiento del tejido subcutáneo (30%), aneurismas venosos (9%) y hernia umbilical (4%)¹.

2.1.8. Otros: Polihidramnios (20%), malformación A-V interna (11%), anomalías de la pigmentación (9%), hipoglucemia (8%), encías gruesas (7%), estridor (7%), malformaciones cardíacas (7%) y arritmia/muerte súbita (5%)¹. Como muchos síndromes de sobrecrecimiento, la M-MC tiene un riesgo incrementado de presentar tumores, entre los que destacan el Tumor de Wilms y los meningiomas.

2.2. Criterios diagnósticos

El diagnóstico se basa en las características clínicas, utilizando los criterios mayores y menores que se resumen en la Tabla 1, y están resaltados en el apartado de descripción clínica. Al ser un síndrome de presentación esporádica y de causa desconocida, no hay análisis genético-moleculares disponibles.

Criterios Mayores: Tradicionalmente las dos principales características de la M-MC han sido la macrocefalia y las malformaciones vasculares. Sin embargo, los criterios

diagnósticos han ido evolucionando a medida que se ha ido delineando mejor el síndrome. Las propuestas iniciales de criterios diagnósticos formuladas hace más de una década^{14, 15} fueron posteriormente modificadas (2009) para describir adecuadamente las alteraciones vasculares¹⁰. Además, recientemente (2010) se ha propuesto que el sobrecrecimiento y la asimetría pueden considerarse como formas diferentes de un mismo signo que debe incluirse entre los criterios mayores de diagnóstico. El sobrecrecimiento y la asimetría están presentes en forma conjunta en un 97% en de los casos reportados en la literatura, por lo que la M-MC puede ser considerada como un Síndrome de Sobrecrecimiento.

También es significativa la consideración entre los criterios mayores de las alteraciones de neuro-imagen, no sólo por su elevada frecuencia, sino también porque va a reforzar la importancia de los estudios de RM en el marco de la evaluación de pacientes con M-MC².

Criterios Menores: A pesar de que el retraso psicomotor y del desarrollo se produce en un gran porcentaje de los casos, esta es una característica no específica y por lo tanto está mejor clasificada en el grupo de características menores. Con respecto a las alteraciones faciales, la única característica que parece ser constante es la frente prominente, por lo que el uso de este término es más específico y adecuado que el término dismorfia facial, más amplio e inespecífico².

2.3. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye la Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita (CMTC) aislada [219250], así como los síndromes Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRR) [#153480], Klippel-Trenaunay-Weber (KTW) [%149000] y Proteus [%176920]. Recientemente se ha sugerido que el síndrome MPPH (Megalencefalia Polimicrogiria-Polidactilia Hidrocefalia) [603387] puede pertenecer a un espectro clínico en el que se incluye la M-MC¹⁷.

2.3.1. Alteraciones Cráneo-Faciales: El fenotipo facial se presenta en el síndrome de Proteus, con mayor frecuencia y por causas desconocidas, en aquellos pacientes con déficit cognitivo. El fenotipo incluye fisuras palpebrales descendentes, narinas amplias o antevertidas, hipoplasia malar, alargamiento relativo de la cara y boca abierta permanentemente. En el KTW las características cráneo-faciales dependen principalmente de las alteraciones vasculares y el crecimiento asimétrico, lo que lleva a malformación y mal oclusión mandibular y crecimiento unilateral de tejidos duros y blandos como los labios, dientes y anomalías palatinas.

2.3.2. Malformaciones Capilares: A diferencia de las malformaciones capilares de la M-MC que son finamente reticuladas o del tipo PWS confluentes, la cutis marmorata Telangiectatica Congenita (CMTC) es una malformación vascular de bajo flujo, de un color más violáceo, de patrón reticulado marmóreo y que suele ir

Tabla 1. Criterios Diagnósticos en la M-MC

	(*)	
Mayores (requiere 2)	96%	Macrocefalia
	97%	Malformación Capilar
	97%	Sobrecrecimiento/Asimetría
	82%	Alteraciones de neuro-imagen (asimetría cerebral, ventriculomegalia, herniación de amígdalas cerebelosas, displasia cortical y/o polimicrogiria)
Menores (requiere 2)	85%	Retraso del desarrollo
	76%	Malformación capilar en línea medio facial
	68%	Hipotonía neonatal
	63%	Sindactilia y/o polidactilia
	59%	Frente prominente
	58%	Anomalías de tejido conectivo (hiperlaxitud articular y/o epitelial)
	50%	Hidrocefalia

(*) Datos calculados a partir de revisión de literatura indexada. No en todas las publicaciones es posible conocer si se describen casos previamente publicados. Algunas revisiones sobre fenotipo son ^{1,9,10,13,16}.

disminuyendo paulatinamente en el primer año de vida. La CMTC se acentúa con el llanto o el frío y se distingue del cutis marmorata infantil fisiológica por ser persistente ⁹. En el Klippel-Trenaunay-Weber las malformaciones PWS usualmente se limitan a las extremidades y muestran también malformaciones y varicosidades venosas así como linfedema y linfangiectasias. En el síndrome de Proteus se encuentran malformaciones capilares ocasionales y es característico el nevus epidérmico y los lipomas. En el síndrome BRR se ven malformaciones capilares y venosas ocasionales, lipomas/hamartomas y pigmentación del pene o máculas labiales.

2.3.3. Sobrecrecimiento y/o Asimetrías: La CMTC no presenta sobrecrecimiento y sí es frecuente la atrofia ipsilateral de miembros inferiores. En el Proteus el sobrecrecimiento es severo, asimétrico y progresivo, especialmente en la parte distal de las extremidades. En el BRR es más frecuente la megalencefalia. En el KTW es más frecuente la hemihipertrofia.

2.3.4. Neurológico y Desarrollo: En el Proteus puede verse déficit intelectual en un 20% y convulsiones en el 13% de los casos. En el BRRS puede observarse hipotonía, retraso psicomotor, déficit intelectual y alteraciones del lenguaje en un 70%, así como convulsiones en el 25% de los casos. En los estudios de neuro-imagen son menos frecuentes la megalencefalia unilateral, la atrofia cerebral o la hidrocefalia en el KTW. En el Proteus son frecuentes la hidrocefalia, hemimegalencefalia y dilatación ventricular.

2.3.5. Extremidades: Las principales diferencias en extremidades son aquellas que se derivan de las alteraciones de sobrecrecimiento y asimetrías de los diferentes síndromes.

2.3.6. Tejido Conectivo: La hiperlaxitud articular puede encontrarse también en el BRR pero no es frecuente en el KTW o en el Proteus. En el Proteus son patognomónicos los nevi de tejido conectivo.

2.4. Etiología: Genética y patogenia

No se conoce la causa genética de la M-MC. Sin embargo, por sus características se puede definir como Enfermedad Rara de causa genética y de presentación esporádica, probablemente causada por alteraciones en un gen o grupo de genes dentro de una vía molecular funcional, aunque también se ha especulado con la posibilidad de un mosaicismosomático similar al propuesto para el síndrome de Proteus ⁷.

Son pocas las alteraciones cromosómicas descritas M-MC: Mosaicismos en fibroblastos de piel (diploidía/tetraploidía; 92, XXXY [2]/46, XY [17] en un paciente, una niña con delección 16q y otro paciente con traslocación 2:17 (p11;p13). Sin embargo, la delección 16q no fue suficientemente estudiada, la traslocación 2:17 puede ser un hallazgo coincidente y el mosaicismosomático en fibroblastos puede ser un artefacto del cultivo ¹.

Estudios de genotipado por arrays de SNP globales, realizados en muestras de ADN de sangre periférica de pacientes con M-MC, no han detectado variaciones en número de copias (CNV) ni disomía uniparental (UPD) que puedan considerarse como causantes de las alteraciones del síndrome ². Actualmente se están realizando experimentos de secuenciación masiva para detectar genes candidatos cuyas mutaciones puedan ser causantes de la M-MC.

2.5. Correlación genotipo-fenotipo

Al ser un síndrome de presentación esporádica y de causa desconocida, no hay correlaciones genotipo-fenotipo.

2.6. Evolución y Evaluación

2.6.1. Prenatal: Debido a las características clínicas de la M-MC, no se puede hacer un correcto diagnóstico prenatal. Ecográficamente se puede observar polihidramnios, macrosomía/asimetría, macrocefalia progresiva, y en menor grado frente prominente, hidrops fetal y efusión pleural, todo ello sin evidencia de hiperglucemia materna o hiperinsulinismo fetal¹⁸. Estos datos pueden llevar a sospechar M-MC o un síndrome de sobrecrecimiento inespecífico y por lo tanto se debe alertar al equipo neonatal debido al riesgo durante el parto asociado a la macrosomía y al riesgo de hipoglucemia neonatal. Si bien es cierto que ésta última es más frecuente en otros síndromes de sobrecrecimiento.

2.6.2. Neonatos: Puede presentarse parto pretérmino. Se observa macrosomía, asimetría cráneo-facial y corporal. La macrocefalia suele estar presente al nacimiento y puede ser progresiva^{1, 10, 13}. Malformaciones capilares en tronco, extremidades y línea media facial (labios, filtrum y glabella). Dismorfia facial en la que predomina la frente prominente. Sindactilia y/o polidactilia¹. Aunque poco frecuentes, pueden presentarse malformaciones cardíacas y arritmia/muerte súbita, por lo que se requiere una correcta evaluación cardiológica acompañada de un electrocardiograma¹⁹. La hipotonía y la mayoría de las alteraciones de neuro-imagen pueden verse ya en la etapa neonatal¹³.

2.6.3. Lactantes: La mayoría de las malformaciones capilares de tipo PWS permanecen constantes durante

este periodo, si bien es cierto que en algunos pacientes se puede empezar a ver un ligero decaimiento de la intensidad en la coloración¹⁰. La macrocefalia puede ir en aumento y estar asociada a anomalías cerebrales estructurales, sin que necesariamente exista una correlación entre el aumento de la primera y la severidad de las segundas¹³. La herniación de las amígdalas cerebelosas es con alta frecuencia un evento adquirido y de rápida evolución, que puede presentarse a partir de los pocos meses de vida, por lo que se requiere una evaluación de neuro-imagen¹³.

2.6.4. Infancia: Durante los primeros años de vida, las malformaciones capilares pueden evolucionar hacia un patrón más fino y telangiectático, con una coloración menos intensa. En algunas zonas este desvanecimiento de las malformaciones capilares pueden hacerlas casi imperceptibles¹⁰. Para evaluar la aparición de herniación de las amígdalas cerebelosas se sugiere una RMI en el momento del diagnóstico, seguida de estudios de seguimiento cada 6 meses hasta los 2 años y posteriormente a los 3 años, edad a la que se espera que el cuadro clínico permanezca estable¹³. El retraso en el desarrollo y las dificultades en el lenguaje no suelen ser severos y pueden beneficiarse de terapia específica. Las mediciones seriadas de los segmentos inferiores son necesarias para evaluar un posible tratamiento ortopédico. Debido al riesgo incrementado de desarrollar neoplasias es recomendable realizar ecografías abdominales cada 6 meses hasta los 4 años y anual hasta los 7 años, para la detección precoz de Tumor de Wilms^{10, 20}.

2.6.5. Adolescentes y Adultos: Aunque no hay datos suficientes sobre la adolescencia y/o la vida adulta de los pacientes con M-MC, se puede asumir como poco frecuente que se presenten nuevas alteraciones a estas edades²¹. La evaluación y seguimiento en adolescentes y adultos debe centrarse en las alteraciones que ya están presentes en el paciente.

3 NEOPLASIAS ASOCIADAS

Al igual que ocurre en varios síndromes de sobrecrecimiento, la M-MC tiene un riesgo incrementado de presentar tumores (Tabla 2). En el Síndrome de M-MC se han descrito 6 tumores malignos entre un total de 130 niños con una historia clínica completa, por lo que tiene un riesgo estadístico teórico de presentar un tumor de 4 a 5% superior al de la población infantil en general y es ligeramente inferior al riesgo de 3.3% en los primeros 4 años de vida que presenta el Síndrome de Beckwith-Wiedemann^{10, 20}.

De las neoplasias descritas, dos de ellas son Tumores de Wilms detectados en una niña de 10 meses de edad y en un niño de 4 años de edad. Se han descrito 2 meningiomas, uno de ellos desarrollado a los 21 meses y el otro a los 5 años de vida. La leucemia fue la causa de la muerte a los 18 años de vida de un paciente afecto. También se ha descrito un retinoblastoma en un niño con M-MC^{1, 8, 10, 13, 22}.

Tabla 2. Tumores descritos en M-MC

Tipo	Casos publicados	Referencias
Tumor de Wilms	2	1, 10
Meningioma	2	8, 13
Retinoblastoma	1	22
Leucemia	1	8

3.1. Patogenia y oncogenética

El Tumor de Wilms es el tumor renal más común en niños y también uno de los tumores más sensibles a tratamiento y con un mejor pronóstico. Además de los casos esporádicos, el Tumor de Wilms se asocia con anomalías congénitas múltiples y una amplia gama de síndromes y anomalías cromosómicas constitucionales, que tienen un mayor riesgo de desarrollar Tumor de Wilms en la infancia ²⁰.

Algunos datos sugieren que alrededor del 9% de los individuos con Tumor de Wilms tiene una anomalía congénita, y un estudio de los supervivientes a largo plazo de este cáncer infantil reveló un diagnóstico de síndrome genético en 23 de 136 individuos (17%) con Tumor de Wilms ²³. Sin embargo, la asociación entre Tumor de Wilms y M-CM aún está por ser esclarecida.

Los síndromes genéticos polimalformativos asociados con alto riesgo de desarrollar Tumor de Wilms tienden a tener diferentes orígenes nefrogénicos. Los tejidos embrionarios renales intralobares persistentes se asocian más frecuentemente con mutaciones constitucionales o deleciones del gen *WT1* en el cromosoma 11p13, y con síndromes como el Denys-Drash y el WAGR. Por otro lado, los restos nefrogénicos perilobares se asocian más con hemihipertrofia y síndromes de sobrecrecimiento como el Beckwith-Wiedemann, que tienen una alta proporción tanto de disomía uniparental (UPD) del cromosoma 11p como pérdida de la impronta (LOI) de los genes en 11p15 (*IGF2*, *LIT1* y *KVLQT1*). El riesgo de desarrollar un Tumor de Wilms en Denys-Drash y WAGR es de aproximadamente un 30% y un 95% respectivamente, mientras que para los pacientes con hemihipertrofia o Beckwith-Wiedemann el porcentaje no supera el 6% ²⁴.

Por otro lado, los meningiomas son una de las neoplasias más ampliamente estudiadas debido a su alta incidencia e impacto social. Molecularmente, las mutaciones del gen *NF2* representan la alteración más frecuente (60%) en este tipo de neoplasia y están típicamente asociadas con la pérdida de heterocigosidad (LOH) de 22q (40-70%) tanto en casos esporádicos como familiares.

Entrando en el capítulo de los síndromes genéticos polimalformativos, los meningiomas representan aproximadamente el 20% de las neoplasias que se observan

en el Síndrome de Proteus y pueden desarrollarse también en el Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba. Sin embargo, no se ha descrito para otros síndromes de sobrecrecimiento y no hay estudios que relacionen las alteraciones moleculares clásicas de los meningiomas con estos síndromes.

Tampoco hay estudios que relacionen el retinoblastoma o la leucemia con la M-MC. La leucemia ha sido descrita en síndromes como el de Sotos, Beckwith-Wiedemann o en la hemihipertrofia aislada. El retinoblastoma no ha sido descrito en otros síndromes de sobrecrecimiento.

3.2. Diagnóstico, vigilancia y tratamiento

El primer paso para un correcto y temprano diagnóstico de tumores en estos pacientes es tener un diagnóstico previo del síndrome que permita realizar una vigilancia adecuada. En la mayoría los casos publicados, el diagnóstico del tumor se hizo antes de los 5 años de vida. Afortunadamente, la implantación de servicios de genética médica en los hospitales está permitiendo un mayor número de diagnósticos a edades tempranas y por lo tanto está mejorando el seguimiento de estos niños. Los protocolos de diagnóstico y seguimiento se describen en los apartados 5.1 y 5.2.

El grupo de Wright y colaboradores ha recomendado series de ecografías abdominales cada 3-6 meses durante los primeros 7 años de vida en pacientes con M-MC y hemihipertrofia. Sin embargo, como ocurre con otros síndromes de sobrecrecimiento con riesgo incrementado de presentar tumores abdominales, parece más adecuado realizar estas ecografías cada 6 meses hasta los 4 años y anual hasta los 7 años, ya que no hay estudios seriados que demuestren las ventajas del seguimiento ecográfico de los pacientes con M-MC.

Se considera prudente que estos pacientes sean seguidos por un equipo multidisciplinar que incluya inicialmente genetistas clínicos y pediatras. Estos profesionales deben ser conscientes del riesgo de que estos pacientes desarrollen tumores y deben ser capaces de explicar esta característica a la familia del paciente. Una vez que se ha identificado un tumor, los oncólogos pediatras deben unirse al equipo médico para poder establecer los protocolos de tratamiento adecuados a un paciente con M-MC.

4 ASESORAMIENTO GENÉTICO

Modo de herencia: Presentación esporádica.

Riesgo para los padres: El Síndrome de Macrocefalia-Malformación Capilar se presenta de forma esporádica por lo que no hay un riesgo aumentado de recurrencia en posteriores embarazos.

Riesgo para hermanos del paciente: No hay riesgo incrementado de recurrencia.

Riesgo para hijos del paciente: No hay datos sobre descendientes de afectos.

Otros miembros de la familia: No tienen un riesgo incrementado.

Diagnóstico prenatal: Las ecografías prenatales no certifican el diagnóstico pero pueden orientar hacia un síndrome de sobrecrecimiento. Se puede detectar macrosomía, polihidramnios y macrocefalia. Estas alteraciones no son específicas y no permiten predecir el grado de afectación clínica ni la evolución del paciente.

Reproducción asistida: En el Síndrome de M-MC no se suelen demandar técnicas de reproducción asistida.

5 PROTOCOLOS

5.1. Protocolo Diagnóstico

- ♦ Ante la sospecha de M-MC se debe realizar una exhaustiva evaluación clínica, incluyendo una evaluación neurológica y cardiológica completa.
- ♦ Los criterios diagnósticos del Síndrome de M-MC establecen el diagnóstico (Tabla I).
- ♦ Una correcta evaluación dermatológica de las alteraciones capilares puede ser de gran ayuda en el diagnóstico diferencial.
- ♦ Las evaluaciones prenatales son inespecíficas aunque pueden orientar hacia un síndrome de sobrecrecimiento inespecífico.

5.2. Protocolo de Seguimiento

Prenatal: Ante la sospecha de Síndrome de Sobrecrecimiento inespecífico...

- 1- Consulta especializada de consejo genético a los padres.
- 2- Programar cesárea en caso de macrosomía fetal importante.
- 3- Alertar al equipo neonatal del diagnóstico presuntivo.

Neonatos:

- 1- Protocolo de detección y seguimiento de hipoglucemia

neonatal (frecuente en algunos síndromes de sobrecrecimiento).

- 2- Evaluación clínica y exploración física completa: Curvas de crecimiento y medición de posibles asimetrías. Documentación fotográfica (debidamente autorizada).
- 3- Fundoscopia.
- 4- Evaluación cardiológica.
- 5- Ecografía abdominal/pélvica.
- 6- Resonancia magnética cerebral.
- 7- Consulta especializada de consejo genético y apoyo psicológico a los padres.

Lactantes:

- 1- Seguimiento cada 6 meses en el primer año.
- 2- Evaluación clínica y examen físico completo: Curvas de crecimiento y medición de posibles asimetrías.
- 3- Evaluación cardiológica, ecografía abdominal/pélvica y fundoscopia en caso de no haber sido realizadas.
- 4- Evaluación neurológica y del desarrollo psicomotor. Estudios de neuro-imagen en caso de no haber sido realizados.
- 5- Hacer estudios citogenéticos (cariotipo) en caso de no haber sido realizados.

6- Consulta especializada de consejo genético y apoyo psicológico a los padres.

Infancia:

- 1- Evaluación clínica anual y exploración física completa (curvas de crecimiento y medición de posibles asimetrías) hasta los 5 años, posteriormente cada 2 años.
- 2- Evaluación seriada del desarrollo psicomotor. Valorar la necesidad de estimulación precoz y logopedia.
- 3- Evaluación cardiológica y fundoscopia en caso de no haber sido realizada.
- 4- Ecografía abdominal y pélvica semestral hasta los 4 años y anual hasta los 7 años, en busca de posibles tumoraciones.
- 5- Evaluación neurológica. Estudios de neuro-imagen (RMI) cada 6 meses hasta los 2 años y otra a los 3 años.
- 6- Evaluación oftalmológica completa.
- 7- Evaluación psicopedagógica previa al ingreso en educación

primaria. Ofrecer soporte educacional y psicológico al paciente y familiares.

8- Hacer estudios citogenéticos (cariotipo) en caso de no haber sido realizados.

9- Consulta especializada de consejo genético.

Adolescentes:

- 1- Evaluación clínica y examen físico cada 2 años.
- 2- Ofrecer soporte educacional y psicológico al paciente y familiares.
- 3- Consulta especializada de consejo genético.

Adultos:

- 1- Evaluación clínica y examen físico cada 3 años.
- 2- Consulta especializada de consejo genético.

6 ENLACES Y RECURSOS DE INTERÉS

- Online Mendelian Inheritance on Man (OMIM): www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim
- Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER): www.enfermedades-raras.org
- Asociación Española de Genética Humana: www.aegh.es
- Centro de Investigaciones Biomédicas en Red de Enfermedades Raras (CIBERER): www.ciberer.es
- Orphanet: www.orpha.net
- Euro Gene Tests: www.eurogentest.org
- European Directory of DNA Diagnostic Laboratories (EDDNAL): www.eddnal.com
- Gene Tests: www.genetests.org

7 DEFINICIONES

• **Enfermedad Rara:** Según la definición de la Unión Europea, las enfermedades raras, incluidas las de origen genético, son aquellas enfermedades con peligro de muerte o de invalidez crónica y que tienen una prevalencia menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes.

• **SNP (Single Nucleotide Polymorphism):** Un polimorfismo de un solo nucleótido es una variación que afecta únicamente a una base nucleotídica (de las 4 posibles) presente en una posición específica del genoma. Estos polimorfismos están normalmente distribuidos por todo el genoma.

• **UPD (Uni-Parental Disomy):** La disomía uniparental se produce cuando las dos copias de una región del genoma (todos, uno o parte de los cromosomas) provienen de un mismo progenitor en lugar de los dos.



REFERENCIAS

1. Lapunzina P, Gairi A, Delicado A et al. Macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita: report of six new patients and a review. *Am J Med Genet A* 2004;130A(1):45-51.
2. Martínez-Glez V, Romanelli V, Mori MA et al. Macrocephaly-capillary malformation: Analysis of 13 patients and review of the diagnostic criteria. *Am J Med Genet A* 2010;152A(12):3101-3106.
3. Cristaldi A, Vigeveno F, Antoniazzi G et al. Hemimegalencephaly, hemihypertrophy and vascular lesions. *Eur J Pediatr* 1995;154(2):134-137.
4. Wroblewski I, Joannard A, Francois P, Baudain P, Beani JC, Beaudoin A. [Cutis marmorata telangiectatica congenita with body asymmetry]. *Pediatr* 1988;43(2):117-120.
5. Stephan MJ, Hall BD, Smith DW, Cohen MM, Jr. Macrocephaly in association with unusual cutaneous angiomas. *J Pediatr* 1975;87(3):353-359.
6. Barnicoat A, Salman M, Chitty L, Baraitser M. A distinctive overgrowth syndrome with polysyndactyly. *Clin Dysmorphol* 1996;5(4):339-346.
7. Clayton-Smith J, Kerr B, Brunner H et al. Macrocephaly with cutis marmorata, haemangioma and syndactyly--a distinctive overgrowth syndrome. *Clin Dysmorphol* 1997;6(4):291-302.
8. Moore CA, Toriello HV, Abuelo DN et al. Macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita: a distinct disorder with developmental delay and connective tissue abnormalities. *Am J Med Genet* 1997;70(1):67-73.
9. Toriello HV, Mulliken JB. Accurately renaming macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita (M-CMTC) as macrocephaly-capillary malformation (M-CM). *Am J Med Genet A* 2007;143A(24):3009.
10. Wright DR, Frieden IJ, Orlow SJ et al. The misnomer "macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita syndrome": report of 12 new cases and support for revising the name to macrocephaly-capillary malformations. *Arch Dermatol* 2009;145(3):287-293.
11. Garavelli L, Leask K, Zanacca C et al. MRI and neurological findings in macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita syndrome: report of ten cases and review of the literature. *Genet Couns* 2005;16(2):117-128.
12. 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(2):165-167.
13. Conway RL, Pressman BD, Dobyns WB et al. Neuroimaging findings in macrocephaly-capillary malformation: a longitudinal study of 17 patients. *Am J Med Genet A* 2007;143A(24):2981-3008.
14. 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(4):265-269.
15. Robertson SP, Gattas M, Rogers M, Ades LC. Macrocephaly--cutis marmorata telangiectatica congenita: report of five patients and a review of the literature. *Clin Dysmorphol* 2000;9(1):1-9.
16. Katugampola R, Moss C, Mills C. Macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita: A case report and review of salient features. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(4):697-702.
17. Gripp KW, Hopkins E, Vinkler C et al. Significant overlap and possible identity of macrocephaly capillary malformation and megalencephaly polymicrogyria-polydactyly hydrocephalus syndromes. *Am J Med Genet A* 2009;149A(5):868-876.
18. Nyberg RH, Uotila J, Kirkinen P, Rosendahl H. Macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita syndrome--prenatal signs in ultrasonography. *Prenat Diagn* 2005;25(2):129-132.
19. Yano S, Watanabe Y. Association of arrhythmia and sudden death in macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita syndrome. *Am J Med Genet* 2001;102(2):149-152.
20. Lapunzina P. Risk of tumorigenesis in overgrowth syndromes: a comprehensive review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005;137C(1):53-71.
21. Vogels A, Devriendt K, Legius E et al. The macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita syndrome. Long-term follow-up data in 4 children and adolescents. *Genet Couns* 1998;9(4):245-253.
22. Schwartz IV, Felix TM, Riegel M, Schuler-Faccini L. Atypical macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita with retinoblastoma. *Clin Dysmorphol* 2002;11(3):199-202.
23. Merks JH, Caron HN, Hennekam RC. High incidence of malformation syndromes in a series of 1,073 children with cancer. *Am J Med Genet A* 2005;134A(2):132-143.
24. Fukuzawa R, Reeve AE. Molecular pathology and epidemiology of nephrogenic rests and Wilms tumors. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29(9):589-594.

9 ANEXOS

- 9.1. **Información Mínima Necesaria Sobre un Paciente con Síndrome de Macrocefalia-Malformación Capilar**

- 9.2. **Hojas Informativas a Pacientes Síndrome de Macrocefalia-Malformación Capilar**

Macrocefalia-Malformación Capilar: Información Mínima Necesaria Sobre un Paciente

Datos del Paciente y Progenitores

Fecha de Nacimiento: _____	Sexo:	Mujer: _____	Varón: _____
Edad de la Madre (al nacimiento) _____	Consanguinidad:	Sí: _____	No: _____
Edad del Padre (al nacimiento) _____	Embarazo: _____		
Edad gestacional _____	Parto: _____		
Peso RN _____	Antecedentes de Cáncer: _____		
Talla RN _____	_____		
Perímetro Cefálico RN _____	_____		
Profesional e Institución Remitente: _____	_____		
_____	_____		
_____	_____		

Manifestaciones fenotípicas presentes en el paciente

Criterios Mayores	Criterios Menores
<input type="checkbox"/> Macrocefalia Perímetro cefálico: _____ cm _____ percentil	<input type="checkbox"/> Retraso del desarrollo
<input type="checkbox"/> Malformación Capilar: _____ _____	<input type="checkbox"/> Déficit intelectual
<input type="checkbox"/> Sobrecrecimiento / Asimetrías	<input type="checkbox"/> Cuello corto
<input type="checkbox"/> Generalizado	<input type="checkbox"/> Malformación capilar mediofacial:
Talla: _____ cm	<input type="checkbox"/> labios
_____ percentil	<input type="checkbox"/> philtrum
Talla: _____ cm	<input type="checkbox"/> glabella
_____ percentil	<input type="checkbox"/> Hipotonía
<input type="checkbox"/> Localizado: _____ _____ _____	<input type="checkbox"/> Sindactilia: _____
<input type="checkbox"/> Alteraciones de Neuroimagen: _____	<input type="checkbox"/> Polidactilia: _____
_____	<input type="checkbox"/> Frente amplia
_____	<input type="checkbox"/> Tejido conectivo: _____
_____	<input type="checkbox"/> Hidrocefalia
Otros: _____	

Estudios Complementarios

Neoplasias: _____

Otros: _____

MACROCEFALIA-MALFORMACIÓN CAPILAR

HOJA INFORMATIVA A PACIENTES

¿Qué es el Síndrome de Macrocefalia-Malformación Capilar (M-MC)?

El Síndrome de M-MC es un trastorno genético poco frecuente (menos de 5 casos por cada 10.000 nacidos). La primera descripción del síndrome se hizo en 1997 y fue denominado como Síndrome de “Macrocefalia-Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita” (M-CMTC). Actualmente está bastante claro que las alteraciones vasculares de la piel más características son las malformaciones capilares y no la cutis marmorata telangiectática, como se describió inicialmente. Sin embargo, hoy en día sigue siendo frecuente el uso de su primera denominación. Como el diagnóstico es descriptivo y se basaba en los hallazgos de la exploración clínica, a esta entidad se le designa como “Síndrome”. Éste es un término médico para referirse a un patrón de signos o de manifestaciones clínicas que tienen una misma causa común.

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas del Síndrome de M-MC?

Las personas con Síndrome de M-MC presentan una serie de manifestaciones clínicas, con una frecuencia y un grado de severidad variables. Es decir, no siempre presentan todas ellas:

- **Rasgos faciales:** Los pacientes presentan algunas características reconocibles para los médicos que han visto otros niños con Síndrome de M-MC, pero que no siempre llaman la atención entre otros niños. Algunos rasgos se hacen más sutiles con la edad. Son frecuentes la macrocefalia (=cabeza grande) y la frente prominente. También se puede encontrar niños con dolicocefalia (=cabeza ligeramente alargada hacia atrás), hipertelorismo (=ojos separados), fisuras palpebrales pequeñas (=ojos pequeños), ptosis palpebral (párpado superior ligeramente caído) y macroglosia (lengua grande).
- **Malformaciones Capilares:** Las malformaciones capilares son una de las principales características de la M-MC y suelen verse en el tronco y extremidades como coloraciones con un tono similar al vino oporto, con forma similar a las betas del mármol o como manchas más uniformes. Una mayoría de los niños muestra también malformación capilar (manchas irregulares) en la línea media facial: labios, filtrum (=columnela entre el labio superior y la nariz) y glabella (=sección del hueso frontal que está en el entrecejo). Las alteraciones capilares se pueden acentuar con el llanto o el calor y se distinguen de las de tipo infantil fisiológica por ser persistentes en el tiempo, si bien es cierto que suelen disminuir en los primeros dos años de vida.
- **Sobrecrecimiento y/o Asimetrías:** La M-MC es un síndrome de sobrecrecimiento en el que es característico encontrar macrosomía (=peso y talla elevados para la edad) y asimetría cráneo-facial y corporal, siendo frecuente en miembros inferiores y superiores.
- **Neurológico y Desarrollo:** Es frecuente un retraso entre leve y moderado en el desarrollo, hipotonía (=disminución del tono muscular) generalmente desde el nacimiento, hidrocefalia (=aumento de líquido en el cerebro) y convulsiones. En los estudios de neuro-imagen se encuentran frecuentemente diferentes alteraciones que justifican las manifestaciones mencionadas.
- **Extremidades:** También es frecuente la sindactilia cutánea (=unión de la piel entre los dedos) entre el 2º y 3º dedos del pie y el 3º y 4º dedos de la mano, polidactilia (=presencia de un dedo extra), espacio aumentado entre el 1º y 2º dedos del pie, macrodactilia (=dedos grandes) y pliegues profundos en la planta de los pies.
- **Tejido Conectivo:** Frecuentemente se puede ver aumento de la laxitud articular, piel elástica, engrosamiento del tejido subcutáneo, aneurismas venosos y hernia umbilical.
- **Otros:** Menos frecuentemente se puede ver polihidramnios (=aumento del líquido amniótico) durante el embarazo, malformación Arterio-venosa interna, anomalías de la pigmentación en piel, hipoglucemia, encías gruesas y malformaciones cardíacas. En el Síndrome de M-MC se han descrito 6 tumores malignos entre un total de 130 niños, por lo que tiene un riesgo estadístico teórico de presentar un tumor de 4-5% superior al de la población infantil en general.

Diagnóstico

Se basa en las características clínicas, utilizando unos criterios mayores y menores establecidos. Al no conocerse su causa genética no se puede hacer una confirmación con ningún tipo de análisis genético-molecular.

¿Cuál es la causa genética y el modo de herencia del Síndrome de Costello?

Como se ha mencionado, no se conoce la causa genética de la M-MC. Sin embargo, por sus características se puede definir como Enfermedad Rara (por tener una prevalencia en la población de menos de 5 afectados por cada 10.000 habitantes), de causa genética (por el tipo de alteraciones que presenta) y de presentación esporádica, ya que no se ha visto transmisión a los hijos o historia familiar de alteraciones asociadas al síndrome.

- **Riesgo para los padres:** El Síndrome de Costello se transmite de forma autosómica dominante, lo que quiere decir que existe. El Síndrome de Macrocefalia-Malformación Capilar se presenta de forma esporádica, lo que quiere decir que no hay un riesgo aumentado de recurrencia en posteriores embarazos.
- **Riesgo para hermanos del paciente:** No hay riesgo incrementado de recurrencia.
- **Riesgo para hijos del paciente:** Al ser una enfermedad rara recientemente reconocida y diagnosticada en la infancia, no se tiene constancia en la literatura científica de afectados por este síndrome que tengan hijos.
- **Otros miembros de la familia:** No tienen un riesgo incrementado.
- **Diagnóstico prenatal:** Las ecografías prenatales no permiten hacer el diagnóstico pero pueden detectar macrosomía (=feto grande), polihidramnios (=aumento del líquido amniótico) y macrocefalia (=cabeza grande). Sin embargo, estas alteraciones no son específicas. Es muy importante recalcar que estos métodos diagnósticos no permiten predecir el grado de afectación clínica ni la evolución del paciente.
- **Reproducción asistida:** Debido a su presentación de tipo esporádico, en el Síndrome de M-MC no se suelen demandar técnicas de reproducción asistida.

¿Qué seguimiento necesitan estos niños?

Un niño con Síndrome de M-MC necesita, por un lado, el seguimiento pediátrico habitual, prestando especialmente atención al desarrollo psicomotor y, por otro, el seguimiento del especialista correspondiente, dependiendo de la complicación asociada que presente. Se suele hacer también un seguimiento periódico en la consulta de Genética Clínica para tener la oportunidad de comentar con los padres distintos aspectos médicos y genéticos relacionados con este trastorno.

- **Prenatal:** Debido a las características clínicas de la M-MC, no se puede hacer un correcto diagnóstico prenatal. Ecográficamente se puede observar aumento de líquido amniótico, tamaño aumentado o asimetrías, cabeza grande y, en menor grado, frente prominente. Estos datos pueden llevar a sospechar M-MC u otro síndrome de sobrecrecimiento inespecífico y por lo tanto se alerta al equipo neonatal debido al riesgo durante el parto asociado al tamaño y al riesgo de hipoglucemia neonatal. Si bien es cierto que ésta última es más frecuente en otros síndromes de sobrecrecimiento.
- **Neonatos:** Puede presentarse parto pretérmino. Se observa tamaño grande y asimetría cráneo-facial y corporal, macrocefalia y frente prominente. Malformaciones capilares en tronco, extremidades y línea media facial (labios, filtrum y glabella). Sindactilia y/o polidactilia. Aunque poco frecuentes, pueden presentarse malformaciones cardíacas, por lo que se requiere una correcta evaluación cardiológica. La hipotonía y la mayoría de las alteraciones de neuro-imagen pueden verse ya en la etapa neonatal.
- **Lactantes:** La mayoría de las malformaciones capilares permanecen constantes durante este periodo, si bien es cierto que en algunos pacientes se puede empezar a ver un ligero decaimiento de la intensidad en la coloración. La macrocefalia puede ir en aumento y estar asociada a anomalías cerebrales estructurales, sin que necesariamente exista una correlación entre el aumento de la macrocefalia y la severidad de las alteraciones neurológicas. Se requiere una evaluación de neuro-imagen.
- **Infancia:** Durante los primeros años de vida, las malformaciones capilares pueden evolucionar hacia un patrón más fino con una coloración menos intensa. En algunas zonas este desvanecimiento de las malformaciones capilares pueden hacerlas casi imperceptibles. Para evaluar la aparición de alteraciones neurológicas se sugiere una RMI en el momento del diagnóstico, seguida de estudios de seguimiento cada 6 meses hasta los 2 años y posteriormente a los 3 años, edad a la que se espera que el cuadro clínico permanezca estable. El retraso en el desarrollo y las dificultades en el lenguaje no suelen ser severos y pueden beneficiarse de terapia específica. Debido a la asimetría en miembros inferiores se debe evaluar un posible tratamiento ortopédico. Debido al riesgo incrementado de desarrollar neoplasias se recomiendan ecografías abdominales cada 6 meses hasta los 4 años y anual hasta los 7 años.
- **Adolescentes y Adultos:** Aunque no hay datos suficientes sobre la adolescencia y/o vida adulta de estos pacientes, se puede asumir como poco frecuente que se presenten nuevas alteraciones a estas edades. La evaluación y seguimiento debe centrarse en las alteraciones ya presentes en el paciente.

