

- Ninguna evidencia de melanoma cutáneo, excepto en aquellos pacientes en los que las lesiones meníngeas sean histológicamente benignas.
- Ninguna evidencia de melanoma meníngeo, salvo en los pacientes en los que las lesiones cutáneas sean histológicamente benignas. Los casos con lesiones histológicas confirmadas del SNC son considerados definitivos¹⁻³.

En nuestro hospital, que tiene 10 años de existencia es la primera vez que se documenta un paciente con melanosis neurocutánea; la incidencia publicada es de 1 por cada 20.000–50.000 nacidos vivos³ Aunque se describe como autosómica dominante, nuestra paciente no tiene antecedentes de melanosis en la familia¹.

La melanosis se describe con superficie lisa, rugosa, verrugosa, cerebriforme o lobular⁴; en nuestra paciente tenía superficie rugosa en el nevo gigante y en los nevos pequeños. Se describe que el nevo gigante va haciéndose más grueso, arrugado, piloso y menos pigmentado⁴, lo cual no se ha observado en esta paciente.

La melanosis neurocutánea se asocia a nevos pigmentados múltiples o de gran tamaño que suelen localizarse en la convexidad y base del encéfalo, en el puente o el bulbo³ pero en nuestra paciente se presentaron lesiones múltiples en regiones parietales y temporales mediales.

Un estudio de 39 pacientes con melanosis neurocutánea mostró que el 66% de los pacientes tenían lesiones pigmentadas gigantes y de ellas el 64% eran en forma de «trusa de baño», tal como lo presenta nuestra paciente; otro 32% son en forma de «caperuza» y 4% en la cara anterior del tronco⁵.

La paciente del caso presentó crisis convulsivas disautonómicas que están descritas así como la ataxia, déficits neurológicos focales y retraso mental⁶. Su desarrollo neurológico se ha visto afectado especialmente en el área de lenguaje y en la literatura se describe que puede haber también psicosis crónica, afasia de expresión, disartria y déficit de atención⁷.

Para un diagnóstico adecuado se requiere resonancia magnética para detectar, como en esta paciente, las alteraciones compatibles con melanosis del SNC. El electroencefalograma muestra anomalías locales en región temporal y occipital tal como está descrito en la literatura. Cuando se hace citología de líquido cefalorraquídeo se pueden encontrar los gránulos de melanina con tinción de Mason-Fontana^{8,10}.

Se descartaron malformaciones asociadas descritas como Chiari I, hipoplasia cerebelosa, quistes aracnoideos, anomalías

renales, divertículo de Meckel, rhabdomyosarcoma, transposición de grandes arterias y malformación de Dandy-Walker⁹.

Se describen dos tipos de evolución de largo plazo: pacientes con hidrocefalia e hipertensión intracraneal tienen mal pronóstico y alta mortalidad antes de los 10 años. Los pacientes sin hipertensión intracraneal tienen una esperanza de vida superior a los 20 años¹⁰.

Bibliografía

1. Kadonaga JN, Frieden IJ. Neurocutaneous melanosis: definition and reviews of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:747–55.
2. Mateos González ME, Nieto del Rincón N, Torres Valdivieso MJ, López Laso E, López Pérez J, Simon de las Heras R, et al. Melanosis Neurocutánea. *An Esp Pediatr.* 2000;52:573–6.
3. Kopf AW, Bart RS, Hennessey P. Congenital nevocytic and malignant melanomas. *J Am Acad Dermatol.* 1979;1:123–30.
4. Reed WB, Becker SW, Becker Jr SW, Nickel WR. Giant pigmented nevi, melanoma and leptomeningeal melanocytosis: a clinical and histopathological study. *Arch Dermatol.* 1965;91:100–19.
5. Tincopa Wong O, Muro Castro M. Nevo Melanocítico congénito gigante. Hipertensión endocraneana y somnolencia. *Dermatol. peru.* 2003;13:234–43.
6. Noronha L, Sampaio GA, Netto MR, Reis-Filho JS, Faoro LN, Raskin S, et al. Neurocutaneous melanosis. *J Pediatr (Rio J).* 1999;75:277–80.
7. Martínez Granero MA, Pascual Castroviejo I, Roche Herrero MC. Neurocutaneous melanosis and congenital melanocytic nevi: report of 6 cases. *Neurologia.* 1997;12:287–92.
8. Slaughter JC, Hardman JM, Kemple LG, Earle KM. Neurocutaneous melanosis and leptomeningeal melanomatosis in children. *Arch Pathol.* 1969;88:298–304.
9. Marghoob AA, Orlov SJ, Kopf AW. Syndrome associated with melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29:373–88.
10. Vernet A. Melanosis neurocutánea. *Rev Neurol.* 1996;24:1068–1071.

E. Salgado Ruiz*, C.E. López Lizano, P.J. Cullen Benítez y S. Díaz Madero

Servicio de Pediatría, Hospital Ángeles de las Lomas, Huixquilucan, México

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: euge_salgado@hotmail.com

(E. Salgado Ruiz).

doi:10.1016/j.anpedi.2009.05.024

Síndrome de Ehlers-Danlos tipo I: importancia del diagnóstico genético

Ehlers-Danlos syndrome type I: importance of genetic diagnosis

El diagnóstico genético molecular permite la confirmación de numerosas enfermedades que anteriormente solo tenían

un diagnóstico clínico. Por ello, es importante la configuración por el profesional médico de una base de datos, que salvaguardando la intimidad y cumpliendo la legislación vigente, permita la búsqueda de antiguos pacientes a los que ofrecer las posibilidades del diagnóstico genético molecular cuando el momento de ser diagnosticados clínicamente no había sido descubierta aún su base genética. El estudio molecular no solo permite la confirmación diagnóstica sino también el adecuado consejo genético, establecer el pronóstico e incluso realizar un eventual



Figura 1 Hiperextensibilidad cutánea.



Figura 2 Cicatrices atróficas papiráceas.

diagnóstico prenatal. A propósito de ello, referimos el caso ya publicado en 1990¹ de una paciente con síndrome de Ehlers-Danlos tipo I en la que se halla la mutación responsable 19 años después.

En el momento de la primera consulta, la paciente de 13 años presentaba cicatrices distróficas con aspecto de «papel de fumar» en frente, codos, rodillas y piernas (en relación con traumatismos banales típicos de la infancia), hiperextensibilidad cutánea e hipermovilidad articular (figs. 1 y 2), manifestadas desde la etapa de lactante. Sus padres, no consanguíneos, eran sanos al igual que su hermano menor. No se evidenciaron alteraciones oculares, dentales ni cardiológicas. En los estudios complementarios básicos se encontró como único hallazgo osteoporosis en tibias y peronés con metabolismo calcio/fósforo y vitamina D normales. La biopsia cutánea no mostró alteraciones relevantes.

Ante la posibilidad de realizar estudios moleculares para el Síndrome de Ehlers-Danlos se contacta nuevamente con la paciente para ofrecerle el diagnóstico genético molecular y una eventual corrección de las lesiones dérmicas. En la actualidad (32 años) no presenta alteraciones funcionales sino las meramente estéticas derivadas de las cicatrices en codos y piernas. El estudio genético molecular detecta en heterocigosis la mutación «de novo» IVS19-1G>A en el gen *COL5A1* que confirma el diagnóstico clínicamente establecido de síndrome de Ehlers-Danlos tipo clásico.

Esta colagenopatía comprende un grupo de alteraciones del tejido conectivo con distinta expresividad clínica^{2,3}.

Anteriormente se describían 8 subtipos⁴, pero en la actualidad se distinguen 6 tipos claramente definidos⁵: clásico (I y II), hiper móvil (III), vascular (IV), cifoescoliosis (VI), artrocalasia (VII) y dermatosparaxis (VII). Sus principales características son: hiperextensibilidad y fragilidad cutáneas, laxitud articular y facilidad para las equimosis. Cada subtipo presenta características fenotípicas específicas puesto que se relacionan con distintos genes que condicionan una alteración en diversas proteínas relacionadas con la estructura del colágeno (tabla 1)^{2,3,6,7}.

El tipo I o gravis es la forma clásica severa de la enfermedad y se hereda con patrón autosómico dominante encontrándose el defecto genético en los genes que codifican para las cadenas pro- α -1 (V) y pro- α -2 (V) del colágeno tipo V (loci *COL5A1* y *COL5A2*)⁸.

Bibliografía

1. Alonso Villa MJ, Ramón Pérez A, Benavides Benavides A, Hernández Acero I, Plasencia Amela A, Soler Sánchez T, et al. Síndrome de Ehlers-Danlos: a propósito de tres casos. *An Esp Pediatr.* 1990;32:339-43.
2. Lawrence EJ. The clinical presentation of Ehlers-Danlos syndrome. *Adv Neonatal Care.* 2005;5:301-14.
3. Yeowell HN, Pinnell SR. The Ehlers-Danlos syndromes. *Semin Dermatol.* 1993;12:229-40.
4. Beighton P, De Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R, et al. International Nosology of Heritable Disorders

Tabla 1 Síndrome de Ehlers-Danlos: clasificación, clínica, herencia, defecto bioquímico y genética

Tipo (Villefranche)	Antigua clasificación	Criterios diagnósticos mayores	Herencia	Alteración bioquímica	Gen y loci
Clásico	I (Gravis) II (Mitis)	<ul style="list-style-type: none"> ● Hiperextensibilidad cutánea ● Cicatrices atróficas y amplias ● Hiperlaxitud articular 	AD	Cadenas pro- α -1 y pro- α -2 de colágeno tipo V	COL5A1(9q34) COL5A2(2q14)
Hipermovilidad	III (Hipermovilidad benigna)	<ul style="list-style-type: none"> ● Hiperlaxitud articular generalizada con luxaciones y dolor crónico ● Piel hiperextensible y suave 	AD	Cadena pro- α -1 de colágeno tipo III Tenascina XB	COL3A1(2q31) TNXB(6p21)
Vascular	IV (Arterial-equimótico)	<ul style="list-style-type: none"> ● Fragilidad y/o roturas arteriales/intestinales/uterinas ● Equimosis extensas ● Piel transparente y fina ● Apariencia facial característica (lipodistrofia cutánea) 	AD	Cadena pro- α -1 de colágeno tipo III	COL3A1(2q31)
Cifoescoliosis	VI (Ocular-escoliosis)	<ul style="list-style-type: none"> ● Escoliosis progresiva e hipotonía neonatal ● Hiperlaxitud articular ● Fragilidad esclerótica y rotura del globo ocular 	AR	Lisilhidroxilasa	PLOD1(1p36)
Artrocalasia	VIII y VIIB (Artrocalasia congénita múltiple)	<ul style="list-style-type: none"> ● Severa hiperlaxitud articular con luxaciones recurrentes ● Luxación congénita bilateral de caderas 	AD	Cadenas pro- α -1 y pro- α -2 de colágeno tipo I	COL1A1(17q21) COL1A2(7q21)
Dermatoparaxis	VIIC (Dermatoparaxis humana)	<ul style="list-style-type: none"> ● Fragilidad severa de la piel ● Piel excesiva y redundante 	AD	Peptidasa de procolágeno	ADAMTS2 (5q23)
Otras formas	V (Ligada a X)		XR	Lisiloxidasa	?
	VIII (Periodontal)		AD	?	(12p13)
	X (Déficit en fibronectina)		?		

- of Connective Tissue, Berlin, 1986. Am J Med Genet. 1988;29: 581–594.
- Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). Am J Med Genet. 1998;77:31–7.
 - Byers PH. Ehlers-Danlos syndrome: recent advances and current understanding of the clinical and genetic heterogeneity. J Invest Dermatol. 1994;103:475–525.
 - Germain D. Les syndromes d'Ehlers-Danlos. Aspects cliniques, genetiques et moleculaires. Ann Dermatol Venereol. 1995;122: 187–204.
 - Malfait F, De PA. Molecular genetics in classic Ehlers-Danlos syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2005;139: 17–23.

C. Lobete Prieto^{a,*}, I. Llano Rivas^a,
J. Fernández Toral^a y P. Madero Barrajón^b

^aUnidad de Genética, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

^bCentro de Análisis Genéticos, Zaragoza, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carloslobete@hotmail.com
(C. Lobete Prieto).