

ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



CASO CLÍNICO

Síndrome malformaciones capilares-malformaciones arteriovenosas: presentación de 2 casos, claves diagnósticas y manejo

A. Català^{a,*}, E. Roé^a, M. Vikkula^b y E. Baselga^a

^a Servicio de Dermatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^b Laboratorio de Genética Molecular, Instituto Christian de Duve de Patología Celular, Clínica Universitaria de Saint-Luc, Bruselas, Bélgica

PALABRAS CLAVE

Malformación;
Capilar;
Arteriovenosa;
Fístula;
RASA1;
RASp21;
p120RasGAP

KEYWORDS

Malformation;
Capillary;
Arteriovenous;
Fistula;
RASA1;
RASp21;
p120RasGAP

Resumen El síndrome malformaciones capilares-malformaciones arteriovenosas es un tipo de malformación vascular poco frecuente que se describió en 2003. Se hereda de forma autosómica dominante, y se ha objetivado que está causado por mutaciones heterocigotas en el gen RASA1, que codifica la proteína RASp21. Dicho síndrome se caracteriza por malformaciones capilares pequeñas y múltiples que se asocian con malformaciones arteriovenosas o fístulas arteriovenosas, tanto en los individuos afectados como en sus familias. Describimos aquí 2 nuevos casos familiares de este síndrome que hemos diagnosticado y estudiado en nuestro centro, tanto desde el punto de vista clínico como genético.

© 2011 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation Syndrome: A Report of 2 Cases, Diagnostic Criteria, and Management

Abstract Capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome is a rare type of vascular malformation first described in 2003. It is an autosomal dominant inherited disorder that has been reported in association with heterozygous mutations in the RASA1 gene, which encodes the protein RASp21. The clinical picture is characterized by multiple small capillary malformations which are associated with either arteriovenous malformations or arteriovenous fistulas in both the affected individual and other members of their family. We describe 2 new familial cases of this syndrome that were clinically and genetically diagnosed and studied in our hospital.

© 2011 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

El síndrome de malformaciones capilares-malformaciones arteriovenosas es un cuadro de herencia autosómica dominante que se describió en 2003. Está causado por mutaciones

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: acatala@santpau.cat (A. Català).

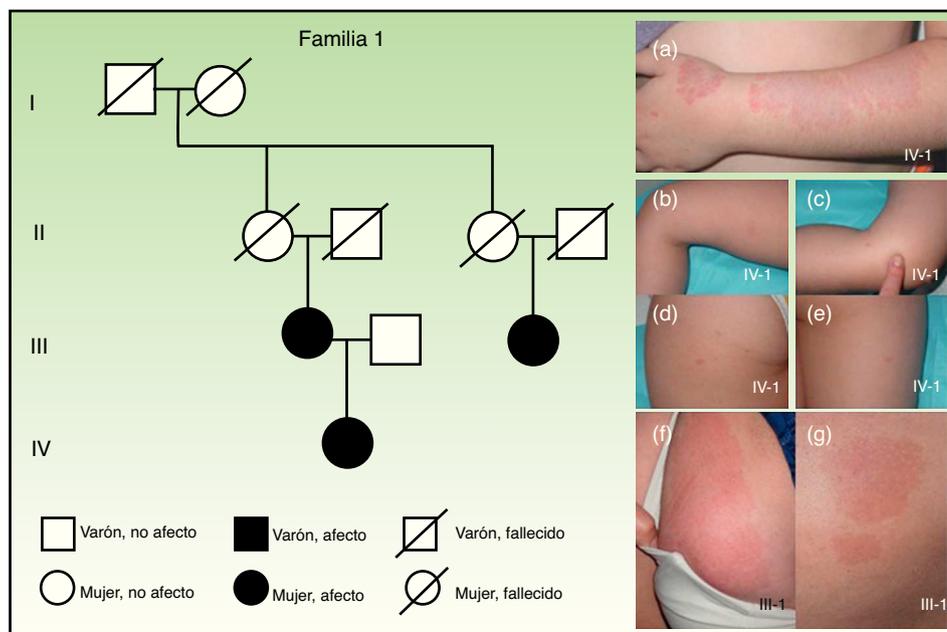


Figura 1 Características clínicas de la familia 1. (a). Paciente de 4 años con malformación arteriovenosa en la extremidad superior izquierda. (b-e). A la exploración se observaban múltiples malformaciones capilares atípicas localizadas en las extremidades superiores e inferiores. La madre de la paciente presentaba malformaciones capilares de gran tamaño en la mama derecha (f), en el muslo derecho y la nalga (g).

heterocigotas que inactivan el gen *RASA1*, que transcribe la proteína p120Gap¹. La característica principal de este síndrome es la presencia de malformaciones capilares atípicas y multifocales que se asocian con malformaciones vasculares de alto flujo, tanto en las personas afectadas como en sus familiares².

Casos clínicos

Caso 1

Se trata de una paciente de 4 años remitida para tratamiento de una lesión vascular en la extremidad superior izquierda. Presentaba una mácula rosada de 17×8 cm con bordes geográficos y telangiectasias en su superficie, que ocupaba el área dorsolateral del antebrazo izquierdo. La lesión estaba caliente al tacto y era pulsátil. La paciente refería que le causaba dolor y parestesias (fig. 1a). La resonancia magnética y la arteriografía del antebrazo izquierdo confirmaron la impresión clínica de una malformación arteriovenosa en el antebrazo izquierdo. Al explorar a la paciente observamos además múltiples malformaciones capilares de tamaño inferior (de 1 a 1,5 cm) distribuidas aleatoriamente y con un halo blanquecino perilesional (figs. 1b-e). Entre los antecedentes familiares destacaba que su madre presentaba una malformación capilar de 20×5 cm en la mama derecha, y otra de $10 \times 4,5$ cm en la nalga (figs. 1 f y g) y una prima de la madre tenía una malformación arteriovenosa intracraneal. Se realizó una resonancia magnética cerebral a la paciente, que fue normal.

Caso 2

Se trataba de una paciente de 18 meses que presentaba una malformación capilar de $4 \times 1,5$ cm en la mejilla derecha

y el dorso nasal (fig. 2a). A la exploración física se observaban otras 3 malformaciones capilares más pequeñas (de entre 1 y 1,5 cm) con halo blanquecino perilesional en el resto de la piel (fig. 2b). Entre los antecedentes familiares destacaba que su hermana mayor presentaba también varias malformaciones capilares de entre 0,5 y 1,5 cm, y con un halo blanquecino perilesional en la nariz, la extremidad superior y la extremidad inferior (figs. 2c y d); el primo paterno de la paciente tenía malformaciones capilares de 7×4 cm en el muslo izquierdo y de 13×5 cm en el antebrazo derecho (figs. 2e y f) y su padre tenía una malformación arteriovenosa en la extremidad inferior derecha (fig. 2g), la abuela paterna también presentaba una malformación arteriovenosa en el antebrazo derecho y el primo paterno de la paciente tenía malformaciones capilares de 7×4 cm en el muslo izquierdo y de 13×5 cm en el antebrazo derecho (figs. 2e y f). Con la sospecha diagnóstica de síndrome de malformaciones capilares familiares asociadas a malformación arteriovenosa realizamos una resonancia magnética cerebral y una angiografía magnética, que evidenció la presencia de una fístula arteriovenosa en el territorio de la arteria cerebral media. Por tratarse de una lesión de riesgo elevado de sangrado, y a pesar de que la paciente estaba asintomática, se decidió realizar la embolización selectiva de la lesión. La paciente sigue asintomática después de más de 4 años de seguimiento.

Estudio genético

En ambos casos se extrajo sangre de todos los miembros afectados de la familia y se enviaron las muestras al Laboratorio de Genética Molecular Humana, Instituto Christian de Duve de Patología Celular de la Universidad de Lovaina, Bruselas, Bélgica (Prof. Miikka Vakkula y Dr. Nicole Revencu) para

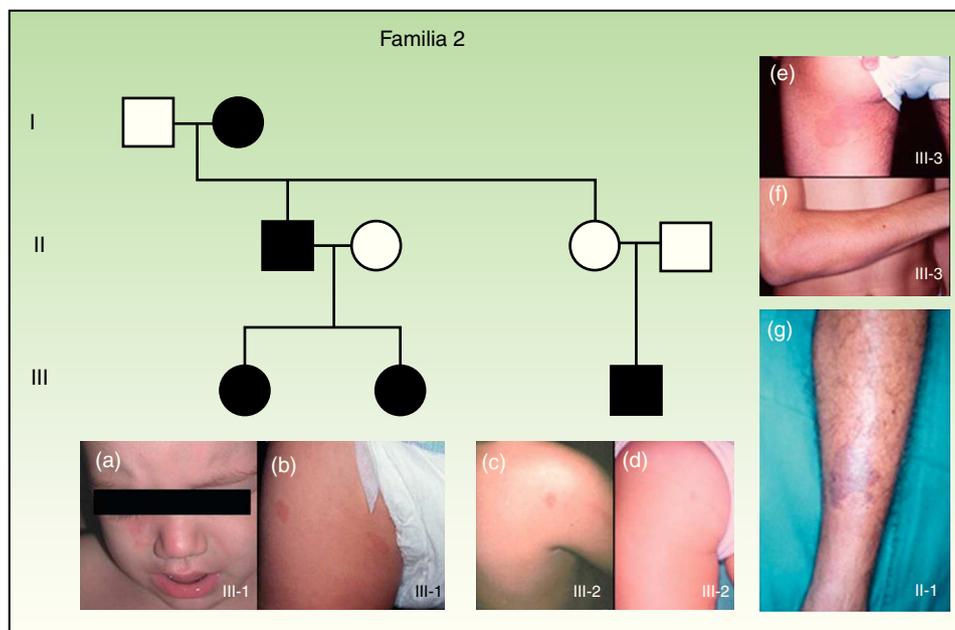


Figura 2 Características clínicas de la familia 2. Paciente de 18 meses con malformación capilar en la mejilla derecha (a), además presentaba otras malformaciones capilares más pequeñas de distribución aleatoria (b). Su hermana mayor presentaba varias malformaciones capilares pequeñas y poco aparentes (c y d). El primo de la paciente presentaba varias malformaciones capilares de gran tamaño (e y f) y el padre de la niña tenía una malformación arteriovenosa en la extremidad inferior derecha (g).

el estudio genético. Se detectó la presencia de mutaciones en el gen *RASA 1* en todos ellos.

Discusión

Las malformaciones capilares, o manchas en vino de Oporto, son las malformaciones vasculares más frecuentes, llegando a observarse en el 0,3% de los neonatos³. Son lesiones vasculares de bajo flujo, que se presentan como máculas de color rosa pálido o eritematoso o violáceo. Suelen ser unilaterales y afectar a la cara, aunque pueden presentarse en cualquier parte del cuerpo. A diferencia de otras lesiones maculares que aparecen en la cara («mancha salmón», «beso del ángel» o *nevus flammeus neonatorum*) y que se desdibujan con el tiempo, las malformaciones capilares tienden a oscurecerse a lo largo de los años.

La mayoría de las malformaciones capilares ocurren esporádicamente, y se presentan como lesiones solitarias. Sin embargo, desde que Shelley y Livingood en 1949⁴ describieron algunos casos de malformaciones capilares familiares múltiples, han aparecido numerosas publicaciones sugiriendo una herencia autosómica dominante con expresión variable en este tipo de malformaciones capilares⁵. Siguiendo estas observaciones, en el año 2003 se describió el síndrome malformaciones capilares-malformaciones arteriovenosas como resultado de una mutación heterocigota en el cromosoma 5q13.3^{1,2}, y más concretamente en el gen *RASA1*^{6,7}. Dicho gen codifica una proteína denominada p120Gap que participa como inhibidor de la vía RAS, que está implicada en el crecimiento, diferenciación y proliferación celular^{8,9}. El signo principal de este síndrome son las malformaciones capilares atípicas, presentes en el 100% de las familias con esta mutación¹⁰⁻¹². Las

malformaciones capilares de este síndrome tienen características propias, como es el color eritemato-parduzco, su multifocalidad, la distribución al azar, la presencia de un halo blanquecino alrededor o el aumento de la temperatura local. Pueden estar presentes al nacer, aunque generalmente aparecen durante la primera infancia. El tamaño es variable, de 1 cm hasta más de 15 cm. Las malformaciones capilares atípicas son un indicador de una mayor susceptibilidad para presentar anomalías vasculares de alto flujo (malformaciones arteriovenosas o fístulas arteriovenosas), ya que se ha encontrado al menos una malformación vascular de alto flujo en uno de los miembros de cada familia estudiada con esta mutación¹⁰⁻¹². Las malformaciones de alto flujo que se han asociado a este síndrome pueden afectar la piel, el músculo, el hueso, la región intracraneal o la región vertebral¹³. Uno de los estudios reveló que hasta el 18% de los pacientes con la mutación del gen *RAS1* presentan una malformación o fístula arteriovenosa asociada, bien sea intracraneal (7,1%) o extracraneal (11,4%)¹⁰. Es posible también que algunos casos descritos de síndrome de Cobb (asociación de una malformación arteriovenosa vertebral medular a una malformación capilar que sigue el mismo dermatomo) correspondan asimismo a este síndrome¹⁴.

Así pues, el reconocimiento de las malformaciones capilares multifocales que presentan estos pacientes es lo que permite sospechar el diagnóstico e investigar la existencia de malformaciones arteriovenosas internas antes de que causen síntomas. Ello es de suma importancia en el caso de lesiones vasculares cerebrales o espinales de alto flujo, puesto que su primera manifestación podría ser una hemorragia de graves consecuencias^{13,14}. De hecho, recientemente se ha publicado que en el 43% de los niños que habían presentado una hemorragia intracraneal secundaria a una malformación arteriovenosa, ellos y/o sus

familiares de primer grado presentaba malformaciones capilares atípicas¹⁵. En nuestro segundo caso pudimos detectar una fístula arteriovenosa en el territorio de la arteria cerebral media, cuya primera manifestación había podido ser el sangrado espontáneo.

Sin embargo, en un porcentaje no despreciable de los casos (21%) estudiados por Vikkula con malformaciones capilares multifocales, asociadas o no a malformaciones arteriovenosas de alto flujo, no se ha podido detectar la mutación en el gen RASA1¹⁰. No obstante, la mayoría de estos casos estudiados fueron esporádicos (10/12) y solamente se estudiaron 2 familias (2/12). Los pacientes con malformaciones capilares multifocales, negativos para esta mutación, probablemente presenten una mutación aún desconocida en el gen RASA1, ya que también se ha descrito un incremento del riesgo de presentar malformaciones arteriovenosas de alto flujo en los pacientes o en sus familiares (hasta en un 25% de los casos). Por tanto, se recomienda realizar el cribado de lesiones de alto flujo en estos pacientes y en sus familiares. El estudio genético, aunque debería realizarse si es posible, ya que puede ayudar a establecer una correlación genotípica y fenotípica, no sería indispensable puesto que, independientemente del resultado, está justificado realizar un cribado de malformaciones arteriovenosas asociadas.

En conclusión, los datos de estos estudios sugieren que ante la presencia de un paciente con malformaciones capilares atípicas deberíamos realizar una historia clínica exhaustiva y una exploración física completa del paciente y de sus familiares, buscando posibles malformaciones capilares atípicas, así como lesiones vasculares de alto flujo que sugieran un patrón de herencia autosómica dominante. En el caso de que encontremos este fenotipo de malformaciones capilares-malformaciones arteriovenosas se recomienda la realización de estudios de resonancia magnética, con secuencias angiográficas como método de cribado de lesiones vasculares de alto flujo intracraneales y vertebrales subclínicas a todos los pacientes con malformaciones capilares atípicas y sus familiares. Esto puede llegar a prevenir hemorragias cerebrales y espinales que podrían tener unas consecuencias fatales para estas familias. A los pacientes descritos en este artículo no se les realizó una resonancia magnética cerebroespinal porque el artículo que describió la asociación de malformaciones capilares múltiples y malformaciones arteriovenosas espinales data del año 2010, varios años después de que nuestros pacientes fuesen visitados en la consulta.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración de los pacientes y sus familiares. Asimismo, queríamos agradecer la ayuda del

profesor Vikkula por prestarse a realizar el estudio genético de las familias afectas, que permitió detectar la mutación en el gen RASA1.

Bibliografía

1. Eerola I, Boon LM, Mulliken JB, Burrows PE, Domp Martin A, Watanabe S, et al. Capillary malformations-arteriovenous malformation: a new clinical and genetic disorder caused by RASA1 mutations. *Am J Hum Genet.* 2003;73:1240-9.
2. Boon LM, Mulliken JB, Vikkula M. RASA1: variable phenotype with capillary and arteriovenous malformations. *Curr Opin Genet Dev.* 2005;15:265-9.
3. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg.* 1982;69:412-22.
4. Shelley WB, Livingood CS. Familial multiple nevi flammei. *Arch Dermatol Syph.* 1949;59:343-5.
5. Breugem CC, Van der Horst CMAM, Hennekam RCM. Progress toward understanding vascular malformations. *Plast Reconstr Surg.* 2001;107:1509-23.
6. Eerola I, Boon LM, Watanabe S, Grynberg H, Mulliken JB, Vikkula M. Locus for susceptibility for familial capillary malformation («port-wine stain») maps to 5q. *Eur J Hum Genet.* 2002;6:375-80.
7. Breugem CC, Alders M, Salieb-Beugelaar GB, Mannens MM, Van der Horst CM, Hennekam RC. A locus for hereditary capillary malformations mapped on chromosome 5q. *Hum Genet.* 2002;110:343-7.
8. Tidyman WE, Rauen KA. The RASopathies: development syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. *Curr Opin Genet Dev.* 2009;19:230-6.
9. Hernández Martín A, Torrelo A. Rasopatías: trastornos del desarrollo con predisposición al cáncer y manifestaciones cutáneas. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:402-16.
10. Revencu N, Boon LM, Mulliken JB, Enjolras O, Cordisco MR, Burrows PE, et al. 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.
11. 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.
12. Hershkovitz D, Bergman R, Sprecher E. A novel mutation in RASA1 causes capillary malformation and limb enlargement. *Arch Dermatol Res.* 2008;300:385-8.
13. Garzon MC, Huang JT, Enjolras O, Frieden IJ. Vascular malformations: Part I. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:353-70.
14. Thiex R, Mulliken JB, Revencu N, Boon LM, Burrows PE, Cordisco M, et al. A novel association between RASA1 mutations and spinal arteriovenous anomalies. *Am J Neuroradiol.* 2010;31:775-9.
15. Chee D, Phillips R, Maixner W, Southwell BR, Huston JM. The potential of capillary birthmarks as significant marker for capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome in children who had nontraumatic cerebral hemorrhage. *J Pediatr Surg.* 2010;45:2419-22.