

sitoria de molestias locales, herpes simple perioral, cierto grado de hipoestesia y paresia de masetero han sido la regla tras el procedimiento. Hubo un caso de meningitis. Conclusiones. Nuestros resultados iniciales sugieren que la técnica de Mullan es sencilla, barata y efectiva, con escasa morbilidad y nula mortalidad [REV NEUROL 1998; 27: 477-84].

Palabras clave. Microcompresión percutánea. Neuralgia del trigémino. Técnica de Mullan.

transitório de sintomatologia desagradável local, Herpes simplex peri-oral, certo grau de hipoestesia e parésia do masséter foi a regra após a terapêutica cirúrgica. Registou-se um caso de meningite. Conclusões. Os nossos resultados iniciais sugerem que a técnica de Mullan é simples, de baixo custo e eficaz, com escassa morbilidade e mortalidade nula [REV NEUROL 1998; 27: 477-84].

Palavras chave. Microcompressão percutânea. Neuralgia do trigémino. Técnica de Mullan.

Cavernomatosis cerebral familiar asociada a angiomas cutáneos

J.M. García-Moreno, M.A. Gamero, M. Lucas^a, B. García-Bravo^b,
L. Rodríguez^c, G. Izquierdo

FAMILIAL CEREBRAL CAVERNOMATOSIS ASSOCIATED WITH CUTANEOUS ANGIOMAS

Summary. Objective, patients and method. We present a genealogical study of a person with familial cerebral cavernomatosis (CCF) discovered following study of a man who presented with status epilepticus at the age of 35 years. This had also affected another three members of the family consisting of a total of 43 persons, studied over six generations. Results. In the family members studied we did not find cavernomas at other sites but there were dermatological lesions whose relation to cerebral cavernomas (CC) is discussed. CCs are the second commonest type of cerebral vascular malformations. Their major clinical features are epilepsy and cerebral haemorrhage. There are two forms of CC: a sporadic form with single lesions and a familial form with multiple lesions. Although the condition has been recognized since 1854, very little is known about it. Recently a gene causing the familial form has been found on chromosome 7. Conclusions. We discuss the clinical findings in this family with relation to descriptions in the literature. We emphasize the importance of MR in diagnosis of the condition and for detection of asymptomatic carriers. We consider a possible relationship between these findings and genes which have been mapped, and in view of recent genetic data, the hypothesis of a possible Spanish ancestor with the condition [REV NEUROL 1998; 27: 484-90].

Key words. Café au lait spots. Cutaneous angiomas. Familial cerebral cavernomatosis. Gradient echo. Founder effect. Spanish ancestor.

INTRODUCCIÓN

Los cuatro tipos de malformaciones vasculares cerebrales descritas son, por orden de frecuencia, malformaciones arteriovenosas (MAV), angiomas cavernosos o cavernomas, angiomas venosos y telangiectasias [1-3].

Los CC son cavidades sanguíneas yuxtapuestas de tamaño variable cuyas paredes constituidas por un endotelio de tejido conjuntivo sin fibras elásticas ni musculares, y entre las cuales no existe tejido nervioso interpuesto. Su prevalencia varía entre el 0,5 y el 0,9% según series autópsicas. Tienen un tamaño medio de 2-3 cm, aunque pueden ser incluso menores de 3 mm y, por ello, pasar desapercibidas [3-6]. Aunque se han descrito cavernomas en localizaciones extracerebrales y existe alguna comunicación sobre la asociación de CC y sistémicos, se discute sobre la causalidad o casualidad de dichas asociaciones [5].

Clínicamente las dos manifestaciones más frecuentes son la epi-

lepsia y la hemorragia cerebral, pero se han descrito muchas otras. Se considera que pueden existir dos formas de CC: una esporádica, caracterizada por lesiones aisladas, y otra familiar con lesiones múltiples y cuyo modo de transmisión es autosómico dominante. El gen de esta forma familiar fue localizado en 1995 en el cromosoma 7 y actualmente está limitado en un intervalo de posicionamiento de 4cM [7], pero aún no ha sido identificado. No obstante, ya se ha planteado la heterogeneidad genética de esta afección [7,8].

El primer caso de CC descrito se atribuye a Luschka en 1854 [9] y la primera familia aportada a la literatura fue la estudiada por Kufs en 1928 [10]. A pesar de ello, es muy poco lo que se conoce acerca de la epidemiología, clínica, fisiopatología, patogenia e historia natural de esta enfermedad tanto en su forma familiar (CCF) como esporádica. Este desconocimiento se debe en parte a que un gran número de casos han pasado posiblemente desapercibidos ya que ni la angiografía ni la TC se muestran como métodos idóneos para detectar este tipo de malformación, que hasta hace muy poco se había incluido bajo el epígrafe de malformaciones vasculares ocultas o crípticas [11]. Desde hace unos 10 años asistimos a un aumento de su frecuencia gracias a la aparición de la RM, la prueba de neuroimagen más potente para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad.

No conocemos ninguna revisión donde se haya recogido el número exacto de casos de CCF: para Acilona (1981) [12] existirían 5 casos familiares, para Rigamonti (1987) [13] sólo habrían sido comunicados 7 casos y para Dellemijm (1993) [14] serían 32 los casos reconocidos. Es posible que en estos momentos el número total de familias descritas esté cercano a la cincuenta. Un elevado porcentaje de las familias estudiadas tienen un origen hispanoamericano y en nuestro país habrían sido comunicadas al menos cinco familias [12,15-18].

Recibido: 04.06.98. Recibido en versión revisada: 26.06.98. Aceptado: 26.06.98.

Servicio de Neurología. ^a Servicio de Biología Molecular. ^b Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla, España. ^c General Practitioner. Forum Medical Center. Fairfield, Australia.

Correspondencia: Dr. José Manuel García-Moreno. Vascongadas, 9, 1.º A. E-41002 Sevilla. Fax. +34 95490 2484. E-mail: sinue@arrakis.es

Parte de este artículo fue presentado en la XIX Reunión Anual de la Sociedad Andaluza de Neurología y de la Liga Andaluza de la Lucha contra la Epilepsia, celebrada en Córdoba los días 15 y 16 de noviembre de 1996, bajo el título Estudio clínico y neurorradiológico de dos casos de cavernomatosis cerebral familiar.

Agradecimientos: A Asunción Varas García por su colaboración en la búsqueda bibliográfica.

© 1998, REVISTA DE NEUROLOGÍA

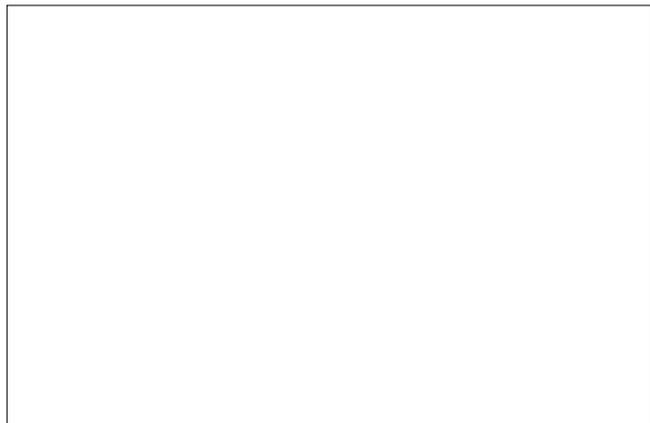


Figura 1. Árbol genealógico de la familia.

Presentamos una familia española con un árbol genealógico de seis generaciones, con 43 personas que presentan CC y angiomas cutáneos (y manchas café con leche), y planteamos una hipótesis genética para explicar la coexistencia de ambas lesiones en algunos pacientes.

PACIENTES Y MÉTODOS

El estudio de los pacientes consistió en una anamnesis, examen clínico y RM craneal de todos los familiares emparentados con el probando, un varón de 35 años con un CC en el polo frontal izquierdo. No obtuvimos consentimiento para RM en 6 casos. El árbol genealógico de la familia con los datos clínicos y los resultados de RM se muestran en la figura 1. Se examinaron 26 miembros de la 3ª, 4ª y 5ª generación; de los 17 restantes, 11 habían fallecido y otros 6, residentes en Australia, fueron estudiados indirectamente por diversas fuentes. Sólo 4 de los examinados tenían una historia de signos y síntomas atribuibles a CC. La RM se realizó sin contraste (salvo en un caso dudoso) utilizando secuencias en T₁, T₂, densidad protónica y eco de gradiente o T₂ estrella. Se consideró RM positiva aquella que mostraba al menos una lesión compatible con CC en opinión de dos observadores (neurólogos o neurorradiólogos) independientes.

Caso IV-3. Mujer de 50 años asintomática. En su RM T₂ estrella encontramos 93 CC de distinto tamaño (Tabla IV); de éstos, 91 están en estadio crónico y los otros 2 en estadio subagudo (Fig. 2b).

Caso IV-5. Varón de 35 años sin antecedentes personales que ingresó en la UCIG por presentar, tras ingesta alcohólica, status epiléptico tónico-clónico de 30 minutos de duración. En la exploración estaba estuporoso y reaccionaba sólo a estímulos dolorosos intensos; presentaba una desviación conjugada de la mirada a la derecha y leve hemiparesia izquierda con signo de Babinski. Se realizó una punción lumbar de la que se obtuvo un líquido turbio-xantocrómico con 1,04 g/l de albúmina, glucosa 1,56 g/l y 13 cél/mm³ (30% de polimorfonucleares y 70% de monocitos). Tras cuatro días fue trasladado al Servicio de Neurología asintomático y con amnesia del episodio. La exploración neurológica y general fue normal, salvo por la presencia en antebrazo derecho de cuatro angiomas planos de distribución lineal, color rosado y aspecto serpiginoso y uno en antebrazo izquierdo (Fig. 3a). La TC craneal mostró una pequeña área ligeramente hiperdensa a nivel frontopolar derecho que se realizaba discretamente tras la inyección de contraste. Se practicó biopsia de la lesión del antebrazo que fue diagnosticada como angioma cutáneo. Se realizó una RM (Fig. 2a) que mostró la presencia de 19 CC, la mayoría en estadio crónico (Tabla IV), salvo el detectado en la TC que mostraba signos de sangrado reciente. La TC de abdomen descartó cavernomas en otras vísceras. El resto de las pruebas, entre ellas la arteriografía cerebral, fueron negativas.

La madre de este paciente (III-1) era epiléptica y deficiente mental desde la juventud y falleció bruscamente a los 46 años por posible ictus. Su abuela materna (II-1) también era epiléptica y deficiente mental y falleció a los 73 años de un hematoma cerebral. Su hijo (V-11) fue intervenido a los 5 meses de edad de una estenosis pulmonar congénita con fibroelastosis endomiocár-

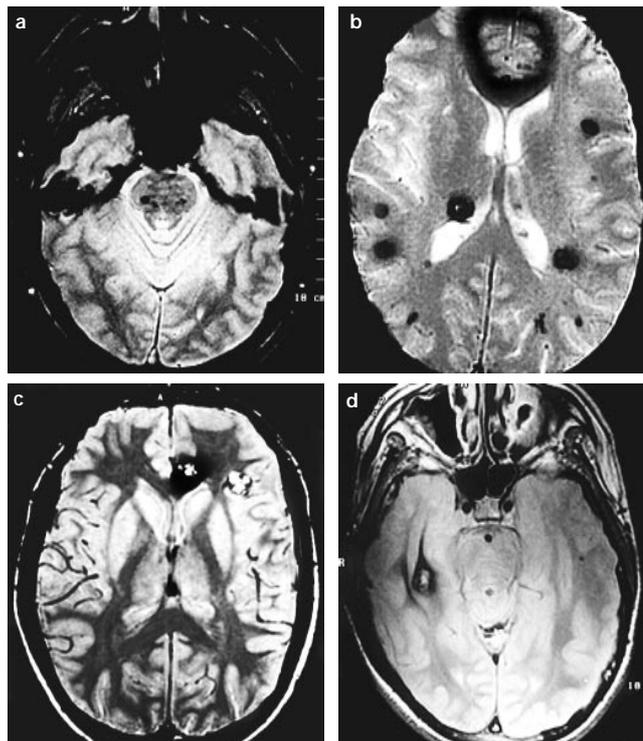


Figura 2. Imágenes en RM de cavernomas múltiples. a y b) Cortes en eco de gradiente de los pacientes IV-5 y IV-3; c y d) Cortes en T₂ de los pacientes V-7 y V-9.

dica y es portador de un angioma cutáneo en tórax (Fig. 3b). No encontramos cavernomas en la RM de cráneo ni en la de tórax.

Caso V-7. Varón de 16 años que fue ingresado en el Westmead Hospital de Sidney por crisis parciales complejas consistentes en disgeusia, mirada fija, resuellos respiratorios y movimientos de chupeteo de los labios, precedidos de cefaleas. La RM con eco de gradiente demostró la existencia de 6 CC, dos de los cuales mostraban signos de sangrado reciente (Fig. 2c). Es portador de un pequeño angioma cutáneo en el hombro izquierdo. Su hermano de 18 años (V-6) tuvo un episodio convulsivo a los 13 años pero no dio consentimiento para RM.

Caso V-9. Varón de 17 años diagnosticado de crisis parciales elementales con semiología motora y generalizada a los 34 meses, que se repitieron a los 5, 6 y 8 años. Entonces presentaba macrocefalia con dismorfia craneofacial, protusión del hueso frontal y desviaciones de suturas que fue estudiada hasta los 6 años sin obtenerse el diagnóstico. Actualmente todavía presenta discreta macrocefalia con frente olímpica y un evidente hipertelorismo. La RM con T₂ estrella mostró 6 CC (Fig. 2d). El paciente presenta varias manchas café con leche cuyas características pueden verse en la tabla II.

Su padre (IV-4), era epiléptico desde los 16 años y padecía crisis generalizadas tónico-clónicas. A los 25 años quedó parapléjico y murió repentinamente a los 26. También era portador de angiomas cutáneos.

Casos IV-9 y IV-10. El primero tiene 45 años y presentaba una lesión diencéfalo-mesencefálica izquierda hiperintensa en T₂ e hipointensa en T₁ que fue calificada de posible infarto lacunar atípico. El segundo es una mujer de 37 años, cuya RM craneal mostraba una imagen hiperintensa redondeada en T₂, extendida desde el centro semioval hasta el brazo posterior de la cápsula interna derecha, que no era visible en T₁ pero que tras la inyección de gadolinio aparecía como una tenue imagen de aspecto reticulado. Esta lesión no ha podido ser filiada por los neurorradiólogos consultados aunque algunos piensan que se trata de un espacio de Virchow-Robin anómalo.

Lesiones cutáneas

Angiomas cutáneos: planos y cavernosos (Figs. 3a, b, c y d)

Tenemos que destacar la elevada incidencia de angiomas cutáneos en esta fami-

Tabla I. Características clínicas de los angiomas cutáneos.

Paciente	Tipo	N.º	Localización	Tamaño (cm)	Morfología	Color
III-4	Cavernoso	5	Mama	0,5x0,5	Redondeada	Rojo violáceo
			Mama	0,5x0,5	Redondeada	Rojo violáceo
			Mama	0,4x0,3	Redondeada	Rojo violáceo
			Mama	0,5x0,5	Redondeada	Rojo violáceo
			Mama	0,6x0,5	Redondeada	Rojo violáceo
III-7	Plano	1	Pierna	10x5	Ovalada	Violáceo
IV-4	Plano	3	Dorso	6x5	Cartogáfica	Rojizo
			Dorso	4x3	Cartogáfica	Rojizo
			Dorso	7x6	Cartogáfica	Rojizo
IV-5 (index)	Plano	5	Antebrazo	4x2	Irregular	Rosáceo
			Antebrazo	1,7x1	Redondeado	Rosáceo
			Antebrazo	1,5x1,5	Redondeado	Rosáceo
			Antebrazo	3x2	Irregular	Rosáceo
			Antebrazo	1x1	Redondeado	Rosáceo
V-3	Cavernoso	1	Cabeza	2x1	Redondeada	Rojo pálido
V-4	Plano	1	Dorso	6x5	Heráldico	Marrónáceo
V-7	Plano	1	Hombro	?	Redondeada	?
V-11	Plano	1	Pecho	5x3	Cartográfico	Rosáceo

lia. En particular 6 miembros con angiomas planos y 2 con pequeños angiomas cavernosos. Sus principales características pueden verse en la tabla I.

Manchas café con leche

Junto a las lesiones angiomasos también encontramos pacientes con manchas café con leche. Los rasgos característicos de los mismos pueden verse en la tabla II.

RESULTADOS

Los datos clínicos principales se muestran en la tabla III. La familia completa, incluyendo ambas ramas familiares, estaba constituida por 278 miembros repartidos en seis generaciones. Cuarenta y tres de ellos pertenecían a la rama familiar afectada en la que hubo 9 muertes precoces por causa desconocida (2 en sujetos epilépticos, 4 perinatales y 1 aborto), salvo en 2 que fueron por suicidio.

Tanto la edad de descubrimiento como la de comienzo clínico fueron muy variables, entre 16 y 50 años (50 para el individuo IV-3, 35 el IV-5, 16 para el V-7 y 17 para el V-9), y entre 2,8 y 35 (16 para el individuo IV-4, 35 para el IV-5, 13 para el V-6, 16 para el V-7 y 2,8 para el V-9), respectivamente. El sujeto IV-3 permanece asintomático. De los individuos II-1 y III-1 no pudimos averiguar la edad de inicio. El sexo, si damos por sentado que en el contexto familiar todos los epilépticos (incluidos los fallecidos) eran portadores de CC, fue de 5 varones y 3 mujeres (3 varones y 1 mujer con CC demostrado).

La clínica fue de epilepsia en 3 de los 4 miembros con CC. Además, 2 miembros (V-16 y V-21) padecieron convulsiones febriles en la infancia. En dos pacientes (IV-5 y V-7) el comienzo clínico

Tabla II. Características clínicas de las manchas café con leche.

Paciente	N.º	Tamaño (cm)	Localización	Morfología
IV-2	1	2x1	Codo	Ovalada
IV-9	1	7x5	Nalga	Cuadrangular
V-1	3	2,5x0,5	Muslo	Ovalada
		0,3x0,3	Muslo	Redondeada
		1x0,2	Muslo	Lineal
V-3	3	0,8x0,3	Brazo	Ovalada
		0,4x0,2	Brazo	Ovalada
		2x0,2	Entrecejo	En sablazo
V-4	2	2x1,3	Dorso	Ovalada
		3x1,8	Muslo	Cuadrangular
V-9	4	2x2	Ingle	Redondeada
		3,5x2	Muslo	Ovalada
		3x1	Muslo	Ovalada
		2x1	Nalga	Ovalada
V-11	1	3x2,5	Ingle	Redondeada
V-15	3	3x2	Cuello	Ovalada
		2x2	Mama	Redondeada
		10x6	Muslo	Cuadrangular
V-16	1	5x3	Pierna	Ovalada
V-17	3	1x1	Dorso	Redondeada
		1x1,2	Abdomen	Redondeada
		1,3x1,3	Axila	Redondeada
V-21	1	14x9	Nalga	Ovalada

fue el de una hemorragia intraparenquimatosa; y al menos en otros tres pacientes (II-1, III-1 y IV-4) su fallecimiento pudo relacionarse con hemorragia cerebral. No encontramos ninguno con cefalea o déficit neurológico de causa no explicada que fuera portador de CC, aunque dos miembros (IV-2 y V-4) sin CC padecían crisis de migrañas. Hubo un sujeto portador asintomático (IV-3).

El número de pacientes con CC múltiples fue 4/4 (100%) y el de CC de 126 en 4 pacientes, junto a dos lesiones no filiadas. La localización de los CC fue 101 supratentoriales (81,5%) y 23 infratentoriales (18,5%) (Tabla IV). De los tres localizados en estructuras profundas (2,4%), dos estaban en tálamo y uno en centro semioval. En médula no se investigó en ningún caso por ausencia de sintomatología sospechosa (Tabla IV).

Los pacientes con angiomas cutáneos (Tabla I) fueron 8 (18,6%), que eran portadores de un total de 11 angiomas planos y 6 cavernosos, con un cierto predominio por su localización en tronco. Los miembros con manchas café con leche fueron 11 (25,6%), con tamaños que variaban entre los 3 mm y los 14 cm, sin relación de estos tamaños con la época pre o pospuberal, siendo el tamaño medio aproximado de las lesiones de 2 cm de eje mayor y 1 cm de eje menor, y en número inferior o igual a cuatro. En total encontramos 24 manchas café con leche en 11 individuos, sin una distribución preferente por alguna zona del tegumento, aunque predomina-

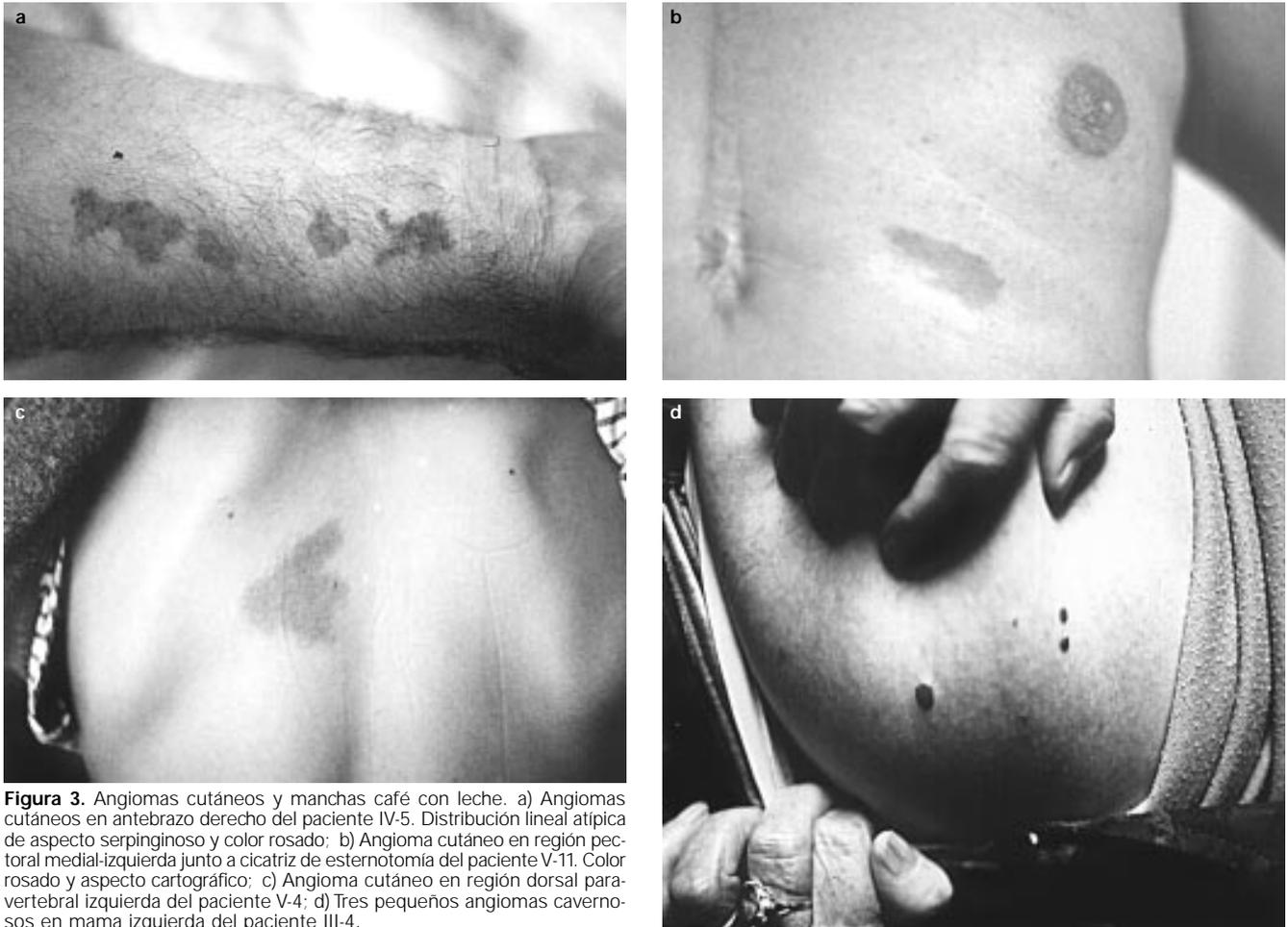


Figura 3. Angiomas cutáneos y manchas café con leche. a) Angiomas cutáneos en antebrazo derecho del paciente IV-5. Distribución lineal atípica de aspecto serpinginoso y color rosado; b) Angioma cutáneo en región pectoral medial-izquierda junto a cicatriz de esternotomía del paciente V-11. Color rosado y aspecto cartográfico; c) Angioma cutáneo en región dorsal paravertebral izquierda del paciente V-4; d) Tres pequeños angiomas cavernosos en mama izquierda del paciente III-4.

ban ligeramente en tronco, sobre todo en cara anterior, muslos y pliegues inguinales.

DISCUSIÓN

A pesar de que los casos referentes a sujetos con epilepsia y con CC demostrados (3 de 4) descritos en la literatura dan un porcentaje similar para ambos sexos (aunque existen discrepancias en este tema [19-22]), el ligero predominio de la enfermedad en los varones tendría dos explicaciones. La primera podría ser el sesgo debido a que no todos los pacientes dieron consentimiento para la RM, prueba imprescindible dado que podría haber hasta un 60% de portadores asintomáticos [13]; el otro motivo podría ser que la mayoría de publicaciones analizan conjuntamente los CC múltiples y los CC únicos, presuponiendo que se trata de la misma enfermedad cuando podría tratarse de dos entidades diferentes. De hecho, en una serie personal [23], en la que se compararon 15 pacientes con CC únicos y 15 con CC múltiples, el porcentaje de mujeres era algo más elevado (73,3%) en las formas simples que en las múltiples (53,3%). La edad de descubrimiento fue variable, entre 11 y 50 años, y también lo fue la edad de comienzo clínico, entre 2,8 y 35 años, datos que también discrepan de lo encontrado en la literatura [13,24] que refieren una edad media de comienzo en torno a la segunda década. La posible explicación a esta diferencia puede deberse a la mezcla en la literatura de las edades de descubrimiento con las edades de comienzo clínico, ya que la primera puede ser muy tardía dado el

elevado número de portadores asintomáticos. También podría deberse a la inclusión en las series tanto de formas únicas como de formas múltiples. De hecho, en el mismo trabajo [23], las formas únicas se separaban notablemente de las múltiples en cuanto a la edad de comienzo (46 años frente a 21).

Según la literatura, el síntoma más común en los pacientes con CC es la epilepsia (entre un 40 y un 60% según las series) [6,19,20,22,25,26]. En nuestra familia el porcentaje a priori sería superior ya que 3 de los miembros con CC padecían epilepsia. Además, un miembro más de la familia que no pudo ser estudiado tuvo una crisis aislada a los 13 años y otros 3, ya fallecidos, también la padecían, junto a 2 miembros que habían sufrido convulsiones febriles en la infancia. En cuanto al tipo de epilepsia, las formas más frecuentes son la crisis parciales complejas y las simples [6,19,20,22,25,26]; en nuestra familia de los miembros citados uno padecía crisis parciales complejas, otro crisis elementales y otros dos crisis generalizadas.

La hemorragia, la segunda forma más frecuente de presentación (4-5%), aparece casi siempre en forma de hematoma intraparenquimatoso [5]. Para algunos autores no existe relación entre el tamaño de la lesión y la tendencia al sangrado [27], mientras que para otros [24] estas variables y el aspecto en RM de los mismos pueden relacionarse con la gravedad clínica, de manera que los CC hipertensos tendrían más tendencia a sangrar. También la edad desempeña un papel importante, siendo más frecuente la hemorragia en jóvenes y mujeres en el primer trimestre de la gestación [24,27-30].

Tabla III. Principales datos clínicos de los pacientes.

Paciente	Edad	Sexo	Cavernomas en RM	Epilepsia	Hemorragia	Angiomas cutáneos	Otros
II-1	73	M	Desconocido	Sí	Probable	Desconocido	Deficiente mental
III-1	46	M	Desconocido	Sí	Probable	Desconocido	Deficiente mental
III-4	67	M	Negativa	No	No	A. cavernosos (5)	
III-7	55	H	Desconocido	No	No	A. plano (1)	Esquizofrenia, ictiosis
IV-2	53	M	Negativa	No	No	No	Migrañas, manchas café con leche
IV-3	50	M	Múltiples	No	No	Desconocido	
IV-4	26	H	Desconocido	Sí	Probable	A. plano (3)	
IV-5 index	35	H	Múltiples	Sí	Sí	A. plano (5)	
V-4	10	H	Negativa	No	No	A. plano (1)	Migraña, manchas café con leche
V-6	24	H	Desconocido	Sí	No	No	Epistaxis
V-7	16	H	Múltiples	Sí	Sí	Sí	Epistaxis
V-9	16	H	Múltiples	Sí	No	No	Manchas café con leche
V-11	13	H	Negativa	No	No	A. plano (1)	Estenosis pulmonar, fibroelastosis endomiocárdica, manchas café con leche
V-16	20	M	Negativa	No	No	No	Convulsión febril, manchas café con leche
V-22	8	H	Negativa	No	No	No	Convulsión febril

H: hombre; M: mujer.

En nuestra familia dos de los miembros estudiados, de 16 y 35 años, presentaron signos de sangrado agudo en RM (IV-5 y V-7), ambos eran portadores de CC hiperintensos y al menos tres más (II-1, III-1 y IV-4) pudieron fallecer a causa del sangrado de alguno de aquellos. Ninguno de los pacientes con CC presentaron otras formas de manifestación clínica como cefaleas o déficit neurológicos no explicados. Aunque en la familia existían 2 miembros con cefaleas y sin CC, 3 con esquizofrenia (uno de ellos sin CC y los otros desconocidos) y 2 deficientes mentales. El número de portadores asintomáticos fue de 1 (individuo IV-3) lo que no coincide con lo expuesto por otros autores que reconocen hasta un 40-60% de sujetos portadores asintomáticos [13,24].

La localización de los CC en nuestra familia fue parecida a la encontrada en otras series [6,8,19,24,27], aunque el número de los mismos fue bastante superior, lo que podría estar en relación con la mayor sensibilidad de la técnica eco de gradiente (Tabla IV). En cuanto al porcentaje de pacientes con CC múltiples en nuestra familia fue del 100%, lo que se acercaría más a la cifra de Zabramski, que da un porcentaje del 84%, que a la de Rigamonti que habla de un 73% [24,13].

Como ya señalamos, el gen responsable de la CCF se ha localizado en el brazo largo del cromosoma 7, pero aún no ha sido identificado, y tanto Dubovsky [8] como Johnson [7] han planteado la heterogeneidad genética de la afección. Son varios los genes candidatos mutados potenciales responsables de la enfermedad. El locus aceptado varía entre 4 y 33 cM [7,8,31-33], entre los locus ELN y D7S669. Dentro de estos intervalos existe un numeroso grupo de genes que han sido cartografiados y que son candidatos para la CCF. Entre ellos se encuentra el gen de la elastina y el gen del colágeno COL1A2. Nos parece interesante resaltar estos hechos en relación con algunos de los hallazgos encontrados en nuestra familia. Genes mutados de la elastina se han identificado como

Tabla IV. Localización de los cavernomas cerebrales.

Paciente	N.º total CC	Fr	Pa	Te	Oc	Die	Ce	Me	Pr	Bu
IV-3	19	6	3	3	2	0	2	0	3	0
IV-5	93	25	27	14	8	3	12	1	4	0
V-7	6	4	0	0	1	0	0	0	0	0
V-9	6	2	0	2	1	0	1	0	0	0
Total	124	37	30	19	12	3	15	1	7	0
%	100	29,8	24,2	15,3	9,7	2,4	12,1	0,8	5,6	0

CC: cavernomas cerebrales; Fr: frontal; Pa: parietal; Te: temporal; Oc: occipital; Die: diencefalo; Infrat: infratentoriales; Ce: cerebelo; Me: mesencefalo; Pr: protuberancia; Bu: bulbo.

responsables de la estenosis supraauricular aórtica y del síndrome de Williams. El hijo de nuestro paciente índice era portador de un angioma cutáneo en el tórax y fue intervenido de una estenosis pulmonar congénita y de una fibroelastosis endomiocárdica. Otro de los genes candidatos es el gen del colágeno COL1A2, las mutaciones del cual se consideran responsables de algunas de las formas de osteogénesis imperfecta y del síndrome de Ehler-Danlos. Algunos de los síntomas de estas enfermedades son la prominencia frontal, la cifoescoliosis y, en el caso del Ehler-Danlos, también la diátesis hemorrágica. Uno de nuestros pacientes (V-4) presenta macrocefalia con frente olímpica junto a un paladar ojival; varios miembros de la familia (V-2, V-14, V-15, V-16 y V-17) presentan escoliosis, alguno de los cuales (V-15) incluso requirió ser intervenido, y los individuos V-6 y V-7 presentaban epistaxis de repetición habiendo sido intervenido uno de ellos (V-6). El interés de estos

hallazgos estriba en su interpretación genética porque podrían apoyar la hipótesis de que la CCF se debiera a una alteración del gen de la elastina y/o del colágeno, o bien que el verdadero gen responsable de la enfermedad se heredase ligado a estos otros, aunque con una penetrancia distinta, y, por ello, nuestros enfermos presentan estigmas de aquellas enfermedades. Otro hecho que nos parece interesante de cara a su interpretación ontogénica es la ausencia en nuestros pacientes de cavernomas en otras vísceras. Es posible, pues, que los casos señalados en la literatura en los que se describen CC asociados a otros en distintas localizaciones consistan en una asociación casual o que se trate de entidades diferentes. Una explicación posible para esta discrepancia podría ser que la CCF fuese debida a la mutación de un gen que codificase la producción de una proteína anómala que sólo se expresaría en los vasos sanguíneos de determinados tejidos, como los derivados del ectodermo, de ahí la coincidencia en nuestros enfermos de angiomas cutáneos y cerebrales. Podrían incluso tratarse de dos genes emparentados con expresión incompleta o que no siempre se heredarían ligados, lo que justificaría la existencia de un angioma cutáneo en el paciente V-4.

En cuanto a las manchas café con leche, debemos destacar que las mismas seguían un patrón diferente al de la enfermedad de Von Recklinghausen ya que el número (igual o inferior a 4) y el tamaño (desde 3 mm hasta 14 cm) de las lesiones se alejaban de los criterios de aquélla. No parece, por otra parte, haber ligamiento de estas lesiones con la presencia de CC en los pacientes y, por tanto, no parecen relacionadas con la enfermedad.

Por último, es conocido el elevado número de familias hispanoamericanas descritas en la literatura como portadoras de esta

enfermedad. De hecho, ha sido fundamentalmente en familias de origen hispano donde se ha localizado el cromosoma 7 responsable de la CCF. Es posible, como señala Dellemijn [14], que haya habido un sesgo en el elevado número de familias de este origen, determinado por el hecho que de las 34 familias testadas en 1993, 12 procedieran de estudios realizados en hospitales americanos situados en la frontera con México. De hecho, también han sido descritas familias japonesas y familias europeas y americanas no hispanas. Pero es también posible que exista una forma clínica hispana que proceda de un mismo ancestro. Efectivamente, un efecto fundador ha sido comprobado tanto por Günel como por Polymepoulos [33,32] en la población hispanoamericana, de manera que la casi totalidad de los pacientes de estas familias testadas comparten la misma mutación. Esta observación puede tener gran importancia, ya que el hecho de que individuos afectos pertenecientes a familias no emparentadas porten un haplotipo común sugiere la existencia de una única mutación responsable de la enfermedad en estas familias y, por tanto, la existencia de un ancestro común del que descenderían todas las demás. Esta información podría ser de gran valor, pues, como en otras afecciones genéticas con desequilibrio de ligamiento, podría utilizarse para reducir el intervalo de posicionamiento del gen. Finalmente, como todos sabemos, muchas poblaciones iberoamericanas descienden en gran parte de españoles que emigraron allí tras el descubrimiento de América. Sería interesante desde el punto de vista antropológico y paleopatológico saber si realmente los pacientes portadores de CC y originarios de España comparten este haplotipo común, lo cual sería una herramienta preciosa para la localización definitiva del gen.

BIBLIOGRAFÍA

- McCormick WF. The pathology of vascular ('arteriovenous') malformations. *J Neurosurgery* 1966; 24: 807-16.
- McCormick WF. Pathology of vascular malformations. In Wilson CB, Stein BM, ed. *Intracranial arteriovenous*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1984.
- Russell DS, Rubinstein LJ. Pathology of tumours of the nervous system. 5 ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1989. p. 730-6.
- Lechevalier B. Étude neuropathologique des cavernomes. *Neurochirurgie* 1989; 35: 75-7.
- Lechevalier B, Houtteville JP. Cavernomes intracrâniens. Mise au point. *Rev Neurol (Paris)* 1992; 148: 173-9.
- Simard JM, García-Bengochea F, Ballinger WE, et al. Cavernous angioma a review of 126 collected and 12 new clinical cases. *Neurosurgery* 1986; 18: 162-72.
- Johnson EW, Lyer LM, Rich SS, et al. Refined localization of the cerebral cavernous malformation gene (CCM1) to a 4cM interval of chromosome 7q contained in a well defined YAC-contig. *Genome Res* 1995; 5: 368-80.
- Dubovsky J, Zabramski JM, Kurth J, et al. A gene responsible for cavernous malformations of the brain maps to chromosome 7q. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 453-8.
- Luschka H. Kavernöse blutgeschwulst des gehirns. *Virchows Arch Pathol Anat* 1854; 6: 458-70.
- Kufs H. Über heredofamiliäre angiomatose des gehirns und der retina, ihre beziehungen zueinander und zur angiomatose der haut. *Z Neurol Psychiatry* 1928; 113: 651-86.
- McCormick WF, Nofzinger JD. Cryptic vascular malformation of the central nervous system. *J Neurosurg* 1966; 24: 865-75.
- Acilona V, Gómez C, Alberca R, Chinchón EI. Angioma cavernoso familiar. *Rev Neurol* 1981; 41: 173-82.
- Rigamonti D, Hadley MN, Drayer BP, et al. Cerebral cavernous malformations. Incidence and familial occurrence. *N Engl J Med* 1988; 319: 343-7.
- Dellemijn PLI, Vannerte JAL. Cavernous angiomatosis of the central nervous system: usefulness of screening the family. *Acta Neurol Scand* 1993; 88: 259-63.
- Deyà E, Blasco R, Beltrán I, et al. Hematoma pontino como forma de presentación de angiomatosis cavernosa familiar. *Neurología* 1995; 10: 350-1.
- Rodríguez R, Pumar JM, Ansele A, et al. Cavernomas múltiples familiares. *Rev Neurol* 1995; 23: 435-6.
- Lorente Hurtado I, Artigas Pallarés J. Malformación cavernosa cerebral. A propósito de un caso familiar. *Rev Neurol* 1996; 24: 1159.
- Terriza F, Amrani Y, Asencio JJ, et al. Cavernomatosis múltiple familiar. *Rev Neurol* 1997; 25: 560-2.
- Del Curling O, Kelly DL, Elster AD, Craven TE. An analysis of the natural history of cavernous angiomas. *J Neurosurg* 1991; 75: 702-8.
- Giombini S, Morello G. Cavernous angiomas of the brain. Account of fourteen personal cases and review of the literature. *Acta Neurochir* 1978; 40: 61-82.
- Requena Y, Arias M, López-Ibor L, et al. Cavernous of the central nervous system: clinical and neuroimaging manifestations in 47 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 590-4.
- Yamasaki T, Handa H, Yamashita J, et al. Intracranial and orbital cavernous angioma. A review of 30 cases. *J Neurosurg* 1986; 64: 197-208.
- Gamero MA, García-Moreno JM, Acilona V, et al. Familial cavernous angiomas and sporadic cavernous angiomas: clinical and neuroradiological differences. Third Congress of the European Federation of Neurological societies. Sevilla, Spain, 19-25 September 1998. (Abstract).
- Zabramski JM, Wascher TM, Spetzler RF, et al. The natural history of familial cavernous malformations: results of ongoing study. *J Neurosurg* 1994; 80: 422-32.
- Steiger HJ, Markwalder TM, Reulin HJ. Clinicopathological relations of cerebral cavernous angiomas. Observations in eleven cases. *Neurosurgery* 1987; 21: 879-84.
- Cubo-Delgado E, Pascual Martín A, González Gutiérrez JL. Cavernomas cerebrales. Análisis retrospectivo de una serie de 24 casos. *Neurología* 1995; 10: 277-82.
- Robinson JR, Awad IA, Little JR. Natural history of the cavernous angioma 1991; 75: 709-14.
- Malik S, Cohen BH, Robinson J, et al. Progressive vision loss. A rare manifestation of familial cavernous angiomas. *Arch Neurol* 1992; 49: 170-3.
- Hayman LA, Evans RA, Ferrell RE, et al. Familial cavernous angiomas: natural history and genetic study over a 5-year period. *Am J Med Genet* 1982; 11: 147-60.
- Rutka JT, Brant-Zawadzki M, Wilson CB, et al. Familial cavernous

malformations. Diagnostic potential magnetic resonance imaging. *Surg Neurol* 1988; 29: 467-74.

31. Gil-Nagel A, Dubovsky J, Wilcox KJ, et al. Familial cerebral cavernous angioma: a gene localized to a 15 cM interval on chromosome 7q. *Ann Neurol* 1996; 39: 807-10.
32. Polymeropoulos MH, Hurko O, Hsu F, et al. Linkage of the locus

CAVERNOMATOSIS CEREBRAL FAMILIAR ASOCIADA A ANGIOMAS CUTÁNEOS

Resumen. Objetivo, pacientes y método. *Presentamos un estudio de genealogía de un caso de cavernomatosis cerebral familiar (CCF) descubierto tras el estudio de un varón que comenzó con status epiléptico a los 35 años, que afectaba además a otros tres miembros de la familia de un total de 43 individuos estudiados a lo largo de seis generaciones. Resultados. No encontramos en los miembros estudiados cavernomas en otras localizaciones pero sí lesiones dermatológicas cuya relación con los cavernomas cerebrales (CC) discutimos. Los CC son el segundo tipo de malformación vascular cerebral más frecuente. Sus manifestaciones clínicas más importantes son la epilepsia y las hemorragias cerebrales. Se admiten dos formas de CC: una forma esporádica con lesiones únicas y una forma familiar con lesiones múltiples. A pesar de ser una enfermedad conocida desde 1854 es muy poco lo que se conoce de ella. Recientemente se ha localizado un gen causante de la forma familiar en el cromosoma 7. Conclusiones. Discutimos los hallazgos clínicos hallados en esta familia en relación con lo descrito en la literatura. Destacamos la importancia de la RM para el diagnóstico de la enfermedad y la detección de sujetos portadores asintomáticos. Planteamos la posible relación existente entre estos hallazgos y los genes candidatos existentes que han sido cartografiados, así como la hipótesis de un posible ancestro hispánico de esta enfermedad a la luz de los últimos datos que sobre la genética de la misma se tienen actualmente [REV NEUROL 1998; 27: 484-90].*

Palabras clave. Ancestro hispánico. Angiomas cutáneos. Cavernomatosis cerebral familiar. Eco de gradiente. Efecto fundador. Manchas café con leche.

for cerebral cavernous hemangiomas to human chromosome 7q in four families of Mexican-American descent. *Neurology* 1997; 48: 752-7.

33. Günell M, Awad IA, Anson J, et al. Mapping a gene causing cerebral cavernous malformation to 7q11.2-q21. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 91: 6620-4.

CAVERNOMATOSE CEREBRAL FAMILIAR ASSOCIADA A ANGIOMAS CUTÂNEOS

Resumo. Objectivo, doentes e método. *Apresentamos um estudo da genealogia de um caso de cavernomatose cerebral familiar (CCF) descoberto após o estudo de um homem que teve um status epiléptico aos 35 anos, que afectava ainda outros três membros da família de um total de 43 indivíduos estudados ao longo de seis gerações. Resultados. Não encontramos nos membros estudados cavernomas em outras localizações mas sim lesões dermatológicas cuja relação com os cavernomas cerebrais (CC) discutimos. Os CC são o segundo tipo de malformação vascular cerebral mais frequente. As suas manifestações clínicas mais importantes são a epilepsia e as hemorragias cerebrais. Admitem-se duas formas de CC: uma forma esporádica com lesões únicas e uma forma familiar com lesões múltiplas. Apesar de ser uma doença conhecida desde 1854, é muito pouco o que se sabe sobre ela. Recentemente localizou-se um gene responsável pela forma familiar no cromosoma 7. Conclusões. Discutimos os achados clínicos encontrados nesta família em relação com o que está descrito na literatura. Destacamos a importância da RM para o diagnóstico da doença e a detecção de indivíduos portadores assintomáticos. Delineamos a possível relação existente entre estes achados e os genes candidatos existentes que foram cartografados, assim como a hipótese de um possível antepassado hispânico desta doença em face dos últimos dados que se têm actualmente sobre a genética da mesma [REV NEUROL 1998; 27: 484-90].*

Palavras chave. Antepassado hispânico. Angiomas cutâneos. Cavernomatose cerebral familiar. Eco de gradiente. Efeito fundador. Manchas café com leite.