MALFORMACIONES VASCULARES II

DRA. MARIA ROSA CORDISCO

- DERMATOLOGA PEDIATRA
-EX MEDICA DE PLANTA DEL SERVICIO DE DERMATOLOGIA DEL HOSPITAL DE PEDIATRIA PROF DR. J.P.GARRAHAN DE BUENOS AIRES Y A CARGO DE LA SECCION DE ANOMALIAS VASCULARES.
-MEDICA CONSULTORA DEL SERVICIO DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES
-MIEMBRO DEL COMITÉ CIENTIFICO DE ISSVA (SOCIEDAD INTERNACIONAL PARA EL ESTUDIO DE LAS ANOMALIAS VASCULARES)
mariacordisco2000@gmail.com

INTRODUCCION

Las Anomalías Vasculares han sido en general pobremente entendidas por médicos generales y la mayoría de los especialistas La clasificación y nomenclatura de las Anomalías Vasculares ha sido confusa. El termino hemangioma ha sido inapropiadamente aplicado a una gran variedad y diversidad de lesiones vasculares.

En el año 1996 la Sociedad Internacional para el Estudio de las Anomalías Vasculares (ISSVA) basándose en la previa clasificación biológica de Mullliken y Glowacki(1) clasifica a las Lesiones Vasculares dos grandes grupos Tumores y Malformaciones (Tabla 1)

Tabla 1 Clasificación
SOCIEDAD INTERNACIONAL PARA EL ESTUDIO DE LAS ANOMALIAS VASCULARES (ISSVA).1996

TUMORES VASCULARES	MALFORMACIONES VASCULARES
Hemangiomas de la infancia	● Malformación Capilar

Port- wine stain
Telangiectasias
Angioqueratomas

Hemangiomas Congénitos:
Hemangioma rápidamente involutivo (RICH)
Hemangioma no involutivo (NICH)

- Malformación venosa
  Común esporádica
  SIndrome de Bean
  Malformaciones venosas
  Familiares cutáneo mucosas
  Malformación venosa con
  Células glómicas
  SIndrome de Mafucci

Tufted Hemangioma

- Malformación linfática

Hemangioendotelioma Kaposiforme

- Malformación Arterial
- Fistula Arterio venosa
- Malformación Arteriovenosa

Granuloma Piógeno

- Malformaciones combinadas

MALFORMACIONES VASCULARES

Las Malformaciones Vasculares son el resultado de anomalías en el desarrollo embriológico de los vasos sanguíneos y pueden comprometer cualquier órgano o sistema pero son fácilmente identificables en la piel. Están presentes desde el nacimiento y tienen un crecimiento gradual y a veces proporcionalmente mayor al crecimiento del paciente, siendo más significativo durante la pubertad.
Su patogénesis no está bien definida aún, aunque estaría vinculada con alteraciones de la vasculogénesis y angiogénesis en la etapa embrionaria

Pueden clasificarse de acuerdo al vaso de origen en capilares, venoso, arterial, linfático o combinado. A su vez, las MV pueden

clasificarse según el tipo de flujo vascular en: malformaciones de flujo rápido o de flujo lento. Tabla 2

Tabla 2 Malformaciones vasculares según flujo vascular.

Flujo rápido	Flujo lento
Malformaciones Arteriales (MVA)	Malformaciones Capilares (MVC)
Fístulas Arteriovenosas (FAV)	Malformaciones Venosas (MVV)
Malformaciones Arteriovenosas(MAV)	Malformaciones Linfáticas (MVL)

Malformaciones Vasculares Venosas

Son el motivo de consulta más frecuente en los centros de atención de lesiones vasculares.

Son malformaciones de flujo lento. Se ven en un 0.2-05% de la población. Localizan en piel, tejido celular subcutáneo, mucosas, músculos huesos y órganos internos.

Si bien no son siempre evidentes están presentes desde el nacimiento Manifestándose a veces luego de un traumatismo o en la pubertad

En general los cambios son mínimos en la edad adulta. Se manifiestan en forma esporádica y también hereditaria con un patrón autosómico dominante. Los casos familiares se originan por una mutación del gen TIE-2/TEK codificado en el Cr. 9p21-22 correspondiente a la entidad denominada malformaciones mucocutáneas venosas familiares. **(Omim 600221)(19)**

Aunque los últimos estudios revelan que así como no existen diferencias clínicas entre las formas clínicas hereditarias y familiares, se han encontrado mutaciones en el mismo gen TIE-2 en casos esporádicos. Clínicamente se presentan como tumoraciones de color azul variado, blandas, fácilmente compresibles a la palpación, pueden ser únicas o múltiples, localizadas o de límites mal definidos superficiales y profundas y algunas pueden llegar a ser muy extensas.

Figura 27 Malformación Venosa superficial

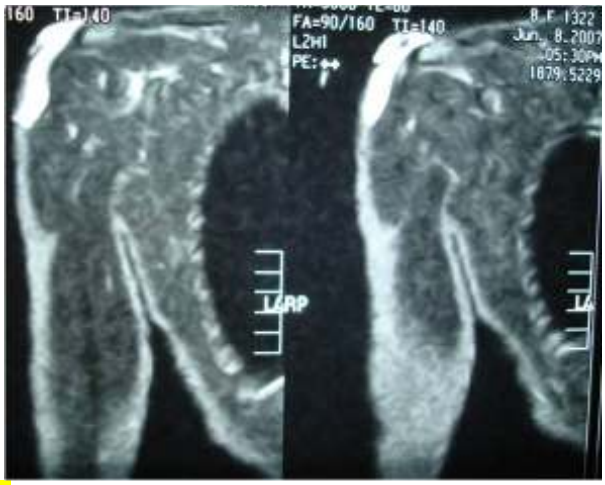


Figura 28 RMI coronal T2 mismo paciente

Figura 29 M Venosa extensa

No presentan aumento de la temperatura local, ni latido o soplo, ya que no tienen componente arterial. Pueden cambiar de tamaño con los cambios de posición. La localización más frecuente es en cabeza y cuello y pueden comprometer piel y mucosas; invadiendo músculo, y produciendo deformaciones de partes blandas y óseas.

Figura 30 M Venosa profunda facial

Figura 31 RMI coronal, mismo paciente obsérvese compromiso muscular y mucoso

Cuando el compromiso es a nivel de las extremidades, a veces pueden tener una distribución segmentaria y a veces dependiendo de la extensión en profundidad cuando comprometen músculo, articulaciones y hueso pueden ocasionar disminución del funcionamiento del miembro afectado. Las MVV pueden generar dolor, edema y formar flebolitos en su interior. Los flebolitos son calcificaciones dentro de las MVV que suelen visualizarse en las radiografías y este hallazgo puede servir para diferenciarlas de otras malformaciones vasculares o tumores (20)

También pueden presentar fenómenos de coagulación intravascular localizada crónica

A nivel histopatológico se evidencian vasos de células endoteliales, irregulares, de paredes finas y con disminución del músculo liso.

El estudio por imágenes de elección para su diagnóstico es la Resonancia Magnética con y sin gadolinio, ya que permite visualizar claramente la extensión de la lesión.

El tratamiento de dichas lesiones dependerá de su localización y extensión.

Generalmente es conservador y se indica cuando las malformaciones venosas son sintomáticas.

Las MVV desarrolladas a nivel de tronco y extremidades pueden tratarse con escleroterapia si son pequeñas, o si son más extensas puede realizarse un tratamiento más conservador. Generalmente este tipo de MVV compromete planos más profundos incluso articulaciones y se hace más difícil el manejo quirúrgico. Los vendajes compresivos, son útiles cuando no exacerban el dolor y son útiles para disminuir el edema y el dolor, además de la tendencia a las coagulopatías localizadas crónicas (88%), propias de estas malformaciones.

El tratamiento con anticoagulantes está indicado en casos que presentan CIL con dímero D elevado (21).

La escleroterapia vía percutánea con diferentes agentes,(etanol bleomicina, foam) permite en algunos casos disminuir su tamaño y a veces es preparatorio para un tratamiento quirúrgico cuando este es posible debido a extensión y localización de la malformación

Las MVV desarrolladas a nivel de cabeza y cuello, son pasibles de tratamiento combinado .Escleroterapia, bajo control ecográfico y la resección quirúrgica. Las complicaciones son poco frecuentes pero pueden presentar necrosis de la piel subyacente, híperpigmentación postinflamatoria e infecciones.

Malformaciones Venosas Sindrómicas

Síndrome de Bean –Blue Rubber Bleb Nevus - (OMIM #112200)

Este síndrome fue descripto por Gascoyen en el año 1860 y esta caracterizado por malformaciones venosas cutáneas múltiples y predominantemente en el tracto gasatrointestinal Posteriormente William Bean, en 1958 (22) delineó el perfil de esta entidad y quien acuño el término de lesiones en tetina de goma de allí el nombre Blue Rubber Bleb Nevus

Es un desorden poco frecuente, de etiología desconocida, que ocurre en forma esporádica. Los pacientes presentan lesiones nodulares, de pocos cm de diámetro subcutáneas, azuladas fácilmente compresibles, de tamaño y localización variable, comprometiendo la mucosa oral y genital. También pueden coexistir lesiones tumorales de mayor tamaño.

Figura 32 BRBNS, lesiones en tetina de goma

Figura 33 BRBNS Lesiones múltiples mismo paciente

Figura 34 BRBNS Lesión tumoral de mayor tamaño

Presenta un curso progresivo, incrementándose el número de lesiones y el tamaño de las mismas con la edad. Afecta al tracto gastrointestinal a todo nivel con lesiones similares, con mayor localización a nivel de intestino delgado.

Figura 35 BRBNS características lesiones color azul a nivel de intestino

36 BRBNS características lesiones color azul a nivel de intestino

Suele acompañarse de melena, hematoquesia y anemia. La morbilidad de esta enfermedad está dada principalmente por los trastornos gastrointestinales (23-24)

Síndrome de Maffucci (OMIM #166000):

Es una enfermedad congénita, no hereditaria y poco frecuente. Algunos autores lo han vinculado con una mutación del gen PTHR1 localizado en el Cr. 3p22-p21.1 pero aún es discutido.

El sindrome de Maffucci se caracteriza por la presencia de encondromas o discondroplasias asociadas a malformaciones de bajo flujo .Dichas malformaciones vasculares son principalmente de tipo venoso, la observación de flebolitos y trombos es muy frecuente. Suelen ser poco visibles al nacimiento para luego se incrementan con la edad. Se encuentran a predominio de extremidades distales y tienen una distribución asimétrica. Las manos y los pies están afectados en aproximadamente un 90 % de los pacientes portadores de este sindrome En algunos pacientes se han encontrado tumores tipo spindle cell hemangioendotelioma. (25)

Los encondromas o dicondroplosias resultan de un desarrollo anormal del cartílago. Son nódulos duros, que se localizan en las falanges y huesos largos a partir de la niñez. Pueden ser dolorosos, generar deformaciones, fracturas y tienen 30-40% de posibilidad de malignizarse y de desarrollar condrosarcomas. A nivel radiológico se presentan como imágenes quísticas e irregulares.

Otros hallazgos propios del sindrome son anomalías en las mucosas, en el tracto respiratorio y en el gastrointestinal, como así también, tumores pituitarios, ováricos, pancreáticos, mamarios y paratiroideos

Malformaciones Venosas con Células Glómicas

Son consideradas un tipo localizado de MV observándose en su constitución histológica células glómicas. En el pasado eran denominadas glomangiomas o tumores glómicos
Las malformaciones (MVG). representan el 5% de las MVV No existe predominancia de sexo, ni compromiso visceral, son esporádicas aunque un 64% son hereditarias Son producidas por una alteración genética en el Cr. 1p21-22 del gen de la glomulina (26).

Ocurren en forma esporádica o se heredan con un patrón autosómico dominante en el 38%-63% de los casos. Existen 3 variantes clínicas: la forma *solitaria* (90%) cuya lesión es pequeña, aislada, azulada y algo más firme que la MVV, y se localiza habitualmente en el lecho ungueal. Las formas *múltiples (<10%) y en placas* son infrecuentes. La forma en placa ha sido descripta en forma congénita.

Figura 37 MVenosa con cel glómicas obsérvese lesiones aspecto en empedrado

38 MVenosa con cel glómicas obsérvese lesiones aspecto en empedrado

Las MGV se caracterizan por presentar dolor a la compresión. A diferencia de las MVV no afectan mucosas, hueso, músculo ni articulaciones, sólo comprometen piel y tejido subcutáneo.

Malformaciones Vasculares Linfáticas

Las malformaciones linfáticas (ML) se manifiestan por alteraciones en el desarrollo del sistema linfático desde la etapa embrionaria. Al igual que otras malformaciones, han pasado por numerosas terminologías y confusión a la hora de dar su nombre específico.

En el periodo embrionario todas las células vasculares expresan proteínas LYVE-1 y VEGFR-3. El gen Homeobox PROX1, la proteína tirosina-quinasa Syk y su sustrato SLP-76, estarían vinculados con la linfangiogénesis y el desarrollo del sistema linfático, el cual se produce a partir de las células endoteliales vasculares (27).

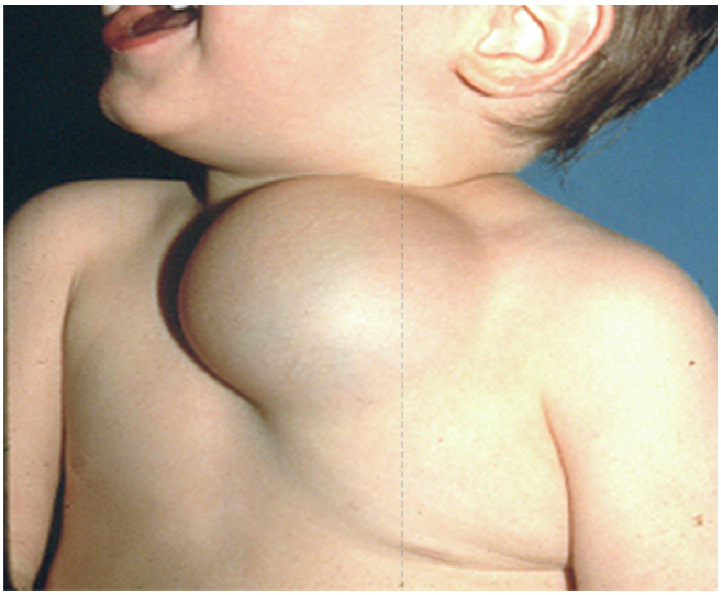
Las ML pueden ser primarias (congénitas) o secundarias (adquiridas), difusas o localizadas.

Las difusas también conocidas como linfedema pueden a su vez, ser primarias (congénitas) o secundarias (adquiridas).

Las ML localizadas son las más frecuentes, son congénitas y suelen clasificarse en macro quísticas o profundas y micro quísticas o superficiales según su morfología y ubicación. Es habitual que este tipo de malformaciones localizadas, se las reconozca también como linfangiomas en general, linfangiomas circunscriptos que corresponderían a las superficiales o pequeñas (microquísticas), o higroma quístico refiriéndose a las macroquísticas.

Las malformaciones linfáticas macroquísticas suelen evidenciarse desde el nacimiento, algunas pueden diagnosticarse intraútero. Afectan a ambos sexos, aunque algunos autores refieren mayor predisposición en el sexo masculino. La localización más frecuente es en el cuello (también conocido como higroma quístico) y axila.

Figura 39 Higroma quístico (malformación linfática macroquística)



40 Higroma quístico

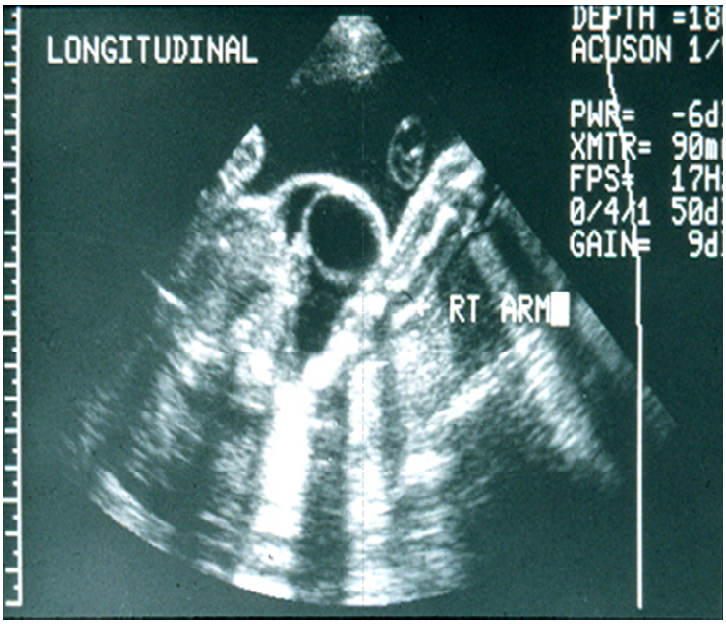
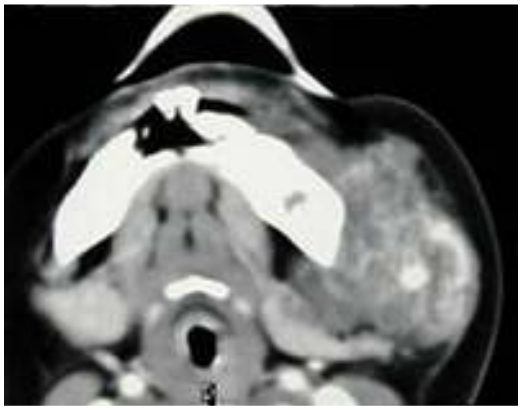


Figura 41ecografía del mismo paciente que muestra imágenes hipoecoicoas

42 Extensa M linfática

Suelen ser asintomáticas pero algunas manifiestan dolor. Aumentan gradualmente de tamaño a través del tiempo, haciéndose más significativo luego de una infección, siendo ésta la complicación más frecuente. Su morbilidad se correlaciona con el tamaño y la extensión de la lesión, y en algunos casos pueden producen obstrucción de la vía área, dificultades en el habla, la alimentación, alteraciones dentarias y óseas. Las localizadas en mejillas son comúnmente mixtas macro y microquísticas causando asimetría y distorsión de los rasgos faciales.

Figura 43 Mlinfática microquística Figura



44 RMI mismo paciente evidencia imágenes multiquísticas

Las ML microquísticas (también conocidas como linfangiomas circunscritos) suelen localizarse en miembros superiores, tronco y axila.

Figura 45 Linfangioma circunscrito

Al examen físico se observan pequeñas vesículas o pápulas hiperqueratósicas, algunas rojizas a negruzcas, con sangrado en su interior que puede presentar linforrea.
El diagnóstico es clínico, y puede complementarse con una ecografía doppler, la cual ayuda a diferenciar las malformaciones micro de las macroquísticas, y permite descartar flujo vascular pudiendo así, diferenciarlas de otras lesiones vasculares de alto y bajo flujo.

El estudio por imágenes de elección para todas estas lesiones es la resonancia magnética ya que permite corroborar la distribución y extensión de la lesión .El tratamiento dependerá de la extensión de la lesión

Los tratamiento esclerosantes con etanol o doxiciclina han demostrado resultado satisfactorios, siendo en algunos casos posible la resección quirúrgica (28)

Malformaciones Vasculares Arteriovenosas

Las malformaciones vasculares arteriovenosas (MVA) se caracterizan por presentar vasos de tipo arterial y venoso de morfología alterada. Ocurren en ambos sexos por igual y en un 60% están presentes y pueden diagnosticarse en el momento del nacimiento, el resto suelen detectarse

en la niñez y se presentan como maculas rojizas que suelen confundirse con PWS

Figura 46 MAV (malformación arteriovenosa)

Su patogénesis estaría dada por una falla en la involución de los vasos arterio-venosos de los plexos primitivos retiformes desde una etapa embrionaria temprana.

La localización más frecuente es en cabeza y cuello, debido a la gran vasculatura en esta área en la etapa embrionaria, principalmente a nivel de mejillas y pabellón auricular. Si bien la mayoría son casos esporádicos, se han descriptos recientemente sindromes familiares de MVC y MAV, debido a una alteración del gen RASA 1, que codifica en el cromosoma 5, el cual se describirá en la sección de síndromes asociados a malformaciones vasculares.

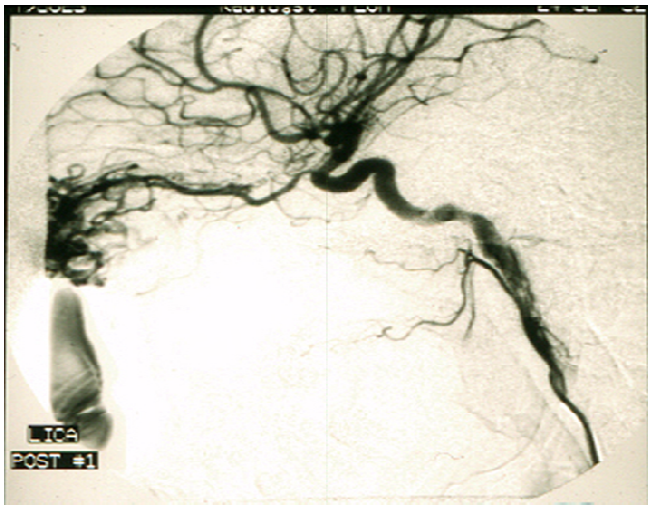
Según la clasificación de Schobinger se describen cuatro estadíos de las MAV: (29-30)

1) Fase I: Etapa quiescente, asintomática. Desde el nacimiento hasta la adolescencia. Al inicio las lesiones pueden confundirse con MVC o hemangiomas atípicos. Es importante considerar la presencia del

aumento de temperatura, soplo o frémito, característico de las lesiones arteriales.

2) Fase II: Etapa progresiva y expansiva, ya que las lesiones aumentan de tamaño y de coloración invadiendo estructuras más profundas. Comienza en la adolescencia. Puede agravarse con un trauma, o embarazo.
3) En esta etapa, claramente presentan aumento de la temperatura, soplo en la auscultación y frémito o pulso en la palpación. *(*

Figura 47 MAV estadio 2



48 angiografía mismo paciente obsérvese nidos

4) Fase III: Etapa en la que se visualiza destrucción profunda de las estructuras con necrosis de las lesiones, úlceras crónicas, dolor y tendencia a las infecciones y sangrados.
5) Fase IV: Se caracteriza por gran compromiso sistémico, con descompensación cardíaca principalmente en grandes MVA.
Este tipo de lesiones suelen valorarse clínicamente con palpación y auscultación de la lesión. La ecografía doppler color puede ser de gran ayuda para confirmar un vaso de flujo rápido y la presencia de fístulas AV. La RMI con y sin contraste de Gadolinio determinará la extensión de la lesión.

Sindromes asociados a malformaciones de flujo rápido:

Malformaciones Capilares-Malformaciones ArterioVenosas Familiares (OMIM# 608354)

Es una enfermedad hereditaria, recientemente descripta, dada por una mutación del gen RASA 1 que codifica para una proteína RasGAP ubicada en el Cr 5, locus CMC1. Dicha proteína se encuentra en receptores de varios factores de crecimiento, lo cual explicaría su fenotipo variable(31)

Se caracteriza por presentar múltiples MVC congénitas y adquiridas, de diversos tamaños, de distribución generalizada y con compromiso palmar y plantar. Dichas lesiones presentan un color pardo ocre característico, lo cual las diferencia de las típicas MVC tipo mancha en vino

de oporto o PWS a veces están rodeadas de un halo claro perilesional característico. Pueden ser redondas u ovales y se nota aumento de la temperatura local a la palpación.

Figura49 Malf. vasculares capilares atípicas color pardo anaranjado ovales o de bordes irregulares.

Figura50 Malf vasculares capilares atípicas color pardo anaranjado ovales o de bordes irregulares.

Se asocian a malformaciones arteriovenosas cutáneas, cerebrales, torácicas y abdominales.

51 madre y paciente con idénticas Malf. vasculares capilares atípicas

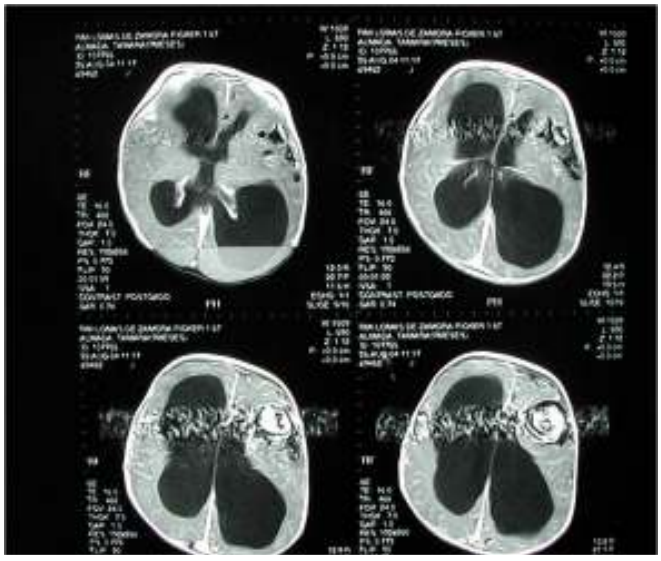


Figura 52 RMI de la paciente que muestra una MAV intracraneana frontotemporal izquierda con aneurisma.

Estos pacientes deben ser estudiados con Resonancia Magnética y ecografía doppler color para la búsqueda de malformaciones AV y fístulas AV asociadas.

Síndrome Parkes-Weber (SPW) (OMIM #608355):

Descrito por Parkes y Weber, consiste en la presencia de una MVC extensa segmentaria localizada en un miembro asociada a hipertrofia del mismo, pero el sustrato anatómico es la existencia de macro o microfistulas arteriovenosas. Las lesiones cutáneas están presentes al nacimiento y empeoran con la edad.

Recientemente se han descrito un grupo de pacientes portadores de SPW, los cuales tienen Malformaciones Vasculares capilares atípicas como las observables en el cuadro descrito de MVC-MAV. En estos pacientes se encontró también una alteración del gen RASA 1 que codifica en el Cr 5q 13.3. (32).

Figura 53 sindrome de Parkes Weber Obsérvese color pardo ocre de la Malformación vascular capilar atípica

El tratamiento dependerá de la afección de cada lesión, tratando siempre de tener una conducta más conservadora ya que las cirugías

pueden provocar nuevas fístulas dificultando aun más el manejo de dichos pacientes.

Malformaciones vasculares combinadas y complejas:

Síndrome de Klippel-Trenaunay (SKT) (OMIM #149000):

Descrito por Klippel y Trenaunay en 1990, (33) Hoy es considerada una malformación vascular compleja de bajo flujo capilar venosa y linfática asociada a hipertrofia o hipotrofia de partes blandas y óseas de los miembros afectados.

La MVC suele ser extensa segmentaria (tipo mancha en vino de Oporto) en un miembro, asociado a hipertrofia de tejidos blandos subyacentes e hipertrofia ósea. También pueden asociarse otras MVV y/o ML.

Su causa es desconocida, y se han planteado varias hipótesis, las cuales se vinculan a facotes hereditarios multifactoriales, a alteraciones en el desarrollo vascular embrionario por un defecto mesodérmico y a una mutación somática con presentación en forma de mosaicismo cutáneo por pérdida de la heterocigocidad. Si bien el SKT ocurre en forma esporádica se han descrito casos familiares y Happle sostiene que ambas formas pueden manifestarse debido a una herencia paradominante de un mismo defecto genético. Algunos casos de SKT han sido vinculados con una mutación del Cr 5q13.3 responsable del aumento de expresión del factor angiogénico VG5Q.

A nivel cutáneo el 95% de los pacientes presenta una MVC extensa desde el nacimiento. La localización más frecuente es a nivel de los miembros inferiores. El compromiso ipsilateral del miembro superior e inferior se da en el 10-15% de los casos. Los pacientes con MVC de bordes geográficos pueden presentar un riesgo mayor de complicaciones y malformaciones vasculares linfáticas subyacentes.

Figura 54 PWS borde geográfico en paciente portadora de síndrome de Klippel Treanunay (SKT)

Hay pacientes que evidencian compromiso bilateral sobre todo a nivel de miembros inferiores.

Figura 55 SKT bilateral

Pueden observarse malformaciones del sistema venoso superficial y profundo y la hipertrofia puede ser el resultado de hipertrofia ósea o de partes blandas

Figura 56 SKT con severa hipertrofia del miembro afectado

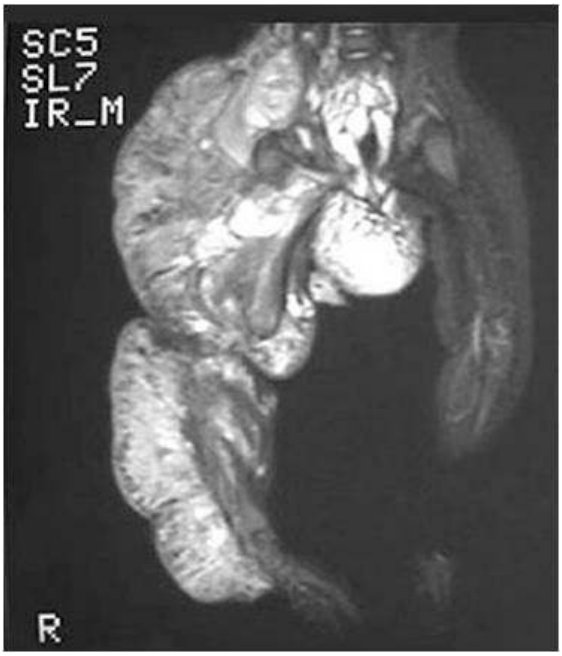


Figura 57 RMI mismo paciente donde se evidencia extenso compromiso linfático

En asociación con este síndrome se han descrito otras anomalías viscerales que incluyen: malformaciones vasculares del colon, el recto, los

pulmones, la vagina, el retroperitoneo y la vejiga (existe un 17% de uropatías obstructivas); y linfangiectasias intestinales. También se han descrito alteraciones oculares, macrodactilia, polidactilia y sindactilia.

Figura 58 Macrodactilia y sindactilia frecuentemente observables en SKT

El diagnóstico se basa en la evaluación clínica y se complementa con estudios por imágenes. El examen físico consiste en la palpación y auscultación del miembro afectado, confirmando la ausencia de latidos, frémitos o aumento de la temperatura como así también exámenes de laboratorio para descartar la presencia de coagulación intravascular localizada (34)

La ecografía abdominal se realiza para descartar la presencia del Tumor de Wilms asociado a la hemihipertrofia. En los pacientes que presentan una MVC extensa es importante realizar una ecografía doppler color para descartar trombosis venosas profundas y superficiales La RMI con y sin contraste delimita la extensión y el tipo de dichas

malformaciones, pudiendo así, realizar los respectivos diagnósticos diferenciales. Los estudios flebográficos pueden ser de utilidad para valorar el patrón de las malformaciones venosas.

Debido a la hipertrofia del miembro afectado es importante realizar seguimiento conjunto con ortopedia y traumatología, para valoración y tratamiento de las asimetrías.

Siendo de utilidad la realización de radiografías de medición ósea comparativas 1 a 2 veces al año.

El tratamiento depende de la extensión de cada lesión, suele ser de manejo multidisciplinario y complejo, y al igual que en el SSW estos pacientes participan de clínicas vasculares interdisciplinarias para decidir su tratamiento.

Síndrome Proteus (OMIM #176920):

Es un desorden que se caracteriza por presentar hipertrofia del tejido celular subcutáneo y óseo principalmente en manos y pies, hemihipertrofia, exostosis, lipomas, anomalías vasculares y nevos epidérmicos.

Figura 59 Sindrome Proteus

Si bien su patogénesis no se encuentra totalmente esclarecida, Happle ha planteado que el sindrome es la manifestación de un mosaicismo cutáneo debido a una mutación genética postcigótica, en la cual la expresión total de la enfermedad sería letal. El PTEN es un gen

supresor tumoral, localizado en el Cr 10q 23.31, fue postulado como el responsable de dicha enfermedad (35)

Luego de una convención del Instituto Internacional de la Salud (NIH) en 1998 y de su revisión en el 2004, se han definido los criterios necesarios para realizar el diagnóstico del Síndrome de Proteus. (36)

Los pacientes deben presentar todos los criterios generales y al menos un criterio del grupo A, dos del grupo B o tres del grupo C.

- Criterios generales: Distribución mosaico de las lesiones cutáneas, de aparición esporádica y de curso progresivo.
- Categoría A: Nevo del tejido conectivo tipo cerebriforme de manos y pies.
- Categoría B: Nevo epidérmico verrugoso lineal, crecimiento desproporcionado, tumores como cistadenoma ovárico bilateral o adenoma monomórfico parotídeo.
- Categoría C: Desorganización del tejido adiposo, lipomas, malformaciones vasculares (MVC, MVV, MVL, combinadas), quistes pulmonares y fenotipo facial característico. El fenotipo facial consta de frente ancha, puente nasal amplio, cara alargada y triangular, y dolicocefalia.

Otras características asociadas al síndrome son los quistes renales, las convulsiones (13%) y la diabetes insípida.

Debe diferenciarse del Sindrome CLOVE (37) caracterizado por lipomatosis congénita, hipercrecimiento, malfomaciones vasculares y nevo epidérmico., Estos pacientes no tienen el nevo conectivo cerebriforme como los portadores de síndrome Proteus

Como ya se mencionó previamente en otros síndromes, el manejo de dichos pacientes es difícil, complejo y siempre requiere de un equipo multidisciplinario.

Sindrome de Gorham

El sindrome descripto por Gorham (38) también conocido como “enfermedad de los huesos fantasmas”es extremadamente raro y esporádico y está caracterizado por la presencia de múltiples malformaciones venosas, capilares y linfáticas en la piel, el mediastino y el esqueleto, donde determinan una osteolisis masiva. Los cambios osteolíticos son atribuidos a la proliferación vascular, resultando en un reemplazo total del hueso sin reparación fibrosa, lo que produce una lenta desintegración. Las lesiones óseas se manifiestan por dolor, fracturas patológicas y deformidades esqueléticas.

Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (OMIM #153480):

Es un sindrome de herencia autosómica dominante, con un fenotipo variable. Actualmente se ha demostrado la alteración genética del PTEN, un gen supresor tumoral localizado en el Cr 10q23.31. La enfermedad de Cowden también presenta el gen PTEN alterado, correspondiendo ambos sindromes a enfermedades alélicas.

Se caracterizada por presentar múltiples hamartomas, macrocefalia, retraso del desarrollo, lipomas subcutáneos y viscerales, lentiginosis a nivel del pene y malformaciones vasculares. Los lipomas y las lentiginosis son las manifestaciones cutáneas más frecuentes. Las malformaciones vasculares asociadas al sindrome son del tipo capilar, aunque las MAV también han sido descriptas.

Bibliografía

1. Mulliken JB. Classification of vascular birthmarks. En: Mulliken JB, Young AE. Vascular birthmarks: Hemangiomas and Malformations. Philadelphia: WB Saunders; 1988: 24-37.

2. Smoller, Rosen. PWS: a disease of altered neural modulation of blood vessels? *Arch Dermatol* 1986;122:177-9.

3. North PE, Sanchez-Carpintero I, Mizeracki A, Waner M, and Mihm MC. The distinctive histology of lip enlargement in port-wine stains: a clinicopathological study. *Lab Invest* 2003; 83(1):96A.

4. Cordisco MR. An update on lasers in children. *Curr opin Pediatr* 2009;21:499-504

5. Cordisco MR, Greco MF, Komar B, et al. Laser treatment in vascular anomalies in infancy:10 year experience [abstract]. Poster

presentation in 4th Meeting Latinoamerican Society for Pediatric Dermatology 4–6 April 2006.Buenos Aires Argentina

6. Yang MU, Yaroslavsky AN, Farinelli WA, Flotte TJ, Rius-Diaz F, Tsao SS, et al. Long-pulsed neodymium:yttrium-aluminumgarnet laser treatment for port-wine stains.J Am Acad Dermatol 2005;52:480-90.

7. Pung et al. Implications on the combined use of the PDL and a topical angiogenesis inhibitor for treatment of PWS birthmarks. *Lasers Surg Med* 2008;40: 1-5.

8. Tallman B, Tan OT, Morelli JG, Piepenbrink J, Stafford TJ,Trainor S, et al. Location of port-wine stains and the likelihood of ophthalmic and/or central nervous system complications.Pediatrics 1991;87:323-7.

9. Marti-Bonmati L, Menor F, Poyatos C, Cortina H. Diagnosis of Sturge-Weber syndrome: comparison of the efficacy of CT and MR imaging in 14 cases. Am J Roentgenol 1992;158: 867-71.

10. Ota M, Kawamura T, Ito N. Phacomatosis pigmentovascularis. Jpn J Dermatol 1947; 52:1-3

11. Happle R. Phacomatosis pigmentovascularis revisited and reclassified. Arch Dermatol. 2005;141:385-388

12. Enjolras O. Cutis marmorata telangiectática congénita. Ann Dermatol Venereol 2001; 128: 161-6.

13. Garavelli L, Leask K, Zanacca C, Pedori S, 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: 117-28.

14. Letterboer TG, Zewald RA, Kamping EJ, De Haas G, et al. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: ENG and ALK-1 mutations in Dutch patients. Hum Genet 2005;116:8-16

15. Paller AS, Mancini AJ. “Disorders of hair and nails” en Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology, Cap 7, Editores Paller AS, Mancini AJ. Elsevier Saunders, 2006;148-149. Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology. 3rd edition.

16. Kanitakis J, Allombert C, Doebelin B, Deroo-Berger MC, Grande S, Blanc S, Claudy A. Fucosidosis with angioqueratoma. Inmunohistochemical and electronmicroscopic study of a new case and literature review. J Cutan pathol 2005;32:506-511.

17. Larralde Margarita, Luna Paula Carolina. Fabry Disease in “*Fitzpatrick´s Dermatology in General Medicine*” Seventh edition. Edited by Wolff, Goldsmith, Katz, Gilchrest, Paller and Leffell. Mc Graw Hill medical publishing division. 2007,Chapter 136, 1281-88

18. Linthorst GE, De Rie MA, Tjiam KH, Dingemans KP, Hollak, C, Misdiagnosis of Fabry disease: importance or biochemical confirmation of clinical or pathological suspicion Br J Frtmatol. 2004, 150;575-7

19. Boon LM, Mulliken JB, Vikkula M, Watkins H, Seidman J, Olsen BR, Assignment of a locus for dominantly inherited venous malformations to chromosome 9p. Hum Mol Genet. 1994 Sep;3(9):1583-7

20. Enjolras O, Ciabrini D, Mazoyer E, Laurean C Herbreteau D,. Extensive pure Venous malformations in the upper or coger limb: a review of 27 cases J Am Acad Dermatol 1997;36:219-25

21. Mazoyer E, Enjolras Om laurean C, Houdart E, drouet L, coagulation abnormalities associated with extensive venous malformations of the limbs. Differentiation from Kasabach –Merritt syndrome. Clin Lab haematol 2002; 24:243-51

22. Bean WB. Blue rubber bleb nevi of the skin and gastrointestinal tract. In: Vascular spiders and related lesions of the skin. Springfield (IL): Charles Thomas; 1958. pp. 178-85.

23. Gallo SH, McClave SA Blue rubber bleb nevus syndrome gastrointestinal involvement and its endoscopic presentation, Gastrointest Endosc 1992 38: 72–76.

24. Boente MD, Cordisco MR, Frontini MD, Asial RA. Bean syndrome: evolution of four cases and clinical response to pharmacologic agents. *Pediatr Dermatol* 1999;16:222

25. Perkins P, Weiss SW. Spindle cell hemangioendothelioma.An analisys of 78 cases with reassesments of its pathogenesis and biologic behavior Am J Surg Pathol. 1996, 20: 1196-204.

26. Brouilliard P,Ghashiibe M,Pennington A, Boon L, Dompmartin A,Temple I ,Cordisco M, Adams D, Piette, F Harper J, Syed S, Boralevi F,Taieb A,Danda, S,Baselga E Enjolras O, Muulliken J, Vikkula. M.Four common glomulin Mutation cause two thirds of glomuvenous malformations ("familial glomangiomas"): evidence for a founder effect J Med Genet 2005; 42(2)e,

27. Wigle JT, Oliver G. Prox1 function is required for the development of the murine lymphatic system. Cell 1999;98 769-78.

28. Greene AK, Burrows PE, Smith L, Mulliken JB. Periorbital lymphatic malformation: clinical course and management in 42 patients. Plast Reconstr Surg 2005;115:22-3

29. Enjolras O, Logeart I, Gelbert F, Lemarchand-Venencie F, Reizine D, Guichard JP, et al. Malformations arte´rioveineuses: e´tude de 200 cas. Ann Dermatol Venereol 1999;127:17-22.

30. Kohout MP, Hansen M, Pribaz JJ, Mulliken JB. Arteriovenous malformations of the head and neck: natural history and management. Plast Reconstr Surg 1998;102:643-

31. Eerola I, Boon L, Mulliken J, et al. Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation, a new Clinical and Genetic Disorder

Caused by RASA1 Mutations. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 1240-1249.

32. Revencu N, Boon LM, Mulliken JB, Enjolras O, Cordisco MR, Burrows PE, Clapuyt P, Hammer F, Dubois J, Baselga E, Brancati F, Carder R, Quintal JM, Dallapiccola B, Fischer G, Frieden IJ, Garzon M, Harper J, Johnson-Patel J, Labrèze C, Martorell L, Paltiel HJ, Pohl A, Prendiville J, Quere I, Siegel DH, Valente EM, Van Hagen A, Van Hest L, Vaux KK, Vicente A. Parkes Weber syndrome, vein of Galen aneurysmal malformation, and other fast-flow vascular anomalies are caused by RASA1 mutations. Hum Mutat. 2008 Jul;29(7):959-65.

33. Klippel LM, Trenaunay P. Du naevus variqueux oste´ ohypertrophique. Arch Gen Med (Paris) 1900;185:641-72.

34. Kanterman RY, Witt PD, Hsieh PS, Picus D. Klippel-Trenaunay syndrome: findings and percutaneous intervention. AJR Am J Roentgenol 1996;167:989-95.

35. Barker K, Martinez A, Wang R et al: PTEN mutations are uncommon in Proteus syndrome. J Med Genet 2001; 38: 480– 481.

36. Biesecker LG, Happle R, Mulliken JB et al: Proteus syndrome: diagnostic criteria, differential diagnosis, and patient evaluation.Am J Med Genet 1999; 84: 389–395

37. Saap J, Turner J, van de Kamp J, Van Dljk F, Lowry R, Biesecker L Newly delineated Syndrome of Congenital LIpomatous Overgrowth, Vascular Malformations and Epidermal Nevi(CLOVE Syndrome) in seven Patient. American Journal of Med Genetics 2007 Par A 143 A:2944-2958.

38. Gorham LW, Stout AP. Massive osteolysis (acute spontaneous absorption of bone, phantom bone, disappearing bone); its relation to hemangiomatosis. J Bone Joint Surg Am 1955;37:985-1004.