



Síndromes neurocutáneos

V. Cantarín Extremera, A. Duat Rodríguez

FAE Sección de Neuropediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid



Resumen

Los síndromes neurocutáneos constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas caracterizadas por la afectación simultánea del sistema nervioso central y la piel. Entre los más destacables en la población pediátrica se encuentran: la neurofibromatosis tipo 1 (NF1), el complejo de esclerosis tuberosa (CET), el síndrome de Sturge-Weber (SSW) y la incontinencia pigmentaria (IP). La NF1, asociada a variantes patogénicas en el gen *NF1*, se caracteriza por manchas “café con leche”, neurofibromas y un riesgo incrementado de glioma del nervio óptico. El CET, consecuencia de mutaciones en *TSC1* o *TSC2*, presenta diferentes tipos de lesiones cutáneas, como máculas hipomelanóticas o angiofibromas, lesiones cerebrales, renales, oftalmológicas y cardíacas, además de epilepsia y trastornos del neurodesarrollo. El SSW se debe a mutaciones somáticas en *GNAQ* y se manifiesta con la típica mancha en vino de Oporto, angiomatosis leptomeníngea y glaucoma. La IP, enfermedad ligada al cromosoma X, por mutaciones en *IKBKG*, afecta predominantemente a mujeres y presenta lesiones cutáneas evolutivas junto con posible compromiso neurológico y oftalmológico. El reconocimiento clínico precoz, frecuentemente a partir de hallazgos dermatológicos, por parte del pediatra, es fundamental para el diagnóstico e intervención oportunos. Existen terapias dirigidas, como los inhibidores de mTOR o MEK en casos seleccionados.

Palabras clave: Síndromes neurocutáneos; Neurofibromatosis tipo 1; Esclerosis tuberosa; Síndrome de Sturge-Weber; Incontinencia pigmentaria.

Key words: *Neurocutaneous syndromes; Neurofibromatosis type 1; Tuberous sclerosis complex; Sturge-Weber syndrome; Incontinentia pigmenti.*

Abstract

Neurocutaneous syndromes represent an heterogeneous group of genetic disorders characterized by simultaneous involvement of the central nervous system and the skin. Among the most relevant in the pediatric population are Neurofibromatosis type 1 (NF1), Tuberous Sclerosis Complex (TSC), Sturge-Weber Syndrome (SWS), and Incontinentia Pigmenti (IP). NF1, associated with pathogenic variants in NF1 gene, is characterized by café-au-lait macules, neurofibromas, and an increased risk of optic pathway glioma. TSC, resulting from mutations in TSC1 or TSC2 genes, presents with various types of skin lesions such as hypomelanotic macules and facial angiofibromas, along with cerebral, renal, ophthalmologic, and cardiac involvement, in addition to epilepsy and neurodevelopmental disorders. SWS is caused by somatic mutations in GNAQ gene and manifests with the characteristic port-wine stain, leptomeningeal angiomatosis, and glaucoma. IP, an X-linked condition caused by mutations in IKBKG, predominantly affects females and presents with stage-specific cutaneous lesions as well as potential neurological and ocular involvement. Early clinical recognition, often initiated through dermatological findings by the pediatrician, is crucial for timely diagnosis and intervention. Targeted therapies, such as mTOR or MEK inhibitors, are available for selected cases.

OBJETIVOS

- Reconocer los principales síndromes neurocutáneos pediátricos (neurofibromatosis tipo 1, complejo esclerosis tuberosa, síndrome de Sturge-Weber e incontinencia pigmentaria), sus características clínicas más destacadas y su modo de presentación, facilitando un enfoque diagnóstico.
- Comprender las bases genéticas y fisiopatológicas que subyacen a estos trastornos.
- Identificar las manifestaciones cutáneas, neurológicas y sistémicas más relevantes de cada síndrome, así como sus implicaciones.
- Conocer los criterios diagnósticos actuales y las herramientas complementarias necesarias para el diagnóstico precoz y el seguimiento multidisciplinario.
- Conocer las principales estrategias terapéuticas disponibles, con énfasis en el abordaje integral del paciente pediátrico y su familia.

Introducción

Los trastornos neurocutáneos son enfermedades multisistémicas caracterizadas por afectación del sistema nervioso central y la piel, principalmente. Presentan herencias variadas o aparición esporádica, con manifestaciones progresivas y fenotipos diversos. El reconocimiento clínico precoz, especialmente mediante el examen cutáneo, es esencial para orientar el tratamiento.

Autora de correspondencia: veronica.cantarin@salud.madrid.org

<https://doi.org/10.63149/j.pedint.71>

Los trastornos neurocutáneos son un grupo de enfermedades genéticas con afectación predominante del sistema nervioso central y la piel, debido a su origen común en el tejido ectodérmico primitivo. Se debe tener en cuenta que los síntomas y signos suelen aparecer de forma progresiva desde el nacimiento hasta la edad adulta, con una expresión fenotípica variable incluso dentro de una misma familia, lo que puede condicionar un reto diagnóstico. Los pediatras deben estar familiarizados con los trastornos neurocutáneos más frecuentes, ya que un simple examen cutáneo puede abrir un diagnóstico diferencial y conducir a una mejor atención del paciente. El tratamiento suele ser sintomático, si bien los avances en el conocimiento de la fisiopatología han conllevado el desarrollo de terapias específicas para muchas de las complicaciones que presentan^(1,2).

Se conocen más de cincuenta síndromes neurocutáneos, pero nos centraremos en describir los más frecuentes en la edad pediátrica.

Neurofibromatosis tipo 1

Introducción

La neurofibromatosis tipo 1 es una enfermedad multisistémica caracterizada por manchas “café con leche” (MCCL), neurofibromas y mayor riesgo de desarrollo tumoral, cuya morbimortalidad está asociada a las complicaciones multisistémicas que pueden aparecer a lo largo de su evolución.

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es el síndrome neurocutáneo más fre-

cuente, afectando a 1 de cada 3.000 a 4.000 nacidos vivos. El gen responsable (*NF1*) se localiza en el cromosoma 17q11.2 y en el 50 % de los casos se ve alterado por mutaciones *de novo*; el resto, con un patrón de herencia autosómica dominante. Se trata de un gen supresor de tumores que sintetiza una proteína denominada neurofibromina que ayuda a regular el ciclo celular inhibiendo las vías de señalización RAS/MAPK (*mitogen activated protein kinase pathway*) y PI3K-AKT-mTOR (*phosphatidylinositol 3-kinase-Akt signaling-mammalian target of rapamycin pathway*). Cuando estas vías no se controlan, aumenta el riesgo de formación de tumores, como sucede en los pacientes con NF1⁽²⁾.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la NF1 son extremadamente variables, tanto en función del individuo como de la edad (Fig. 1) y consisten en: MCCL, efélides axilares e inguinales, neurofibromas periféricos y nódulos de Lisch. Las complicaciones severas afectan a una minoría de pacientes; sin embargo, es lo que va a condicionar la morbimortalidad de esta enfermedad⁽³⁾.

Dentro de las manifestaciones clínicas destacamos:

- **Fenotipo de rasopatía:** macrocefalia, talla baja, rasgos faciales sutiles (hipertelorismo con fisuras palpebrales antimongoloides, *epicantus*, ptosis y orejas en rotación posterior con hélix engrosada) y anomalías torácicas (*pectus carinatum* y *excavatum*)⁽³⁾.

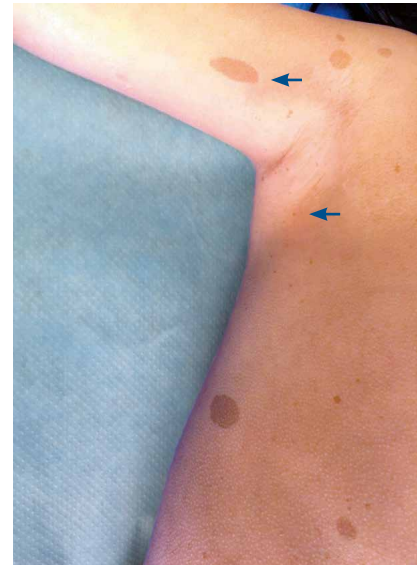


Figura 2. Manchas “café con leche” y efélides axilares en paciente con neurofibromatosis tipo 1.

- **Manifestaciones cutáneas:** son características: las MCCL (100 %) (número ≥ 6); las efélides o pecas, que son MCCL de pequeño tamaño localizadas en pliegues axilares e inguinales (Fig. 2); los nevus anémicos (50 %), máculas pálidas de contorno polilobulado muy sutiles, generalmente en la región preesternal, que se ponen de manifiesto al frotar ligeramente la zona; y los xantogranulomas juveniles, que consisten en una pápula anaranjada, solitaria o múltiple, en cualquier localización corporal^(3,4).
- **Manifestaciones esqueléticas:** destacan las displasias de huesos largos, del esfenoides, vertebrales y pseudoartrosis, pudiendo causar deformidades. Con frecuencia, padecen

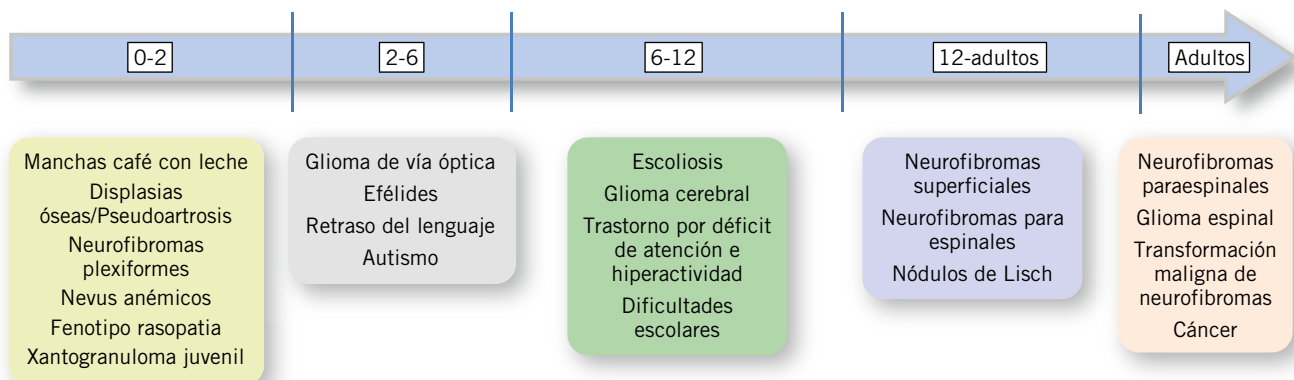


Figura 1. Desarrollo de hallazgos clínicos de neurofibromatosis tipo 1 según la edad en años. Fuente: Duat-Rodríguez. A. Neurofibromatosis tipo 1. *Pediatr Integral*. 2020; 6: 334-41. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2020-09/neurofibromatosis-tipo-1/>.

escoliosis, principalmente cervical o torácica superior^(3,4).

- **Manifestaciones oculares:** los nódulos de Lisch son hamartomas del iris pigmentados y asintomáticos, que aumentan en número y tamaño con la edad^(3,4).
- **Manifestaciones neurológicas:** las alteraciones del aprendizaje y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) suponen el mayor problema evolutivo de los niños con NF1. A nivel del sistema nervioso central (SNC), se describe la malformación de Arnold Chiari tipo I, la hidrocefalia, lesiones cerebrovasculares (estenosis, aneurismas o síndrome de moyamoya) y las características hiperséñales en las secuencias T2 de la resonancia magnética (RM) craneal o UBOs (*unidentified bright objects*), correspondiendo a áreas de vacuolización intramielínica, no asociándose a alteraciones clínicas^(3,4).
- **Neurofibromas:** son los tumores más frecuentes en la NF1 y pueden aparecer en cualquier localización. Aunque benignos, según el tamaño y la localización, pueden causar complicaciones, como dolor y deformidades. En ocasiones, se palpan más que se ven. Algunos, histológicamente, corresponden a neurofibromas plexiformes, lo que será relevante para el tratamiento. La transformación maligna de un neurofibroma a un neurofibrosarcoma es rara en la

infancia, pero los síntomas de alarma incluyen: aumento brusco de tamaño, cambio de textura (aumento de la consistencia), dolor intenso y sintomatología neurológica distinta de la habitual⁽³⁾.

- **Gliomas de la vía óptica (GVO):** tumor más frecuente del SNC, afectando hasta un 30 % de los niños con NF1. La mayoría son asintomáticos con una evolución estable, pero un 7-17 % pueden producir síntomas (disminución de agudeza visual uni o bilateral, proptosis, estrabismo, nistagmo etc...)⁽³⁾.
- **Otras:** alteraciones en el crecimiento, pubertad, osteoporosis o alteraciones en el sistema cardiovascular, preferentemente displasias arteriales fibromusculares. La hipertensión arterial que puede producirse puede ser de causa idiopática, por un feocromocitoma, o secundaria a una vasculopatía renal o aórtica⁽³⁾.

Diagnóstico

El diagnóstico de la NF1 se establece mediante una serie de criterios clínicos. Algunas manifestaciones tempranas en niños pequeños, aunque no recogidas entre los criterios diagnósticos, pueden ser altamente sugestivas de NF1.

El Instituto Nacional de Salud de EE.UU. definió en 1988 un consenso de criterios clínicos para el diagnós-

tico de NF1, actualizados en 2021⁽⁵⁾ (Tabla I). En lactantes y niños pequeños debemos buscar otras manifestaciones, como neurofibromas plexiformes superficiales congénitos, nevus anémicos, xantogranuloma juvenil o la presencia de un fenotipo de rasopatía. La confirmación molecular puede llevar al diagnóstico hasta en un 95 %.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la NF1 se establece con otras enfermedades que presentan MCCL, tumores u otras rasopatías.

Además de considerar otras condiciones pigmentarias, enfermedades que presenten MCCL o enfermedades que causen tumores, en la infancia debemos pensar en otras rasopatías, principalmente el síndrome de Legius, caracterizado por MCCL y efélides, sin neurofibromas ni gliomas ópticos⁽³⁾.

Tratamiento

Los pacientes con NF1 requieren una atención integral con la que detectar desde los problemas de aprendizaje o el TDAH hasta síntomas derivados de las manifestaciones tumorales que requieran de otras intervenciones farmacológicas o quirúrgicas⁽⁶⁾. El selumetinib, inhibidor de MEK, está autorizado en niños mayores de 2 años con neurofibromas plexiformes sintomáticos no operables, siendo los principales síntomas el dolor y el crecimiento tumoral⁽³⁾.

Tabla I. Resumen de los criterios clínicos y genéticos diagnósticos de los diferentes síndromes neurocutáneos

	Criterios clínicos	Prueba genética
Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)	<p>A. Paciente sin antecedentes familiares de NF1: debe presentar, al menos, dos de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> – ≥6 manchas café con leche: <ul style="list-style-type: none"> • ≥0,5 cm en prepúberes • ≥1,5 cm en adolescentes o adultos – Efélides axilares o inguinales – Neurofibroma plexiforme o ≥2 neurofibromas de cualquier otro tipo – Glioma de la vía óptica – ≥2 nódulos de Lisch en iris (por lámpara de hendidura) o anomalías coroideas (por OCT infrarrojo) – Lesión ósea típica: displasia esfenoidal*, arqueamiento antelateral de tibia o pseudoartrosis de huesos largos – Mutación patogénica heterocigota en el gen NF1 detectable en >50 % de las células nucleadas en sangre <p>B. Paciente con un progenitor diagnosticado de NF1: basta con cumplir uno de los criterios anteriores</p>	Mutación en gen NF1

(Continúa)

Tabla I (continuación). Resumen de los criterios clínicos y genéticos diagnósticos de los diferentes síndromes neurocutáneos

	Criterios clínicos	Prueba genética
Complejo esclerosis tuberosa (CET)	<p>Diagnóstico definitivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 2 criterios mayores o - 1 mayor + ≥ 2 menores - Mutación genética patogénica <p>Criterios mayores:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Máculas hipopigmentadas (≥ 3, ≥ 5 mm) - Angiofibromas faciales (≥ 3) o placa fibrosa cefálica - Placa "shagreen" - Fibromas ungueales (≥ 2) - Displasia cortical (túberes, líneas de migración lineal) - Nódulos subependimarios (≥ 2) - SEGA - Rabdomioma cardíaco - Angiomiolipoma renal (≥ 2) - Hamartomas retinianos múltiples - Linfangioleiomiomatosis pulmonar <p>Menores:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Quistes renales - Pits dentales (≥ 3) - Fibromas orales (≥ 2) - Lesiones acrómicas en retina - Lesiones en "confeti" - Hamartomas no renales - Lesiones óseas escleróticas 	Mutación en <i>TSC1</i> o <i>TSC2</i>
Síndrome de Sturge-Weber (SSW)	<p>Diagnóstico definitivo >2/3:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MVO - Angiomatosis leptomeníngea - Glaucoma precoz 	No necesaria, mutación somática en <i>GNAQ</i>
Incontinencia pigmentaria (IP)	<p>Si no hay un familiar femenino de primer grado afecto, el diagnóstico se hace con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 2 criterios mayores o 1 criterio mayor y ≥ 1 criterio menor - Si hay un familiar femenino de primer grado afecto, el diagnóstico se hace con la presencia de cualquiera de los criterios mayores o de, al menos, dos criterios menores <p>Criterios mayores:</p> <p>Diagnóstico clínico en niñas con lesiones cutáneas, distribuidas siguiendo las líneas de Blaschko y que evolucionan en fases:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fase vesiculosa (periodo neonatal) 2. Fase verrugosa 3. Fase hiperpigmentada (marmórea o en espiral) 4. Fase atrófica/hipopigmentada residuales <p>Menores:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anomalías dentales - Afectación ocular (retinopatía, desprendimiento) - Alopecia - Anomalías del pelo (incluidas las cejas y pestañas) - Anomalías de las uñas - Anomalías del paladar - Anomalías de pezones y mamas - Abortos múltiples de fetos masculinos - Hallazgos histopatológicos cutáneos típicos - Anomalías del sistema nervioso central <p>La eosinofilia y la inactivación sesgada del cromosoma X apoyan el diagnóstico en todos los casos</p>	La identificación de una variante patogénica en el gen <i>IKBKG</i> , además de criterios mayores o menores, confirma el diagnóstico de IP

*: La displasia del ala esfenoidal no se considera criterio independiente si hay neurofibroma plexiforme orbitario ipsilateral. Al menos, uno de los criterios pigmentarios (manchas o efélides) debe ser bilateral. MVO: mancha en vino de Oporto; OCT: tomografía de coherencia óptica; SEGA: astrocitoma de células gigantes.

Complejo esclerosis tuberosa

El complejo esclerosis tuberosa (CET) es un trastorno neurocutáneo caracterizado por la aparición de tumores benignos en cerebro, corazón, riñón y ojo, así como diferentes lesiones cutáneas (máculas hipopigmentadas y angiofibromas faciales, entre otros). La epilepsia y los trastornos del neurodesarrollo constituyen las morbilidades principales en la edad pediátrica.

El complejo esclerosis tuberosa (CET) es un trastorno genético, autosómico dominante, caracterizado por una predisposición para la formación de tumores benignos (hamartomas) en múltiples órganos. Las mutaciones identificadas en el CET se localizan en dos genes: *TSC1* (9q34.13) y *TSC2* (16p13.3), que codifican para las proteínas hamartina y tuberina, respectivamente, que forman un complejo que regula el crecimiento celular a través de la vía mTOR. Cualquier mutación de *TSC1* o *TSC2* dará lugar a una activación no coordinada de mTOR, conllevando el desarrollo de tumores. Se evidencia una mutación en *TSC1* y *TSC2* en el 90 % de los casos, dejando un 10 % sin mutación conocida, pudiendo ser debida a mosaicismos. No existe una relación entre genotipo y fenotipo, si bien las mutaciones en *TSC2* se han relacionado con mayor gravedad por afectación neurológica⁽⁷⁾.

Manifestaciones clínicas

Las lesiones cutáneas, presentes en el 95-100 % de los pacientes con CET, fundamentalmente las máculas hipopigmentadas, constituyen un marcador diagnóstico fundamental de la enfermedad, incluso al nacimiento. Los rabdomiomas cardíacos, los angiomliomas renales y los túberes corticales constituyen los hallazgos fundamentales de esta entidad⁽⁸⁾.

Lesiones cutáneas/mucosas/dentales

- **Máculas hipopigmentadas.** Lesiones planas, blancas, típicamente descritas con forma de “hoja de fresno”, pero variables. La hipomelanosis del pelo (poliosis o mechón blanco) también se considera una mácula hipopigmentada^(7,9).
- **Lesiones en confeti.** Máculas hipopigmentadas de entre 1-3 mm,



Figura 3. Placa chagrín o *Shagreen* de gran tamaño en localización típica.

- dispersas sobre una región corporal como las piernas o los brazos^(7,9).
- **Angiofibromas faciales.** Son lesiones papulares de distribución malar o perioral, pudiendo confundirse con acné en la adolescencia^(7,9).
- **Placas cefálicas fibrosas.** Lesiones elevadas en cara o cuero cabelludo de tonalidad similar a la piel sana, rosadas, rojas o, incluso, marrones^(7,9).
- **Placas chagrín o *Shagreen*** (Fig. 3). Son relativamente específicas para el diagnóstico del CET. Se presentan como lesiones en forma de placa, como “piel de naranja”, normalmente en la región lumbosacra^(7,9).
- **Fibromas ungueales.** Tumoraciones del color de la piel o rojizas, que aparecen con más frecuencia en los dedos de los pies. En ocasiones, previamente, puede verse un surco o canalículo en la uña^(7,9).

- **Fibromas orales.** Son nódulos fibrosos, localizados generalmente a nivel gingival, aunque pueden verse en lengua, labios y mucosa yugal^(7,9).
- **Punteado del esmalte dental.**

Manifestaciones neurológicas

Las crisis epilépticas constituyen una de las manifestaciones clínicas más prevalentes en el CET (90 %), siendo este el principal motivo de su diagnóstico, si bien la práctica totalidad de los pacientes ya cuentan con otros estigmas cutáneos previos⁽⁸⁾. Otro aspecto importante por su prevalencia (50 %) lo constituyen los trastornos del neurodesarrollo, conocidos como trastornos neuropsiquiátricos asociados al CET (en inglés *TAND*)⁽¹⁰⁾.

Dentro de los hallazgos neuropatológicos del SNC destacamos:

- **Túberes/displasias corticales** (Fig. 4). Son anomalías focales de la arquitectura cerebral, responsables del desarrollo de la epilepsia, no por el túber en sí mismo, sino por el tejido perituberal^(7,9).
- **Nódulos subependimarios (NSE)** (Fig. 4). Lesiones localizadas en la pared de los ventrículos, generalmente próximas a los agujeros de Monro. Se desarrollan durante la vida fetal y degeneran o calcifican posteriormente^(7,9).

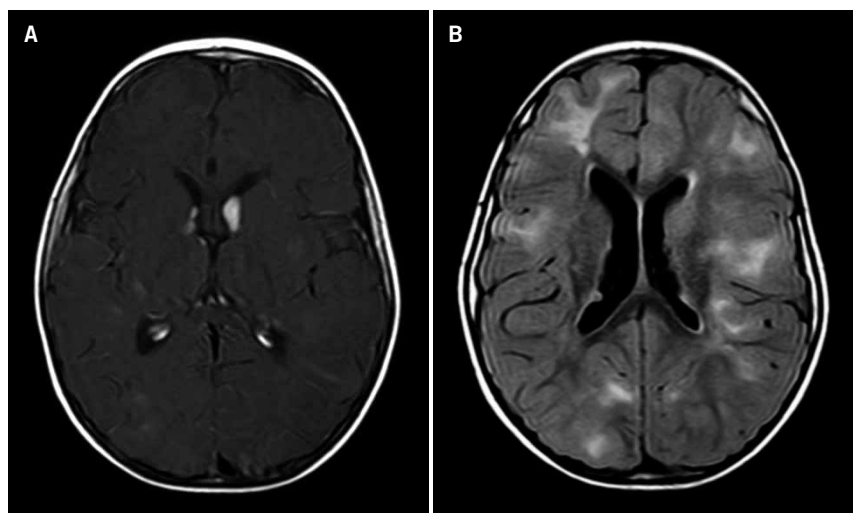


Figura 4. **A.** RM craneal, corte axial en secuencia T1 con contraste, donde se aprecia lesión ovalada adyacente al agujero de Monro izquierdo, con 13 mm de eje anteroposterior, compatible con SEGA. En el agujero de Monro derecho se aprecia otra lesión de menor tamaño, compatible con nódulo subependimario. **B.** RM craneal axial en secuencia T2 FLAIR, donde se aprecian múltiples imágenes triangulares hiperintensas con base en la corteza y punta dirigida hacia los ventrículos, que ensanchan el córtex, compatibles con túberes.

- **Astrocitomas de células gigantes o SEGA** (Fig. 4). Tumores benignos de crecimiento muy lento que, típicamente, asientan adyacentes al agujero de Monro, pudiendo causar hidrocefalia por obstrucción, apareciendo sintomatología de cefalea, vómitos y edema de papila. Aparecen en el 6-18 % de los pacientes con CET, incluso de manera congénita^(7,9,11).

Manifestaciones cardiológicas

Los **rabdomiomas** son la tumoración cardíaca más frecuente del CET y pueden ser diagnosticados en el periodo prenatal (segundo y tercer trimestre del embarazo), o bien en el primer año de vida. Aunque, la mayoría de las veces, son clínicamente silentes y se resuelven espontáneamente, pueden causar compromiso hemodinámico y alteraciones del ritmo, como el síndrome de Wolf-Parkinson-White^(8,9).

Manifestaciones oftalmológicas

Las lesiones oculares asociadas al CET rara vez afectan a la visión.

- **Hamartomas retinianos**. Son lesiones planas y, a menudo, de color gris claro o amarillo con bordes borrosos que se ven en la retina^(7,9).
- **Parches acromáticos retinianos**. Lesiones de hipopigmentación de la retina⁽⁹⁾.

Manifestaciones nefrológicas

Responsables de una importante morbimortalidad, principalmente en la población adulta.

- **Angiomiolipomas renales (AML)**. Son tumores benignos que, aunque a menudo son asintomáticos, llegan a provocar insuficiencia renal, dolor en el flanco, hematuria y hemorragia espontánea, que puede ser potencialmente mortal^(7,9).
- **Quistes renales**. Pueden ser desde microscópicos hasta un fenotipo renal poliquístico asociado con el síndrome de genes contiguos *TSC2/PKD1*. Se han relacionado con alteración de la función renal⁽⁹⁾.

Manifestaciones pulmonares

- **Linfangioleiomiomatosis (LMA)**. Afecta hasta el 80 % de las mujeres adultas con CET, aunque han sido

descritos casos en población pediátrica, de ahí la importancia de interrogar sobre intolerancia al ejercicio o disnea^(9,12).

Otras manifestaciones

Los aneurismas, principalmente a nivel aórtico e intracraneal^(8,13), hamartomas no renales en hígado o glándulas suprarrenales, quistes óseos, pólipos rectales y tumores neuroendocrinos, principalmente asentando en páncreas⁽⁷⁾.

Diagnóstico

La última Conferencia Internacional de Consenso celebrada en 2012⁽¹⁴⁾, con la actualización de 2021⁽⁹⁾, definió los criterios diagnósticos de CET vigentes en la actualidad (Tabla I). La identificación de una mutación patogénica en *TSC1* o *TSC2* es suficiente para hacer un diagnóstico definitivo del CET, si bien un resultado normal no excluye la enfermedad si cumple criterios de diagnóstico clínico.

Diagnóstico diferencial

Cuando un mismo paciente presenta varios de los criterios clínicos o radiológicos característicos, el diagnóstico del CET es sencillo, pero la aparición aislada de máculas hipopigmentadas, angiobromas tardíos o angiomiolipomas puede verse en otros síndromes.

El diagnóstico del CET suele ser sencillo cuando se presentan signos típicos, como hallazgos en resonancia magnética, rabdomiomas o máculas hipopigmentadas. Sin embargo, se complica cuando estas manifestaciones aparecen de forma aislada. Por ejemplo: las máculas hipopigmentadas pueden verse también en la infancia sin CET; los angiobromas faciales tardíos podrían deberse a síndromes como el de MEN1 o Birt-Hogg-Dubé (lesiones cutáneas, quistes pulmonares y tumores renales); las máculas en “confeti” en adultos pueden ser signo de daño solar; y otras combinaciones de lesiones típicas del CET junto a MCCL o angiomiolipomas también pueden encontrarse en el síndrome de deficiencia constitucional de reparación de errores de emparejamiento, un trastorno genético con alta predisposición al cáncer^(7,15).

Tratamiento

Los inhibidores de mTOR juegan un papel importante en el control de muchas de las comorbilidades del CET, como el SEGA, los AML o la epilepsia. En relación a esta última, un seguimiento estrecho y un tratamiento preventivo antes de la aparición de las crisis epilépticas puede marcar el pronóstico del niño.

Hoy en día, se reconoce el uso de los inhibidores de mTOR (rapamicina y everolimus) en el tratamiento de primera línea del SEGA en niños y adultos, AML y LAM pulmonar en adultos y, en epilepsia, a partir de los 2 años de edad. De igual forma, se emplean típicamente en lesiones cutáneas, principalmente en angiobromas faciales⁽¹⁶⁾.

En relación con la epilepsia, la monitorización mediante electroencefalograma (EEG) de aparición de anomalías epileptiformes, el tratamiento preventivo con vigabatrina cuando estas anomalías aparecen y el reconocimiento precoz de las crisis por parte de los cuidadores constituyen las medidas con mayor rendimiento para disminuir la morbilidad asociada a la misma. Igualmente, es imprescindible la valoración precoz de posibilidad de cirugía de epilepsia⁽¹⁷⁾.

En el caso del manejo del SEGA, además de los inhibidores de mTOR, se requiere la participación de un neurocirujano experto por la posibilidad de resección quirúrgica⁽¹⁸⁾.

Síndrome de Sturge-Weber

Introducción

El síndrome de Sturge-Weber es un cuadro neurocutáneo caracterizado por alteraciones en las vías responsables de la angiogénesis, dando lugar a alteraciones a nivel de la piel, el ojo y el cerebro.

El síndrome de Sturge-Weber (SSW) es otra de las enfermedades neurocutáneas por excelencia, con una frecuencia de 1 por cada 20.000 a 50.000 nacidos vivos. El 80-90 % de los casos de SSW se deben a una mutación somática en *GNAQ* (c.548G>A; p.Arg183Gln), que codifica una proteína Gαq implicada en la señalización celular. En un

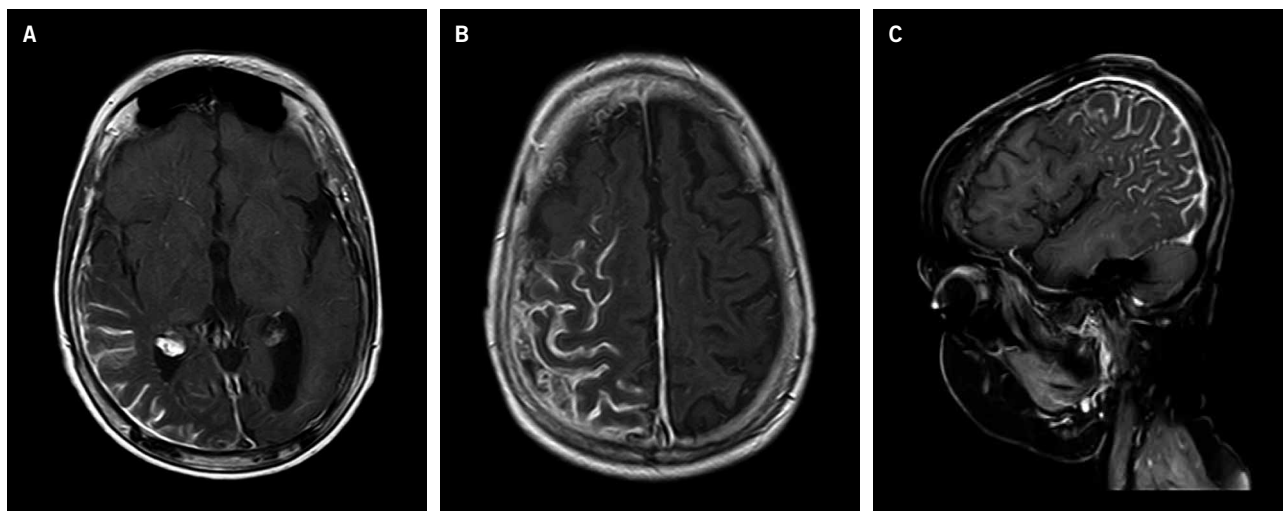


Figura 5. A y B. RM craneal axial. C. Sagital, en secuencia T2 FLAIR, donde se aprecian imágenes hiperintensas a nivel parieto-occipital, que corresponden a minúsculas estructuras venosas superficiales con captación leptomeníngea.

pequeño porcentaje de casos con fenotipos atípicos, por afectación neurológica más leve, se ha identificado mutación en *GNA11*, un gen homólogo. Estas alteraciones conducen a un aumento en la señalización de vías como RAS/MAPK y PI3K/AKT/mTOR, asociadas a angiogénesis y crecimiento anómalo de vasos. La distribución regional de la mutación durante el desarrollo embrionario explica la afectación específica del cerebro, la piel y los ojos^(19,20).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas típicas incluyen la mancha facial en vino de Oporto (MVO), el angioma leptomeníngeo ipsilateral y el glaucoma congénito o de aparición precoz. La afectación neurológica puede incluir: epilepsia refractaria, hemiparesia, deterioro cognitivo y trastornos neuroconductuales. Son características también la cefalea de tipo migrañoso y los episodios *stroke-like*.

Manifestaciones cutáneas

- **Mancha en vino de Oporto (MVO).** En un niño nacido con MVO, el riesgo de tener SSW oscila entre el 7 y el 63 %. La afectación hemifacial extensa, a nivel frontal y del párpado superior o cuando es bilateral, aumenta las probabilidades de SSW. El 10 % puede no tener esta MVO. La afectación palpebral suele asociarse tanto a compromiso cerebral como a la presencia de glaucoma^(20,21).

Manifestaciones neurológicas

- **Angioma leptomeníngeo (Fig. 5).** Malformación microvascular que se extiende por la corteza cerebral, causando atrofia del parénquima y calcificaciones. La afectación cerebral es bilateral en aproximadamente el 15 % de los casos. No existe una correlación entre la extensión de la MVO facial y la de la afectación cerebral; sin embargo, la extensión del angioma leptomeníngeo es un predictor de la gravedad de las complicaciones neurológicas^(20,21).
- **Epilepsia.** La epilepsia afecta al 75-100 % de los pacientes con SSW, iniciándose en el primer año de vida. En el tratamiento, además de los fármacos anticrisis, puede ser necesario llegar a una cirugía de epilepsia^(20,21).
- **Episodios que simulan ictus o de *stroke-like*.** Episodios probablemente secundarios a una dinámica anormal del flujo sanguíneo, estasis venosa y fuga vasogénica. La semiología conlleva cefalea, hemiparesia o alteración del campo visual. Pueden aparecer espontáneamente, tras un traumatismo craneal, ayuno, estrés o una crisis convulsiva. Los déficits asociados a estos eventos suelen ser más pronunciados y duraderos que la debilidad común postcrisis^(20,21).
- **Cefalea.** Aparece entre el 30 y el 50 % de los pacientes con SSW, estando relacionada con alteraciones del flujo sanguíneo cerebral. En los adolescentes y adultos, la

cefalea suele tener características de migraña, pero en los niños suele ser más inespecífica y presentarse como empeoramiento del déficit motor. Puede asociarse a crisis convulsivas intercurrentes y durar hasta varios días, llegando a ser muy incapacitante^(20,21).

- **Trastornos del neurodesarrollo.** El retraso psicomotor, el déficit cognitivo, el trastorno del espectro autista, el TDAH, el trastorno negativista desafiante y el trastorno de conducta afectan a los pacientes con SSW en mayor proporción que a la población general^(20,21).

Manifestaciones oculares

- **Glaucoma.** Puede aparecer al nacer o durante la infancia. Suele ser ipsilateral a la MVO y a la afectación cerebral. Es la principal causa de pérdida de visión⁽²⁰⁾. Si da sintomatología consiste en lagrimeo excesivo, frotamiento, sensibilidad a la luz y/o aspecto turbio de la córnea⁽²²⁾.
- **Hemangioma coroideo.** Es un tumor vascular benigno del segmento posterior del ojo y pudiendo causar agudeza visual reducida, error refractivo, escotoma y desprendimiento de retina^(20,22).

Otras manifestaciones

El hipotiroidismo central o deficiencia de la hormona de crecimiento, así como la apnea del sueño, deben vigilarse en estos pacientes⁽²¹⁾.

Diagnóstico

La presencia de afectación en dos de los tres órganos principales (cerebro, ojo o piel) constituye el diagnóstico de esta entidad, no siendo necesario el estudio genético por la dificultad de diferenciar pacientes realmente afectados de SSW de aquellos que solo tienen afectación cutánea exclusiva.

Los criterios diagnósticos clave implican dos de las tres características siguientes: la mancha en vino de Oporto desde el nacimiento en la distribución de alto riesgo, las malformaciones vasculares del ojo y los hallazgos de angiomatosis leptomeningea en la RM cerebral. Si se considera que el recién nacido presenta riesgo de SSW, debe ser remitido para su evaluación por un oftalmólogo y un neurólogo con experiencia⁽²¹⁾. A nivel de neuroimagen, se recomienda la RM cerebral con y sin contraste de gadolinio, si bien el momento de realizarlo aún es debatido⁽²²⁾. Las pruebas genéticas para detectar una mutación en el gen *GNAQ* no suelen estar indicadas de forma rutinaria, ya que la mutación rara vez se detecta en la sangre y, en caso de encontrarla, no distingue individuos que tienen una MVO aislada de un verdadero SSW⁽¹⁾.

Diagnóstico diferencial

Ante la presencia de una MVO en un recién nacido, se debe hacer diagnóstico diferencial con otras lesiones cutáneas, como tumores vasculares (hemangioma infantil y hemangioma congénito) y malformaciones vasculares (MVO aislada, *nevus simplex*/mancha salmón y telangiectasias).

Tratamiento

El tratamiento del síndrome de Sturge-Weber es sintomático y multidisciplinar. Incluye: control de la epilepsia con fármacos anticrisis o cirugía, manejo del glaucoma con tratamiento médico o quirúrgico, y empleo de láser para la mancha en vino de Oporto. La aspirina a bajas dosis puede prevenir episodios tipo ictus. En investigación, inhibidores de mTOR muestran resultados prometedores.

El tratamiento se basa en los síntomas y signos que presenta⁽²⁰⁻²⁴⁾:

- **MVO:** se emplea el láser pulsado, que busca la esclerosis de los vasos dilatados. Aunque es eficaz parcial-

mente (blaqueamiento solo en un 10 %), requiere múltiples sesiones, es doloroso y puede necesitar terapia fotodinámica o antiangiogénicos tópicos como complemento.

- **Glaucoma:** se utilizan colirios (inhibidores de la anhidrasa carbónica, betabloqueantes, prostaglandinas o alfa-agonistas) y/o cirugía (gonioto-mía, trabeculectomía o válvulas).
- **Epilepsia:** no hay un fármaco anticrisis de elección, si bien se debe tener en cuenta la posibilidad de cirugía de epilepsia. En los últimos años, se han empleado estrategias profilácticas con uso precoz de fármacos anticrisis y aspirina (3-5 mg/kg/día).
- **Cefaleas:** las migrañas se manejan con analgésicos, hidratación, triptanes y, para profilaxis, fármacos, como flunaricina, valproico, gabapentina o topiramato.
- **Episodios *stroke-like*:** se recomienda profilaxis con aspirina (3-5 mg/kg/día) para disminuir la frecuencia de los mismos.

La implicación de la vía mTOR ha abierto el debate sobre el uso de inhibidores de la misma en la prevención/tratamiento de las morbilidades asociadas al SSW. Hasta el momento, se precisan más estudios para poder establecer una respuesta⁽²¹⁾.

Incontinencia pigmentaria

Introducción

La incontinencia pigmentaria (IP) es una enfermedad genética que afecta casi exclusivamente a mujeres, con un patrón evolutivo de manifestaciones cutáneas principalmente, pero también de hallazgos a nivel del SNC, piel y anejos por mutación en el gen *IKBKG*.

Enfermedad rara de herencia dominante ligada al cromosoma X, que afecta a mujeres, siendo letal en la mayoría de los varones. Aproximadamente, el 10-25 % de los casos son heredados. Está causada por mutaciones en el gen *IKBKG* (Xq28), que desempeña un papel importante en las vías inflamatoria, inmunitaria y apoptótica celular⁽¹⁾. La incidencia de la enfermedad es de 1/40.000 a 1/50.000 recién nacidos. Los hallazgos clínicos son muy variables y, probablemente, secundarios a una

inactivación sesgada del cromosoma X en esta población predominantemente femenina. La piel, el SNC, los ojos, la dentadura, las uñas y el cabello suelen estar afectados⁽²⁵⁾.

Manifestaciones clínicas

En la incontinencia pigmentaria, las marcas hiperpigmentadas cutáneas siguen las líneas de Blaschko y se desarrollan en cuatro etapas, iniciándose al nacimiento o en las primeras semanas de vida y evolucionando hasta la edad adulta. La vasculopatía retiniana y la afectación del sistema nervioso central son otras de las afecciones a vigilar.

Manifestaciones cutáneas

Evolucionan secuencialmente en cuatro estadios (Fig. 6):

- Estadio 1: vesiculobullosos; lesiones eritematosas y vesiculares que suelen tener una distribución lineal y se

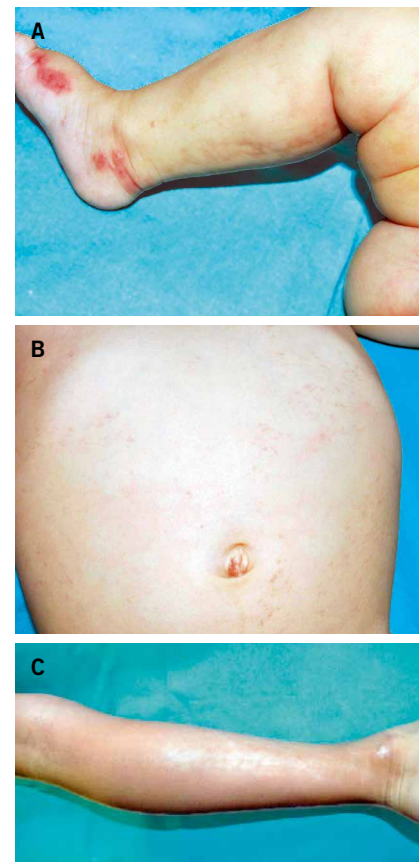


Figura 6. Estadios evolutivos de las lesiones cutáneas de la incontinencia pigmentaria. A. Lesiones inflamatorias (no puras lesiones ampollasas neonatales) con fase atrófica lineal. B. Imágenes pigmentadas "en letras chinas". C. Fase de hipopigmentación.

presentan al nacer o en las primeras semanas de vida.

- Estadio 2: verrucoso; se desarrollan pústulas hiperpigmentadas con costuras que duran varios meses.
- Estadio 3: hiperpigmentada; remolinos de hiperpigmentación macular que pueden persistir hasta la edad adulta.
- Estadio 4: atrófica/hipopigmentada; aparecen manchas pálidas o sin pelo en la piel. Este estadio puede faltar en muchos pacientes^(1,25).

Manifestaciones neurológicas

La mayoría de los problemas neurológicos se presentan en los periodos neonatal o infantil y, raramente, en otras etapas. Se han observado ictus isquémicos de arteria cerebral media y arteria cerebral anterior, disgenesia cerebral, hipoplasia cerebelosa, atrofia cerebral, hipoplasia del cuerpo calloso y cambios hemorrágicos, así como afectación de sustancia blanca. Entre el 20 % y el 40 % de los pacientes desarrollan epilepsia, probablemente secundaria a las malformaciones cerebrales y accidentes cerebrovasculares corticales. Son frecuentes la discapacidad intelectual y el retraso del desarrollo.

Manifestaciones oculares

Las más destacadas son: la vasculopatía retiniana temprana (anomalía

más común, que puede conducir a desprendimiento de retina y ceguera), el daño del nervio óptico y las anomalías corneales asintomáticas (córnea verticillata). Estas manifestaciones pueden provocar estrabismo o nistagmo.

Otras manifestaciones

Se describen anomalías dentales, como hipodontia, dientes cónicos y retraso en la erupción dental. Las arcadas altas y el paladar hendido tienen una asociación rara, pero importante, con la IP y se incluyen como criterios diagnósticos menores. Las alteraciones capilares incluyen en la infancia un pelo escaso, que con el tiempo se vuelve áspero o fibroso. La alopecia, tanto del cuero cabelludo como del resto del cuerpo, está también presente. Las uñas suelen aparecer con estrías o distrofia grave.

Las anomalías de pezones y mamas están menos caracterizadas. Los pezones supernumerarios son los más frecuentes, pero también se han descrito pezones ausentes, aplasia mamaria y asimetrías⁽²⁵⁾.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en una serie de criterios clínicos mayores y menores, originales de Landy y Donnai, publicados en 1993 y actualizados en 2014, tras el descubrimiento del gen *IKBKG*^(25,26) (Tabla I).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial a considerar es distinto, dependiendo del estadio evolutivo de las lesiones cutáneas, desde infecciones a nevus o verrugas hasta mosaicismos pigmentarios o vitíligo.

Es importante considerar el diagnóstico diferencial de los hallazgos cutáneos en cada estadio, como en la infancia, donde pueden aparecer lesiones vesiculobullosas similares a las de una infección por herpes simple, por varicela, la epidermolísis bullosa, así como la infección bacteriana bullosa. La fase verrucosa puede simular nevus epidérmicos lineales, nevus verrucosos, verrugas simples y molusco contagioso. La fase hiperpigmentada puede simular una hipomelanosis de Ito o un mosaicismo pigmentario inespecífico. La fase hipopigmentada/atrófica puede parecerse a varias displasias ectodérmicas y al vitíligo⁽²⁵⁾.

Tratamiento

El tratamiento de la IP va a depender del grado de inflamación que presente, empleando corticoides, inmunosupresores y fotocoagulación en las lesiones oculares.

El tratamiento de las lesiones cutáneas está relacionado con los síntomas. Las lesiones inflamatorias y verrugosas graves se han tratado con esteroides

Tabla II. Resumen de las recomendaciones de seguimiento de los diferentes síndromes neurocutáneos

Síndrome	Recomendaciones de seguimiento	Frecuencia sugerida
Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)	Exploración física	– Anual (exploración completa cutánea, neurológica, ortopédica, control de crecimiento, perímetro cefálico e identificación de signos puberales precoces)
	Control oftalmológico	– Anual (visual, campimetría, OCT, fondo de ojo) hasta los 10 años y, posteriormente, bienal. Más frecuente, si hay sospecha de glioma óptico
	RM cerebral o corporal	– Si existen síntomas o sospecha tumoral – En asintomáticos: considerar para establecer carga tumoral – RM cerebral al diagnóstico o en torno a los 2 años de edad – RM corporal en la adolescencia
	Valoración neurológica	– Anual: valoración del aprendizaje y conducta
Complejo de esclerosis tuberosa (CET)	RM cerebral	– Cada 1-3 años hasta los 25 años de edad sin SEGA – Cada 3-6 meses si existe un SEGA
	Ecografía renal	– Cada 1-3 años
	ECG y ecocardiograma si rabdomiomas	– Cada 1-3 años

(Continúa)

Tabla II (continuación). Resumen de las recomendaciones de seguimiento de los diferentes síndromes neurocutáneos

Síndrome	Recomendaciones de seguimiento	Frecuencia sugerida
Complejo de esclerosis tuberosa (CET) (continuación)	Control dermatológico y dental	– Anual
	Valoración de trastornos neuropsiquiátricos	– Anual
	Vigilancia de crisis epilépticas y realización de vídeo-EEG	– Cada 6 semanas desde el periodo neonatal hasta los 12 meses de edad – Cada 3 meses hasta los 2 años – Valoración de cirugía de epilepsia si epilepsia farmacorresistente – A todas las edades, se realizará control EEG, siempre que se considere necesario clínicamente
	Valoración de neumología	– Indagar sobre la exposición al tabaco y las manifestaciones pulmonares de disnea, tos y neumotórax espontáneo en todos los pacientes adultos con CET – Realizar TC torácica basal a todas las mujeres y varones sintomáticos a partir de los 18 años de edad. Si asintomáticos o pruebas normales, repetir cada 5-7 años hasta la menopausia
Síndrome de Sturge-Weber (SSW)	RM cerebral	– Niños con MVO sin evidencia clínica de afectación cerebral, discutible su realización, se recomienda RM 3T en el primer trimestre de vida – Niños con MVO y clínica neurológica (crisis, hemiparesia). Realizar RM con gadolinio – Si no se encontraran hallazgos patológicos, se debe repetir a los 2 años de edad
	Control neurológico	– Realizar EEG ante la sospecha diagnóstica de SSW y cada 6 meses hasta los 2 años
	Examen oftalmológico	– Valoración en el periodo neonatal y, posteriormente, de forma individualizada, si no hay signos de glaucoma, puede realizarse anualmente
	Monitorización del desarrollo y función motora	– Cada 6 meses hasta los 2 años; posteriormente, si normalidad, podría espaciarse
Incontinencia pigmentaria (IP)	Evaluación dermatológica	– Cada 3 meses el primer año, posteriormente de forma anual
	Control oftalmológico	– Si examen ocular inicial normal: evaluación a los 1, 2, 3, 6, 12, 18, 24 meses y luego anualmente – Si examen ocular inicial alterado, individualizar según precise
	Valoración neurológica	– Si afectación neurológica neonatal: <ul style="list-style-type: none"> • RM cerebral: al diagnóstico y a los 30 meses • EEG: al diagnóstico, 4 meses, 24 meses – Si no hay afectación neurológica neonatal: <ul style="list-style-type: none"> • RM cerebral: a los 2,5-3 años • Evaluación del desarrollo: al diagnóstico, 9 meses y 24 meses – Seguimiento neurológico periódico cada 6 meses hasta los 3 años – Evaluación neurocognitiva a los 5-6 años, con reevaluación según sea necesario
	Seguimiento dental	– Entre el nacimiento-2 años: examen dental precoz cuando erupcionan los dientes primarios – 3-4 años: tratamiento protésico para agenesia y coronoplastia para anomalías – 6 años: radiografías panorámicas – 7 años: coronoplastia de los incisivos conoides permanentes según necesidad – 9-12 años: seguimiento de la ruptura de los dientes permanentes con radiografías panorámicas repetidas a los 9 años – Postpubertad: implantes y prótesis según sea necesario

ECG: electrocardiograma; EEG: electroencefalograma; MVO: mancha en vino de Oporto; OCT: tomografía de coherencia óptica; RM: resonancia magnética; SEGA: astrocitoma de células gigantes; TC: tomografía computarizada.

tópicos, orales e intravenosos, así como con tacrolimus tópico (excepto en recién nacidos). Se han utilizado tratamientos con láser para las lesiones hiperpigmentadas, pero pueden provocar inflamaciones recurrentes y, en general, deben evitarse.

Las manifestaciones neurológicas en el periodo neonatal pueden requerir un tratamiento precoz y agresivo de las crisis convulsivas, así como de los cambios inflamatorios microvasculares, para los que se han empleado metilprednisolona oral o intravenosa.

En el caso de las alteraciones oculares, si se identifica una vasculopatía retiniana, la fotocoagulación externa con láser de argón puede evitar la pérdida de visión^(25,26).

Prevención

Es importante una atención multidisciplinar del paciente con un síndrome neurocutáneo. Existen diferentes guías de consenso que determinan el manejo más adecuado en estos pacientes.

La atención de un paciente con un síndrome neurocutáneo requiere un enfoque multidisciplinar que incluya al Pediatra de Atención Primaria (PAP), genetista, neuropediatra, oftalmólogo, dermatólogo, neuropsicólogo y, en ocasiones, neurocirujano y endocrinólogo (Tabla II). Diferentes artículos establecen recomendaciones específicas para cada uno de los síndromes expuestos, tanto de los controles radiológicos necesarios, la utilización del electroencefalograma como *screening* para la detección de asimetrías/anomalías epilépticas antes del debut de la epilepsia y su tratamiento profiláctico, el empleo de fármacos específicos como inhibidores de mTOR o MEK, o la necesidad de controles periódicos de oftalmología y dermatología^(6,9,21,22,24,26).

Función del pediatra de Atención Primaria

- Detección precoz de lesiones sugestivas de NF1, CET, MVO e incontinencia pigmentaria, y derivación a atención especializada.
- Interrogar la presencia de estigmas cutáneos en los progenitores de los

niños con sospecha de estos síndromes neurocutáneos.

- Es necesario conocer la patocromía de las diferentes manifestaciones clínicas de los síndromes neurocutáneos más frecuentes, para que el pediatra pueda contribuir al manejo clínico.
- Muchos de los niños con un síndrome neurocutáneo presentarán manifestaciones cutáneas sin otra sintomatología llamativa y su seguimiento en la atención especializada será anual. El pediatra debe ofrecer un buen manejo, con conocimiento de las manifestaciones clínicas que pueden surgir y aconsejar adelantar la revisión cuando lo considere oportuno.
- Es necesario conocer las precauciones o los efectos secundarios que pueden tener los pacientes por el uso de inhibidores de la vía mTOR como el everolimus, o inhibidores de MEK como seletinib.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del presente manuscrito ni fuente de financiación.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de las autoras.

1. Rosser T. Neurocutaneous Disorders. Continuum (Minneapolis). 2018; 24: 96-129.
- 2.** Kioutchoukova I, Foster D, Thakkar R, Ciesla C, Cabassa JS, Strouse J, et al. Neurocutaneous Diseases: Diagnosis, Management, and Treatment. J Clin Med. 2024; 13: 1648.
- 3.*** Duat-Rodríguez. A. Neurofibromatosis tipo 1. Pediatr Integral. 2020; 6: 334-41. Disponible en: <https://www.pediatrintegral.es/publicacion-2020-09/neurofibromatosis-tipo-1/>.
4. Moodley M, López KR. Neurofibromatosis type 1 - an update. Semin Pediatr Neurol. 2024; 52: 101172.
- 5.** Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. Genet Med. 2021; 23: 1506-13.
6. Carton C, Evans DG, Blanco I, Friedrich RE, Ferner RE, Farschtschi S, et al. ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1. EClinicalMedicine. 2023; 56: 101818.

7. Northrup H, Koenig MK, Pearson DA, Au KS. Tuberous Sclerosis Complex. 2024. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025.
- 8.** Cantarín-Extremera V, Bernardino-Cuesta B, Martín-Villaescusa C, Melero-Llorente J, Hernández-Martín Á, Aparicio-López C, et al. Tuberous sclerosis complex: analysis of areas of involvement, treatment progress and translation to routine clinical practice in a cohort of paediatric patients. Rev Neurol. 2021; 73: 141-50.
- 9.*** Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, Bissler J, Darling TN, de Vries PJ, et al. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. Pediatr Neurol. 2021; 123: 50-66.
- 10.** de Vries PJ, Heunis TM, Vanclooster S, Chambers N, Bissell S, Byars AW, et al. International consensus recommendations for the identification and treatment of tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND). J Neurodev Disord. 2023; 15: 32.
11. Chan DL, Kennedy SE, Sarkozy VE, Chung CWT, Flanagan D, Mowat D, et al. Congenital subependymal giant cell astrocytoma in children with tuberous sclerosis complex: growth patterns and neurological outcome. Pediatr Res. 2021; 89: 1447-51.
12. Takia L, Jat KR, Mandal A, Kabra SK. Lymphangioliomyomatosis (LAM) presenting as recurrent pneumothorax in an infant with tuberous sclerosis: Treated successfully with sirolimus. BMJ Case Rep. 2018; 8: bcr2018226244.
13. Chihai M, Gembruch O, Darkwah Oppong M, Chen B, Dinger TF, Barthel L, et al. Intracranial aneurysms in patients with tuberous sclerosis complex: a systematic review. J Neurosurg Pediatr. 2019; 10: 1-10.
14. Krueger DA, Northrup H. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: Recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. Pediatr Neurol. 2013; 49: 255-65.
15. Shapira Rootman M, Goldberg Y, Cohen R, Kropach N, Keidar I, Friedland R, et al. The great mimicker: Phenotypic overlap between constitutional mismatch repair deficiency and Tuberous Sclerosis complex. Clin Genet. 2020; 97: 296-304.
16. Conte E, Boccanegra B, Dinoi G, Puschi M, De Luca A, Liantonio A, et al. Therapeutic Approaches to Tuberous Sclerosis Complex: From Available Therapies to Promising Drug Targets. Biomolecules. 2024; 14: 1190.
- 17.** Specchio N, Nabbout R, Aronica E, Auvin S, Benvenuto A, de Palma L, et al. Updated clinical recommendations for the management of tuberous sclerosis complex

- associated epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2023; 47: 25-34.
18. Ritter DM, Twardowski S, Franz DN. Treating subependymal giant cell astrocytoma in patients with tuberous sclerosis complex: an update of the literature. *Expert Rev Neurother.* 2025; 25: 389-96.
 19. Solomon C, Comi A. Sturge-Weber syndrome: updates in translational neurology. *Front Neurol.* 2024; 15: 1493873.
 20. Ramirez EL, Jülich K. Sturge-Weber syndrome: an overview of history, genetics, clinical manifestations, and management. *Semin Pediatr Neurol.* 2024; 51: 101151.
 - 21.*** Shah AD, Alexieff P, Tatachar P. Sturge-Weber Syndrome: A Narrative Review of Clinical Presentation and Updates on Management. *J Clin Med.* 2025; 14: 2122.
 - 22.** Sabeti S, Ball KL, Bhattacharya SK, Bitrian E, Blieden LS, Brandt JD, et al. Consensus Statement for the Management and Treatment of Sturge-Weber Syndrome: Neurology, Neuroimaging, and Ophthalmology Recommendations. *Pediatr Neurol.* 2021; 121: 59-66.
 - 23.*** Ruiz-Falcó Rojas ML, González Gutiérrez Solana L, García Peñas JJ, Duat Rodríguez A, Cantarín Extremera V, Soto Insuga V, et al. Síndrome de Sturge-Weber. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022; 1: 361-7.
 24. El Hachem M, Diociaiuti A, Galeotti A, Grussu F, Gusson E, Ferretti A, et al. Multidisciplinary, multicenter consensus for the care of patients affected with Sturge-Weber syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2025; 20: 28.
 - 25.*** Rosser T. Incontinentia pigmenti. *Semin Pediatr Neurol.* 2024; 51: 101156.
 - 26.*** Bodemer C, Diociaiuti A, Hadj-Rabia S, Robert MP, Desguerre I, Manière MC, et al. Multidisciplinary consensus recommendations from a European network for the diagnosis and practical management of patients with incontinentia pigmenti. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34: 1415-24.
- clínicos para una sospecha precoz, incluso antes de cumplir criterios diagnósticos.
- Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, Bissler J, Darling TN, de Vries PJ, et al. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol.* 2021; 123: 50-66.
- Revisión de los criterios diagnósticos del complejo esclerosis tuberosa, las pruebas diagnósticas y el seguimiento a realizar, destacando la importancia del trabajo multidisciplinar.
- Shah AD, Alexieff P, Tatachar P. Sturge-Weber Syndrome: A Narrative Review of Clinical Presentation and Updates on Management. *J Clin Med.* 2025; 14: 2122.
- Guía de abordaje integral del paciente con síndrome de Sturge-Weber, desde las manifestaciones cutáneas, neurológicas y oculares, a las pruebas complementarias, seguimiento y tratamiento.
- Bodemer C, Diociaiuti A, Hadj-Rabia S, Robert MP, Desguerre I, Manière MC, et al. Multidisciplinary consensus recommendations from a European network for the diagnosis and practical management of patients with incontinentia pigmenti. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34: 1415-24.
- Consenso sobre el diagnóstico, manejo y seguimiento de los pacientes con incontinencia pigmentaria.

Bibliografía recomendada

- Kioutchoukova I, Foster D, Thakkar R, Ciesla C, Cabassa JS, Strouse J, et al. Neurocutaneous Diseases: Diagnosis, Management, and Treatment. *J Clin Med.* 2024; 13: 1648.

Este artículo revisa algunos de los principales síndromes neurocutáneos, enfocándose en las diferentes manifestaciones generales, los avances diagnósticos y terapéuticos.

- Duat-Rodríguez. A. Neurofibromatosis tipo 1. *Pediatr Integral.* 2020; 6: 334-41. Disponible en: <https://www.pediatria-integral.es/publicacion-2020-09/neurofibromatosis-tipo-1/>.

Revisión sobre las manifestaciones de la neurofibromatosis tipo 1, resaltando los datos

Caso clínico

Motivo de consulta: niño de 8 años que acude por haber presentado mientras dormía un episodio de apertura ocular, sialorrea y clonias hemifaciales derechas de unos 30 segundos de duración. El niño refiere que les oía, pero no podía hablar. Ha dormido bien y se ha levantado perfectamente. En el último mes se queja de cefalea inespecífica, sin vómitos. No refieren otra sintomatología.

Antecedentes familiares: madre y padre sanos, no consanguíneos. Tras explorar al niño, se pregunta de forma dirigida; el padre refiere presentar lesiones similares en la cara y varias máculas hipopigmentadas, además de 3 manchas café con leche en una pierna; está en tratamiento por hipertensión arterial. Un hermano del padre con déficit cognitivo y epilepsia en la infancia. Sin otros antecedentes de interés.

Antecedentes personales: embarazo, parto y periodo neonatal normales. Sin otros datos de interés.

Exploración física: peso: 24,5 kg (percentil 67); talla: 117 cm (percentil 42 cm); perímetro cefálico: 52,5 cm (percentil 50); y tensión arterial: 107/52 mm Hg (percentil 75/25). Buen estado general, excelente colaboración, lenguaje expresivo y comprensivo normal. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen blando sin palpación de masas ni visceromegalias. Presenta 5 máculas hipopigmentadas, dos de aspecto lanceolado de 3 cm en tórax y muslo derecho y otras dos más redondeadas, de 1 cm a nivel de brazo izquierdo, varias pápulas sonrosadas en mejillas y una lesión papulosa de aspecto "en piel de naranja" a nivel lumbosacro. Pares craneales normales, tono y fuerza normal. Reflejos osteotendinosos presentes bilaterales sin aumento de área. Reflejo cutáneo plantar flexor. Marcha, talones y puntillas normales, tándem normal. Sin dismetrías ni temblor.



Aniversario

Pediatría Integral



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Síndromes neurocutáneos

41. ¿Qué lesión NO es característica de la neurofibromatosis tipo 1?
- Xantogranuloma juvenil.
 - Neurofibromas.
 - Máculas hipopigmentadas.
 - Nevus anémicos.
 - Efélides.
42. ¿Cuál de los siguientes tumores NO es frecuente en niños con complejo esclerosis tuberosa?
- Túberes corticales.
 - Rabdomioma.
 - Angiomiolipoma.
 - Astrocitomas de células gigantes.
 - Glioma de vía óptica.
43. ¿Qué debemos conocer sobre la epilepsia en el complejo esclerosis tuberosa? Señale la respuesta CORRECTA:
- Se realizará una monitorización mediante electroencefalograma cada 8 meses desde los primeros meses de vida hasta los 3 años.
 - Es normal la aparición de anomalías epileptiformes, habrá que vigilar al niño, no se necesita tratamiento preventivo con vigabatrina hasta que aparezcan las crisis clínicas.
 - Es importante instruir a los cuidadores sobre el reconocimiento precoz de las crisis.
 - La cirugía de epilepsia se debe considerar en el síndrome de Sturge-Weber, siendo poco frecuente su valoración en el complejo esclerosis tuberosa (CET).
 - Suele ser el motivo principal de diagnóstico del CET, ya que estos pacientes no suelen tener estigmas cutáneos en el momento de aparición.
44. ¿Qué se considera INCORRECTO sobre las manifestaciones clínicas de los pacientes con síndrome de Sturge-Weber (SSW)?
- Los episodios que simulan ictus o *stroke-like* se presentan como cefalea, hemiparesia o alteración del campo visual y suelen durar más que una situación postcrisis.
 - El glaucoma puede aparecer al nacer o durante la infancia. Suele ser contralateral a la malformación en vino de Oporto y a la afectación cerebral.
 - La mancha en vino de Oporto con afectación hemifacial extensa o a nivel frontal y de párpado superior se asocia con una mayor probabilidad de SSW.
 - Es importante supervisar las posibles alteraciones del neurodesarrollo.
 - No existe una correlación clara entre la extensión de la mancha en vino de Oporto facial y la de la afectación cerebral.
45. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones considera CORRECTA en el diagnóstico de la incontinencia pigmentaria?
- La mayoría de los problemas neurológicos se presentan en la adolescencia en forma de ictus isquémicos de arteria cerebral media y arteria cerebral anterior.
 - La erupción dentaria primitiva y los dientes supernumerarios son criterios diagnósticos.
 - La linfangioleiomiomatosis en la incontinencia pigmentaria se puede presentar al final de la adolescencia, de ahí la importancia de interrogar sobre intolerancia al ejercicio o disnea.
 - Entre los seguimientos necesarios, no se precisa una valoración ni del pelo, ni de las uñas ni de mamas.
 - Las marcas hiperpigmentadas cutáneas siguen las líneas de Blaschko y se desarrollan en cuatro etapas o estadios.

Caso clínico

46. En relación al diagnóstico del paciente que nos ocupa, NO es correcto que:
- La presencia de determinados hallazgos cutáneos puede ser una manifestación suficientemente específica para permitir el diagnóstico de algunos síndromes neurocutáneos.
 - Presenta una esclerosis tuberosa; las máculas hipopigmentadas, los angiofibromas y la placa *Shagreen* le harían cumplir los criterios diagnósticos.
 - El trastorno paroxístico no suele tener relación con el diagnóstico que sospechamos de síndrome neurocutáneo.
 - Es importante valorar si el padre cumple otros criterios clínicos y recomendarle estudio con ecografía renal si no la tiene realizada.

- e. Deberemos hacer un seguimiento clínico periódico, ya que pueden ir apareciendo otras manifestaciones con la edad.
47. ¿Qué seguimiento y pruebas complementarias se le deben indicar a este paciente? Señale la respuesta CORRECTA:
- Con los tres criterios mayores ya tenemos un diagnóstico definitivo; no es necesario más pruebas complementarias en este momento; se hará seguimiento clínico anual y pruebas complementarias si hay sintomatología específica.
 - Si se realiza una resonancia magnética, es posible que encontremos malformación de Arnold Chiari tipo I y las características hiperseñales en las secuencias T2 de la resonancia magnética craneal o UBOs (*unidentified bright objects*), correspondiendo a áreas de vacuolización intramielínica.
 - Se debe realizar un estudio genético de entrada de *TSC1* y *TSC2* para confirmar la sospecha diagnóstica.
 - El antecedente de una tumoración cardiaca intrauterina “resuelta” en periodo neonatal no tiene relación con el diagnóstico que sospechamos.
 - El paciente debe ser remitido con prontitud a una consulta de neuropediatría, para completar el estudio con resonancia magnética, ecografía abdominal, valoración cardiológica, oftalmológica y valoración de los episodios paroxísticos y la cefalea.
48. ¿Cuál de las siguientes opciones terapéuticas está actualmente APROBADA para el tratamiento de las lesiones asociadas a esclerosis tuberosa?
- Rapamicina como inhibidor de mTOR en los angiomiolipomas en niños.
 - Ácido acetilsalicílico para la prevención de los episodios que simulan ictus/*stroke-like* que se producen en esta entidad.
 - Levetiracetam como fármaco anticrisis para tratamiento preventivo, cuando aparecen anomalías epileptiformes en el electroencefalograma.
 - Everolimus como inhibidor de mTOR en astrocitomas de células gigantes (SEGA).
 - Everolimus como inhibidor de mTOR en el tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo esclerosis tuberosa (en inglés *TAND*).



Aniversario

Pediatría Integral



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria

Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en “on line” a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario “on-line”.