

Livedo racemosa y lesiones cerebrovasculares (síndrome de Sneddon): una revisión basada en la experiencia

J. Berciano

Profesor emérito ad honorem, Universidad de Cantabria, Santander, España.

Ex jefe del Servicio de Neurología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander, España.

CIBERNED, Santander, España.

RESUMEN

Objetivo. El síndrome de Sneddon (SSn) es una entidad poco frecuente caracterizada por livedo racemosa y lesiones cerebrovasculares. Actualmente se considera una manifestación común de diferentes entidades, como SSn primario, SSn asociado a síndrome antifosfolípido primario y SSn asociado a lupus eritematoso sistémico.

Desarrollo. Este trabajo se estructura en cuatro partes. La primera revisa las diferencias entre livedo reticularis y livedo racemosa. La segunda presenta un análisis histórico de las descripciones originales de SSn. La tercera describe los resultados del primer estudio prospectivo de SSn primario, realizado por el autor entre 1977 y 1981 en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. La serie incluía ocho pacientes (siete mujeres y un hombre), que representaban el 0,26% del total de pacientes con enfermedad cerebrovascular ingresados en el hospital durante el periodo de estudio de cinco años. La edad al ingreso oscilaba entre los 18 y los 59 años (media: 46 años), mientras que la edad al inicio de los síntomas era de entre 10 y 33 (media: 19). Se revisan las características clínicas, neurorradiológicas y anatomopatológicas de la serie. La última parte presenta una revisión actualizada de la literatura sobre el SSn, con especial énfasis en las relaciones nosológicas del SSn primario con la tromboangéitosis obliterante cerebral y el síndrome de Divry-van Bogaert.

Conclusiones. El SSn primario representa una nueva forma de arteriopatía genética, progresiva, oclusiva y no inflamatoria, que afecta principalmente a los vasos de mediano calibre. El SSn primario, la tromboangéitosis obliterante cerebral y el síndrome de Divry-van Bogaert probablemente deberían considerarse una única entidad nosológica.

PALABRAS CLAVE

Síndrome antifosfolípido, livedo racemosa, enfermedad de moyamoya, arteriopatía oclusiva, síndrome de Sneddon, ictus

Introducción

El síndrome de Sneddon (SSn) es una enfermedad rara caracterizada por livedo reticularis idiopática y lesiones cerebrovasculares¹⁻⁴. Su nosología es compleja, especialmente en tanto que su semiología es compartida con varias enfermedades neurológicas. Incluso la definición de la semiología cutánea característica del SSn, livedo

reticularis, resulta controvertida. El SSn se considera actualmente una manifestación común a varias entidades, a saber: 1) SSn idiopático sin anticuerpos antifosfolípidos (aFL) ni lupus eritematoso sistémico (LES) concomitante; 2) SSn asociado a síndrome antifosfolípido (SAF) primario; y 3) SSn asociado a LES con o sin anticuerpos aFL⁵⁻⁹.

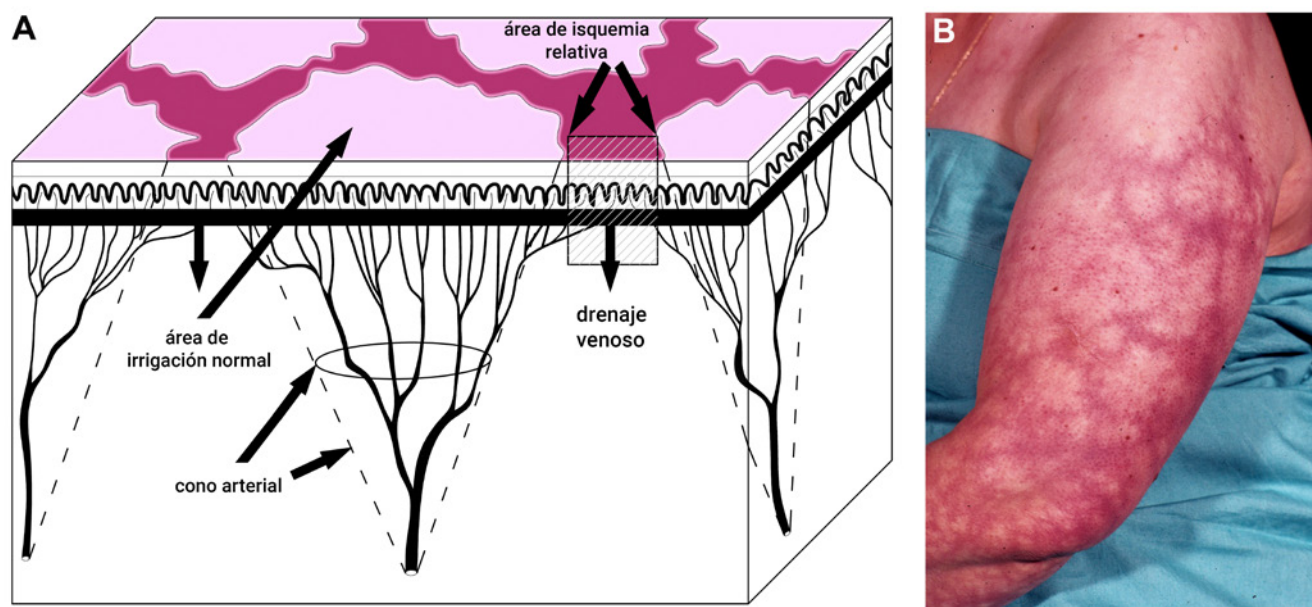


Figura 1. A) Representación esquemática del riego sanguíneo de la piel. Los conos de las arteriolas irrigan correctamente áreas circulares, lo que en cualquier tipo de livedo se manifiesta como áreas blanquecinas. En los bordes de estos círculos se observan áreas de isquemia relativa, representados en la imagen en color violáceo (adaptado de Fleischer y Resnick¹¹). B) Primer plano del brazo izquierdo del caso 2 de Rebollo et al.⁴, con livedo racemosa.

Este estudio tiene por objeto una revisión de la nosología del SSn basada en mi experiencia clínica. Se estructura en cinco secciones: 1) definiciones de livedo reticularis y livedo racemosa; 2) problemas con la descripción original del SSn; 3) aportaciones de nuestro grupo de trabajo al conocimiento sobre el SSn; 4) datos clínicos actualizados sobre el SSn; y 5) conclusiones.

Desarrollo

Livedo reticularis vs. livedo racemosa

El término “livedo” se introdujo para describir una coloración violácea de la piel a causa de una alteración en la circulación local, en contraposición a la cianosis, que es de origen central.¹⁰ Para explicar el patrón de la livedo desde el punto de vista fisiológico, se ha sugerido que la vasculatura cutánea se compone de una serie de conos invertidos de uno a tres centímetros de tamaño, cuyos vértices se ubican en la capa más profunda de la dermis en el área de la arteriola ascendente (figura 1A)¹¹. Debido a esta distribución microanatómica de la vasculatura

cutánea, cualquier proceso fisiológico o patológico que impide el flujo sanguíneo hacia o a través de la piel podría producir un aumento de la proporción de desoxihemoglobina, lo que provoca una pronunciada coloración lívida en las zonas predominantemente venosas en el borde de los conos.

Aunque los términos livedo reticularis y livedo racemosa se suelen usar indistintamente, la diferencia entre ambas formas de livedo es relevante desde el punto de vista clínico¹². Cabe señalar que no existe consenso sobre la terminología en la literatura: livedo racemosa es la denominación preferida por los investigadores europeos, mientras que los artículos procedentes de Estados Unidos suelen utilizar el término livedo reticularis. El término livedo racemosa lo acuñó Ehrmann¹³ en 1907, quien describió que la piel presentaba “un patrón de círculos azulados que recuerda a ramas de relámpagos, que se intensifica con el frío como signo de hiperemia pasiva, y con una temperatura algo más baja que la de la piel de alrededor” (Material Suplementario, figura S1)¹³. La livedo racemosa se caracteriza por un patrón reticular de coloración



Figura 2. Livedo racemosa generalizada (imagen tomada del caso 2 de Rebollo et al.⁴).

violácea parecido al de la livedo reticularis, de la que se diferencia por la localización (en la livedo racemosa está más generalizado y extendido; figura 2)⁴ y la forma (círculos irregulares e incompletos) (figura 1B)⁴, y aparece tanto en las extremidades (especialmente en las piernas) como en el tronco y/o las nalgas. Los resultados de la biopsia cutánea son normales en la livedo reticularis y positivos en la livedo racemosa^{8,12,14-18}. La coloración cutánea de la livedo racemosa no varía al calentarse la piel, a diferencia de lo que ocurre con la livedo reticularis. La livedo racemosa casi siempre se asocia con alguna enfermedad, mientras que la livedo reticularis suele deberse a alteraciones funcionales de los vasos sanguíneos, como la vasoconstricción producida por el frío (cutis marmorata). El espectro completo de diagnósticos diferenciales de ambas formas de livedo se resume en la Tabla 1¹².

En su influyente artículo sobre SSn con o sin anticuerpos aFL, Francès et al.⁵ establecieron un nuevo sistema para evaluar la livedo. Cuando se observaban círculos irregulares e incompletos, se consideraba livedo racemosa. Sin embargo, cuando el patrón reticular era regular y mostraba círculos completos, se consideraba livedo reticularis regular. También tenían en cuenta el grosor del patrón reticular. La livedo se consideraba gruesa o fina según la anchura del patrón de ramificación, es decir, $\geq$ o < 10 mm, respectivamente. Así, existen cuatro tipos teóricos de livedo: livedo racemosa fina, livedo racemosa gruesa, livedo reticularis regular fina y livedo reticularis regular gruesa (ver figuras 1B y 2, y las figuras en la sección sobre datos genéticos)⁴.

Problemas con la descripción original del síndrome de Sneddon

En 1979, Rumpl y Rumpl introdujeron el término síndrome de Sneddon (lesiones cerebrovasculares junto con livedo reticularis) en la literatura neurológica.² De hecho, en 1965, Sneddon había reportado los casos de seis pacientes (cinco mujeres y un hombre) cuyo rasgo común era la presencia de lesiones cerebrovasculares de naturaleza benigna y autolimitada, con escasa discapacidad asociada¹. Los síntomas aparecieron entre los 20 y los 42 años de edad, aunque buena parte de ellos habían presentado livedo antes de esa edad. Se observó hipertensión benigna en algunos pacientes, sin alteraciones renales significativas como evidenciaron los resultados normales de los exámenes de función renal. Cabe señalar que la livedo era evidente y extensa, y afectaba a las extremidades en todos los casos y al tronco en algunos de ellos. Un estudio más detallado no mostró evidencia de poliarteritis nodosa, LES o trombocitosis; los autores apuntaron a una arteritis de tipo desconocido como posible etiología. De forma muy oportuna, Sneddon señaló que “la única descripción comparable es la de Champion y Rook¹⁹, quienes describieron un paciente más o menos similar en la Real Sociedad de Medicina [RSM] en 1960”. Centremos nuestra atención ahora en la aportación de Champion y Rook.

El 17 de marzo de 1960, en una comunicación escrita a la RSM, Champion y Rook reportaron el caso de un hombre de 39 años que presentaba hipertensión, angina de pecho y dos pequeñas trombosis cerebrales¹⁹. La decoloración progresiva de la piel comenzó en 1954, y consistía en livedo reticularis extensa, aunque bastante parcheada, más pronunciada en las nalgas, brazos y piernas (ver la

figura 1 del artículo de Champion y Rook). Los resultados de los análisis fueron normales. Una biopsia de la piel mostró una pequeña arteria en la capa más profunda de la dermis que presentaba endarteritis obliterante, con la lámina elástica interna intacta. Con buen criterio, los autores señalaron que esta apariencia no era en absoluto característica de la poliarteritis nodosa. La biopsia del músculo no reveló alteraciones. Concluyeron que la naturaleza de la patología arterial era incierta. El propio Sneddon participó en la discusión de este artículo, indicando que había visto tres casos similares y que, hasta donde él sabía, las alteraciones cutáneas sugerían una enfermedad vascular generalizada, pero que esta podría no ser poliarteritis nodosa.

Dos años más tarde, Church²⁰ presentó otra comunicación escrita a la RSM titulada “Reticular livedo with cerebrovascular lesions” (Livedo reticularis con lesiones cerebrovasculares). En ella concluía lo siguiente: “No creo que se trate de poliarteritis nodosa, pero una arteritis de etiología desconocida debe de ser responsable del cuadro; merece la pena considerar este síndrome al encontrarse con la livedo reticularis”.

Destacan al menos cinco grandes nombres en el estudio inicial del SSn (figura 3): Ehrmann, por diferenciar la livedo racemosa de la livedo reticularis funcional, y Champion, Rook, Church y Sneddon, por proponer que la arteriopatía subyacente al síndrome es nueva, pero de causa desconocida^{1,13,19,20}. Me gustaría terminar esta sección con una afirmación de Sneddon¹: “Un mayor conocimiento del síndrome nos permitiría detectar más casos y establecer su etiología, que en mi opinión es un tipo de endarteritis obliterante, quizá similar a la arteritis de Takayasu”.

Contribuciones de nuestro grupo de investigación al conocimiento sobre el síndrome de Sneddon

1. Mi primera evaluación de una paciente con livedo racemosa e ictus

En 1971, cuando era residente de neurología en la Clínica Puerta de Hierro, en Madrid, atendí a una mujer de 40 años a la que habían derivado a nuestra consulta ambulatoria por ataques isquémicos transitorios (AIT) recurrentes²¹. La paciente reportó múltiples episodios de hemiparesia alternante y amaurosis fugax monocular, con recuperación rápida y completa. Había experimentado dichos episodios varias veces al año durante la última década. No refería cefalea ni síntomas constitucionales,

Tabla 1. Espectro del diagnóstico diferencial en pacientes neurológicos con livedo reticularis y livedo racemosa.

Livedo reticularis

Cutis marmorata
Livedo reticularis secundaria a amantadina

Livedo racemosa

Síndrome de Sneddon
Síndrome de Divry-van Bogaert
Tromboangiitis obliterante
Síndrome antifosfolípido
Lupus eritematoso sistémico
Poliarteritis nodosa
Síndrome de Herman
Migraña
Enfermedad por émbolos de cristales de colesterol
Vasculopatía livedoide
Trombocitosis
Policitemia vera
Anemia perniciosa
Coagulación intravascular diseminada
Crioibrinogenemia
Pancreatitis
Enfermedad de Graves asociada a anticuerpos anticardiolipina
Artritis reumatoide
Síndrome de Sjögren
Dermatomiositis
Esclerodermia
Arteritis temporal
Calcifilaxis en pacientes en diálisis crónica
Hiperoxaluria
Embolismo por mixoma cardíaco o arterial
Enfermedades infecciosas (p. ej., síndromes postestreptocócicos)

Adaptado de Kraemer et al.¹².

y siempre había presentado una tensión arterial normal, según los controles de su médico de familia. Durante el examen físico, solo se objetivó livedo racemosa generalizada que, según la propia paciente, padecía desde la adolescencia. Este fue un hallazgo muy sorprendente, ya que por aquel entonces no se había descrito livedo racemosa generalizada ni en artículos ni en manuales sobre neurología. Buscando en *Index Medicus*, encontré un artículo de Sneddon¹, quien parecía haber sido el primero en reportar la asociación entre livedo reticularis e ictus. En línea con la recomendación del propio Sneddon, consideramos la poliarteritis nodosa, LES, arteritis de Takayasu y trombocitopenia como posibles etiologías. Los resultados de los análisis y la biopsia muscular y cutánea no apoyaron ninguna de estas posibilidades. Tras un intenso debate, se estableció el diagnóstico de posible

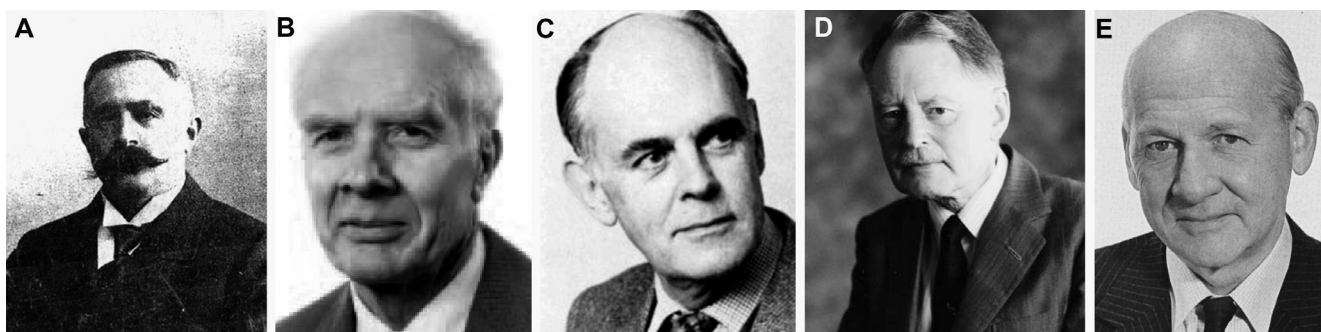


Figura 3. Fotografías de los pioneros en la descripción de la livedo racemosa y el síndrome de Sneddon. A) Salomon Ehrmann (1854-1926), dermatólogo austriaco que identificó la livedo racemosa (ver Material Suplementario, figura S1). B-E) Cuatro dermatólogos británicos que describieron el síndrome de lesiones cerebrovasculares y livedo reticularis: Robert Harold Champion (1929-2004), Arthur James Rook (1918-1991), Ronald Edward Church (1922-2007) e Ian Bruce Sneddon (1915-1987). Las imágenes se han descargado de internet y son de dominio público.

poliarteritis nodosa, y se inició tratamiento con prednisona durante varios meses, con pauta descendente posterior. A mi juicio, era más sencillo descartar las causas de este raro síndrome que combinaba livedo racemosa generalizada e ictus. Su curso clínico prolongado y benigno (alrededor de 30 años en el caso de la livedo racemosa), junto con la ausencia de síntomas constitucionales, suponía un argumento contundente en contra de la hipótesis de cualquier vasculitis sistémica. Por aquel entonces resonaba en mi cabeza la propia reflexión de Sneddon¹: el síndrome podría ser un tipo desconocido hasta la fecha de endarteritis obliterante.

2. Nuestro estudio prospectivo del síndrome de Sneddon en el Hospital de Valdecilla (1977-1981)

Antecedentes y métodos. Ya instalado en el Hospital de Valdecilla en 1974 (para más detalles, véase el artículo de Berciano²¹), propuse en 1976 que la tesis doctoral del Dr. Mariano Rebollo, que yo dirigiría, se centrara en redefinir la nosología del SSn. Cabe señalar que por aquel entonces aún no se había publicado ningún artículo científico sobre el síndrome en la literatura neurológica. Planteamos incluir pacientes con livedo racemosa y lesiones cerebrovasculares de cualquier tipo (idealmente dos o más), a los que se seguiría durante cinco años (1977-1981) según el siguiente protocolo de estudio (para más detalles, véase Rebollo et al.⁴):

— Historia clínica detallada, con examen cardiológico en caso de sospecha de enfermedad cardíaca.

— Electrocardiografía, electroencefalografía, radiografía de tórax, angiografía cerebral y de mano, TC cerebral y biopsia de la piel y las arterias digitales.

— Análisis de sangre, orina y líquido cefalorraquídeo y serología de sífilis.

— Perfil inmunológico con anticuerpos antinucleares, prueba de células de lupus eritematoso, prueba de factor reumatoideo, crioglobulinas, antígeno de superficie de la hepatitis B, inmunoelectroforesis de proteínas, prueba de CH50, complemento C3 y complejos inmunes circulantes. Cabe mencionar que por aquel entonces aún no se habían descubierto los anticuerpos aFL.

— Perfil de coagulación.

Resultados: sexo, edad y síntomas iniciales. A lo largo de los cinco años de estudio, reclutamos ocho pacientes con SSn (siete mujeres y un hombre, que numeramos consecutivamente de 1 a 8), con edades comprendidas entre los 18 (caso 1) y los 59 años (caso 7) (media: 46)^{3,4}. La edad al inicio de los síntomas oscilaba entre los 10 (caso 8) y los 33 años (caso 3) (media: 19). Ninguno de los pacientes fumaba. El síntoma inicial fue livedo racemosa en siete casos e ictus en el paciente restante.

Epidemiología. Durante el periodo de estudio, se diagnosticó enfermedad cerebrovascular (códigos 430-438 de la CIE-8) en 3006 pacientes. Por tanto, los pacientes con SSn de nuestra serie representaban el 0,26% del total de pacientes con enfermedad cerebrovascular^{3,4}.

Signos cutáneos. La livedo racemosa fue un signo progresivo y constante que afectaba a las cuatro extremidades y al tronco (figuras 1B y 2)^{3,4}. La livedo empeoraba con el frío y durante la fase aguda de los déficits neurológicos. No se observaron úlceras ni nódulos cutáneos en ningún paciente. Con la excepción del paciente 5, la livedo racemosa apareció varios años antes que los síntomas neurológicos.

Manifestaciones isquémicas periféricas. Todos los pacientes presentaban signos tempranos, aunque no graves, de isquemia crónica en las extremidades^{3,4}: acro-eritrocianosis, pies y manos fríos, pulso alterado o ausente en las arterias tibial posterior y dorsal del pie y fenómeno de Raynaud típico (pacientes 1, 4, 6, 7 y 8).

Hipertensión arterial. Seis pacientes presentaban hipertensión leve, que se controló fácilmente con la administración puntual de diuréticos y una dieta baja en sodio^{3,4}.

Manifestaciones neurológicas. Los pacientes de la serie presentaron ictus isquémico (casos 1-5 y 8), accidente isquémico transitorio (AIT, caso 6), crisis epilépticas (casos 2 y 7) y demencia progresiva (casos 2-5)^{3,4}. Cada paciente experimentó al menos dos ictus, el primero antes de los 45 años. La extensión de los ictus era limitada, lo que ocasionó escasas secuelas. Los síntomas y signos predominantes fueron hemiparesia, parálisis facial central, afasia y hemianopsia, y con menor frecuencia hemihipoestesia, parestesia y disartria pseudobulbar. En todos los casos, se observó un deterioro de las facultades mentales tras el primer ictus, que fue grave en los pacientes 2 y 4.

Análisis de laboratorio. Los resultados de los análisis de laboratorio, que incluyeron perfil inmunológico y de coagulación, fueron normales o irrelevantes^{3,4}. Incluso a pesar de la ausencia de anticuerpos aFL, los ocho pacientes podían clasificarse como SSn idiopático.

Angiografía de mano. La angiografía de mano detectó alteraciones en todos los casos^{3,4}. Se observaba estrechamiento y dilatación segmental en las arterias digitales palmares comunes y propias, además de múltiples obstrucciones y una marcada reducción en el calibre de las arterias digitales palmares propias (figura 4)⁴.

Angiografía cerebral. La angiografía cerebral también detectó alteraciones en todos los pacientes^{3,4}. Estas se pueden clasificar en tres grupos: 1) obstrucción y estenosis en ramas distales (figura 5)⁴ o basales de las arterias intracraneales; 2) circulación colateral cerebral, como

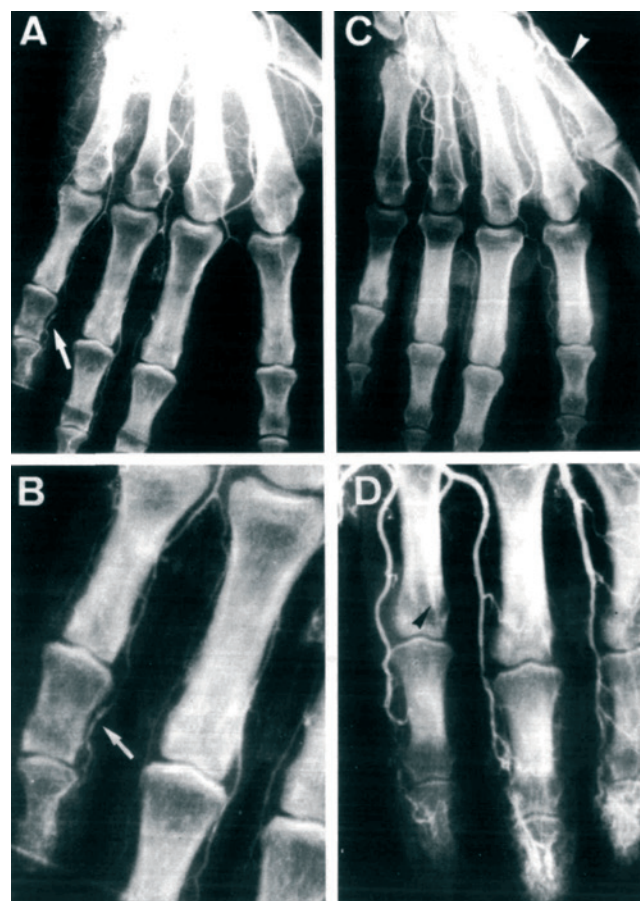


Figura 4. Angiografías de mano que muestran estrechamiento e irregularidad generalizados del lumen de las arterias digitales (flechas), con obstrucción completa de varias de ellas (puntas de flecha). Las imágenes corresponden a los casos 2 (A y B), 6 (C) y 4 (D) de la serie de Rebollo et al.⁴.

anastomosis transdurales, anastomosis entre arterias intracraneales y anastomosis tipo moyamoya a nivel de los vasos perforantes profundos en la base del cerebro; y 3) malformación arteriovenosa (MAV) cerebral en un paciente (ver más adelante).

TC cerebral. Tal como muestra la figura 6⁴, se observaron lesiones focales hipodensas en todos los pacientes excepto el caso 6; los pacientes 2-5 presentaban dos o más hipodensidades^{3,4}. La atrofia cortical, en grado variable, con dilatación de los ventrículos, fue un hallazgo común a todos los pacientes. Las secuencias postcontraste de los casos 1, 2 y 6-8 no aportaron información adicional. Por aquel entonces, nuestro centro aún no disponía de equipos de RM.

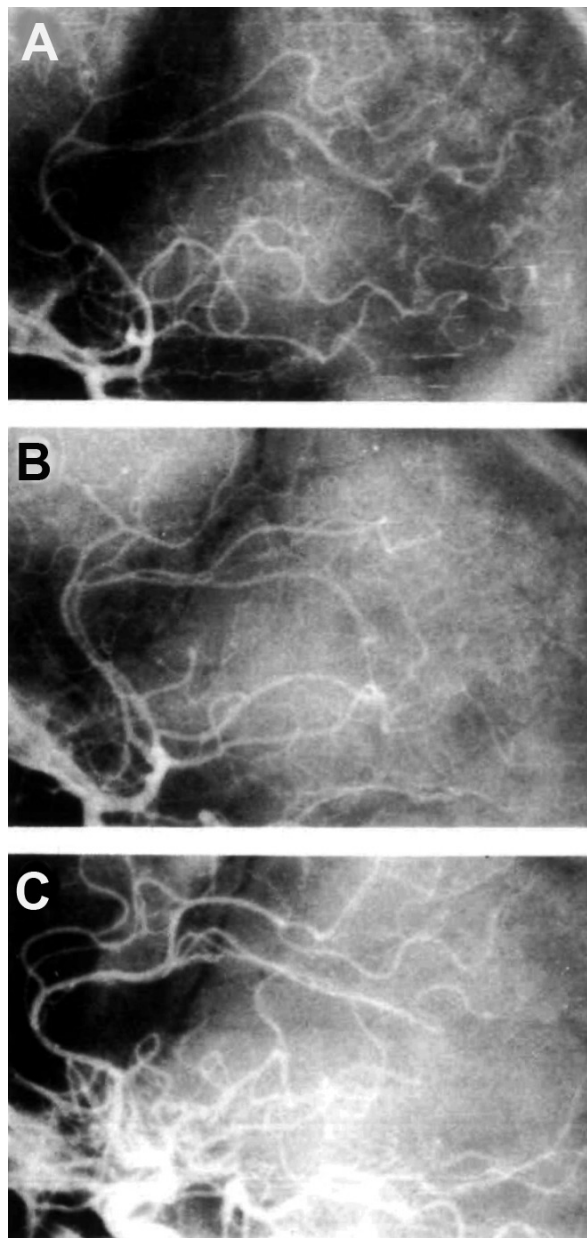


Figura 5. Angiografías carotídeas que muestran estrechamiento y oclusión en los segmentos distales de las ramas operculares de la arteria cerebral media, y la arteria pericallosa. Las imágenes corresponden a los casos 2 (A y B) y 3 (C) de la serie de Rebollo et al.⁴.

Biopsia cutánea. Los resultados de la biopsia cutánea fueron normales en todos los pacientes^{3,4}. En retrospectiva, es probable que los hallazgos negativos se debiesen a no haber seleccionado un lugar adecuado para extraer la muestra para la biopsia (la piel no está afectada en el centro de los círculos de livedo racemosa), haber utilizado

una muestra de un tamaño inadecuado (1-2 cm) y/o al hecho de que la profundidad de la biopsia no llegase a la unión dermoepidérmica^{7,22,23}. Además, su sensibilidad fue del 27% en una biopsia, del 53% en dos y del 80% en tres biopsias de muestras tomadas de zonas blancas²⁴.

Biopsia de las arterias digitales. Nuestros hallazgos se presentan en la figura 7^{3,4}. Se detectaron alteraciones en los siete pacientes sometidos a esta prueba. Se observó hiperplasia focal y segmentaria de la íntima. El tejido de la íntima presentaba fundamentalmente proliferación fibroelástica, con un número reducido de células del músculo liso de la íntima. La lámina elástica interna parecía bien preservada, exceptuando zonas aisladas de ausencia focal o reduplicación. La túnica media de estas arterias era normal, pero la túnica adventicia mostraba una ligera fibrosis. En el paciente 4, la arteria estaba completamente ocluida por un trombo antiguo, que estaba organizado y recanalizado. No observamos evidencia de inflamación aguda o crónica, necrosis fibrinoide o depósitos de lípidos, y los estudios de inmunofluorescencia arrojaron resultados negativos en todos los casos (para más detalle, véase Rebollo et al.⁴).

Información genética. Como se ha mencionado anteriormente, cuando comenzó nuestro estudio, el SSn estaba catalogado como una arteriopatía de origen desconocido, cuya base histopatológica era una endarteritis obliterante similar a la de la arteritis de Takayasu¹, es decir, estaba considerada como un síndrome esporádico, una idea que desmontamos con nuestro estudio^{3,4}. Procederemos ahora a analizar el asunto en mayor profundidad.

En 1978, en una de las consultas de seguimiento de la paciente 2 (figuras 1B y 2)⁴, esta vino acompañada por su hermana, de 42 años, que nunca había estado enferma. Era un día caluroso, por lo que pidió permiso para quitarse la chaqueta. Para mi sorpresa, en la parte alta de los brazos y, en menor medida, en los antebrazos presentaba una profusa livedo racemosa (figura 8A). Con la sospecha razonable de que el SSn podía ser una enfermedad hereditaria, solicitamos permiso para realizar un examen físico de la extensa familia de la paciente 2 (figura 9A).⁴ Examinamos a 28 miembros de dicha familia, procedentes de tres generaciones, 13 de los cuales presentaban livedo racemosa (figura 8B).

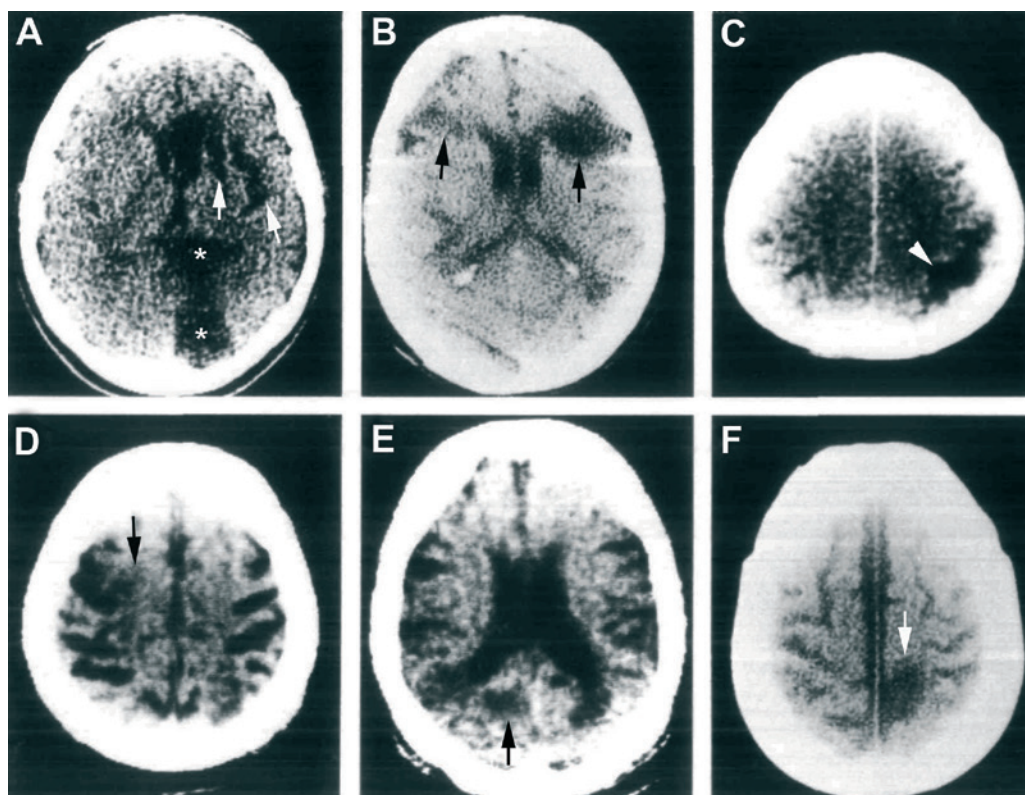


Figura 6. Imágenes de TC cerebral que muestran infartos multifocales, multiterritoriales y corticosubcorticales en arterias de pequeño y mediano calibre (flechas), y un infarto extenso en el territorio de la arteria cerebral posterior izquierda (asteriscos). Nótese la atrofia difusa (D-F) y la atrofia focal (C, punta de flecha). Las imágenes corresponden a los casos 3 (A), 5 (B), 7 (C), 2 (D y E) y 4 (F) de la serie de Rebollo et al.⁴, con modificaciones.

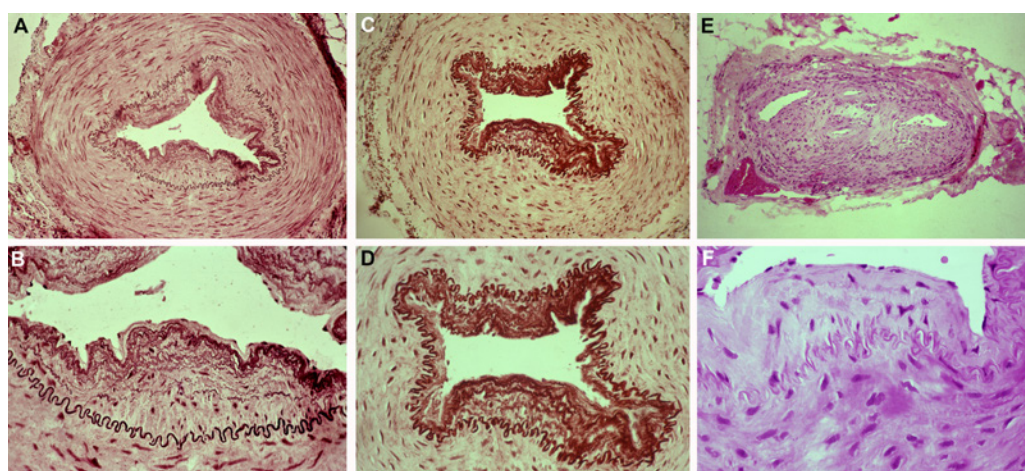


Figura 7. Hallazgos histopatológicos en las arterias digitales. A y C) Secciones transversales completas, que muestran una estructura arterial normal, con mínima hiperplasia con elastosis (orceína, 100 × antes de reducción). B y D) A mayor aumento, nótese el grado variable de elastosis laminada de la íntima (orceína, 200 × antes de reducción). E) Sección completa de una arteria digital con un trombo recanalizado (hematoxilina y eosina, 100 × antes de reducción). F) Detalle de la hiperplasia de la íntima, con proliferación de células endoteliales y mioepiteliales, pero no de células inflamatorias (hematoxilina y eosina, 400 × antes de reducción). Las imágenes corresponden a los casos 6 (A, B y F), 2 (C y D) y 4 (E) de la serie de Rebollo et al.⁴, con modificaciones.

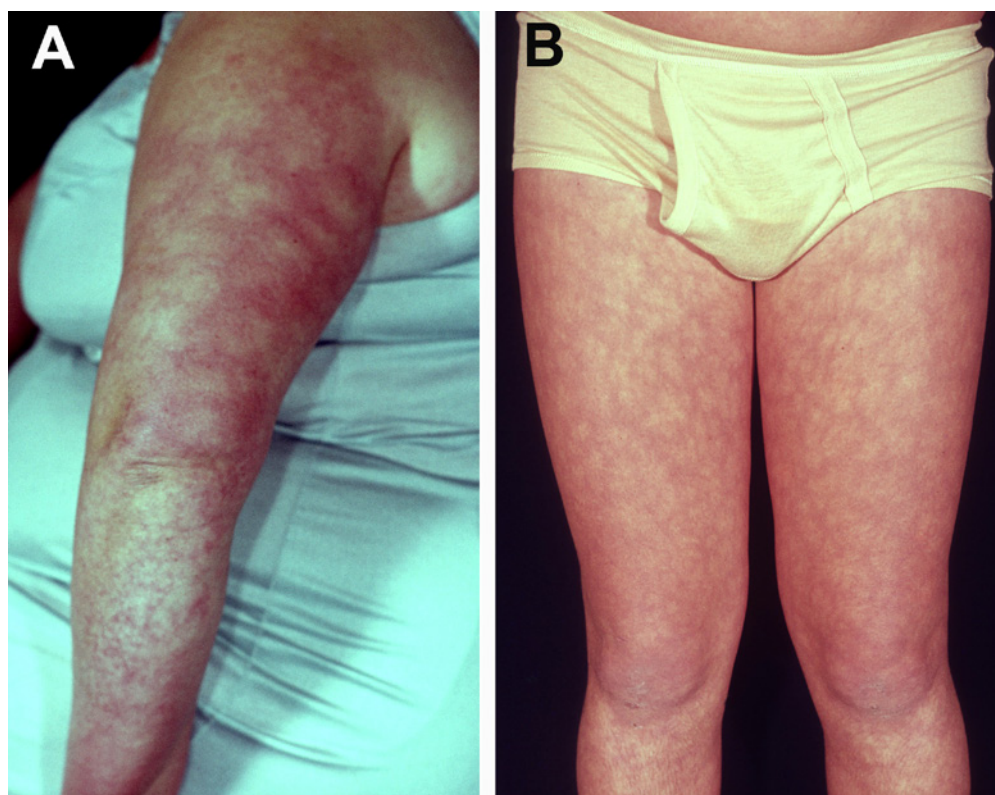


Figura 8. A) Primer plano del brazo izquierdo de la hermana del caso 2 (caso II-2 en la figura 9A), con livedo racemosa. B) Primer plano de los muslos de un niño de 11 años asintomático (caso III-11 en la figura 9A), con livedo reticularis extensa.

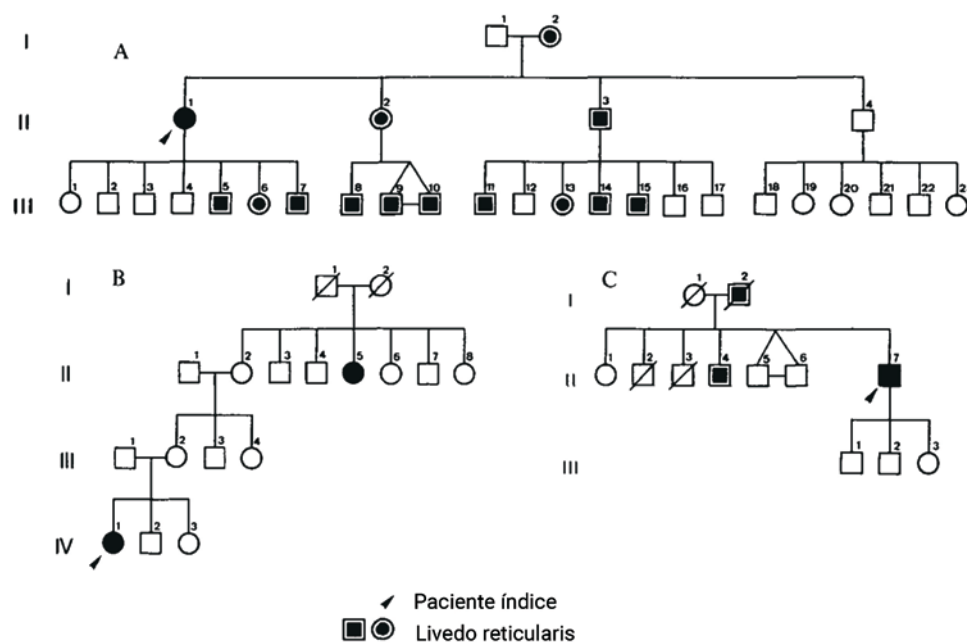


Figura 9. Árboles genealógicos de los casos 2 (A), 1 (B) y 7 (C). Imágenes tomadas del artículo de Rebollo et al.⁴

Dos hermanos de la paciente índice (casos II-2 y II-3) y una de sus sobrinas (caso III-13) también presentaban acro-eritrocianosis, eritema pernio y fenómeno de Raynaud. La angiografía de mano en el caso II-2 mostró unos hallazgos similares a los de su hermana mayor, la paciente índice (figura 4 A y B)⁴. Los estudios de TC de los casos II-3, III-11 y III-13 no revelaron alteraciones.

Posteriormente decidimos realizar una anamnesis detallada de la familia, preguntando a los miembros con livedo racemosa acerca de la presencia de dicha manifestación o de ictus en sus familiares. En el caso 1 (figura 9B)⁴, una tía abuela de la paciente, de 51 años de edad, presentaba livedo reticularis difusa desde su juventud, además de hipertensión, ictus y demencia en los últimos años. Sin embargo, el estudio de los padres y hermanos de la paciente índice no mostró alteraciones. En el caso 7 (figura 9C)⁴, según la información facilitada por el paciente índice, su padre y uno de sus seis hermanos presentaban livedo reticularis generalizada. Los cinco pacientes índice restantes no tenían antecedentes familiares de livedo reticularis.

Propusimos que en tres de nuestros pacientes (casos 1, 2 y 7), la enfermedad era hereditaria, bien con el cuadro clínico completo o con la livedo racemosa como única manifestación. En la familia del caso 1 (figura 7A)⁴, la enfermedad aparentemente se hereda siguiendo un patrón autosómico dominante con penetrancia incompleta, mientras que los árboles genealógicos de las familias de los casos 7 y 2 (figura 7 B y C)⁴ se corresponden por completo con lo que cabría esperar de un patrón de herencia autosómica dominante simple. Esta cuestión se pasó por alto en una revisión posterior de las etiologías mendelianas del ictus,²⁵ lo que me llevó a enviar una carta a la revista que la había publicado²⁶, tras lo cual el SSn se incluyó en el catálogo OMIM (#182410).

Diagnóstico diferencial. Esta sección incluye un amplio grupo de síndromes, que se han actualizado en la tabla 1¹². Rebollo et al.⁴ analizaron en detalle otras dos entidades que cursan con livedo racemosa y lesiones cerebrales: la tromboangeítis obliterante cerebral (TAOC) y el síndrome de Divry-van Bogaert, que en la literatura se consideran dos entidades diferenciadas del SSn. Tras una revisión de la literatura, encontramos que los hallazgos clínicos, arteriográficos y autopsicos de la TAOC son similares a los descritos en el SSn, sin las lesiones histopatológicas vasculares inflamatorias características de la enfermedad de Buerger. Por este motivo, propusimos que la TAOC y el SSn son la misma entidad^{3,4,27}.

La cuestión del síndrome de Divry-van Bogaert se aborda en la siguiente sección.

Caso 4: una forma grave y letal de síndrome de Sneddon con un patrón radiológico tipo moyamoya y datos de autopsia. El caso 4 era una paciente diestra que fue ingresada en 1980, a la edad de 53 años, con deterioro cognitivo progresivo de cuatro años de evolución^{3,4}. A las edades de 39 y 52 años, presentó sendos episodios repentinos de hemiparesia derecha reversible. Presentaba livedo racemosa generalizada desde la infancia (figura 10A)²⁸. Había tenido siete embarazos, todos ellos terminados en aborto espontáneo. Sus constantes vitales eran normales, con una tensión arterial de 140/80 mmHg. Se detectó soplo pansistólico de grado II en el ápex. El examen neurológico reveló desinhibición, afasia fluente moderada, paratonía oposicional, disartria, marcha arrastrando los pies, hiperreflexia generalizada y reflejo plantar extensor bilateral. Los resultados de los sucesivos análisis de laboratorio, con perfil inmunológico y de coagulación, fueron normales o negativos. Ni la electroencefalografía ni la electrocardiografía detectaron alteraciones, y no se realizó ecocardiografía. Los principales hallazgos de la angiografía cerebral fueron un patrón tipo moyamoya y MAV en el lóbulo occipital izquierdo (figura 10 B y C)²⁸. La TC craneal mostró atrofia corticosubcortical extensa y múltiples infartos (figura 6F⁴; por desgracia, esta es la única imagen disponible).

Dos años más tarde, volvió a ingresar por un cuadro agudo, afebril, de isquemia distal en las cuatro extremidades que provocó gangrena seca, y falleció ocho días más tarde. Los resultados de anatomía patológica no estaban disponibles cuando terminamos de escribir nuestros dos primeros artículos sobre el SSn^{3,4}. Por motivos puramente circunstanciales, los resultados de la autopsia no se reportaron hasta 2018.²⁸ Los hallazgos de la autopsia se muestran en la figura 10 (D-O)²⁸. Para el presente estudio, revisamos nuestro archivo de material autopsico y fotográfico. El cerebro pesaba 855 gramos. Los hallazgos macroscópicos se muestran en la figura 10 (D-F)²⁸. El estudio microscópico mostró oclusión no inflamatoria extensa de las arterias de medio y gran calibre y de las arteriolas (figura 10 G-I)²⁸. No encontramos evidencia de inflamación aguda o crónica, necrosis fibrinoide ni depósitos de lípidos. La figura 10J²⁸ muestra marcada hiperplasia de los vasos leptomenígeos. La figura 10K²⁸ muestra la presencia histológica de la MAV occipital detectada. Se observaron numerosos infartos subcorticales e intracorticales (figura 10L)²⁸.

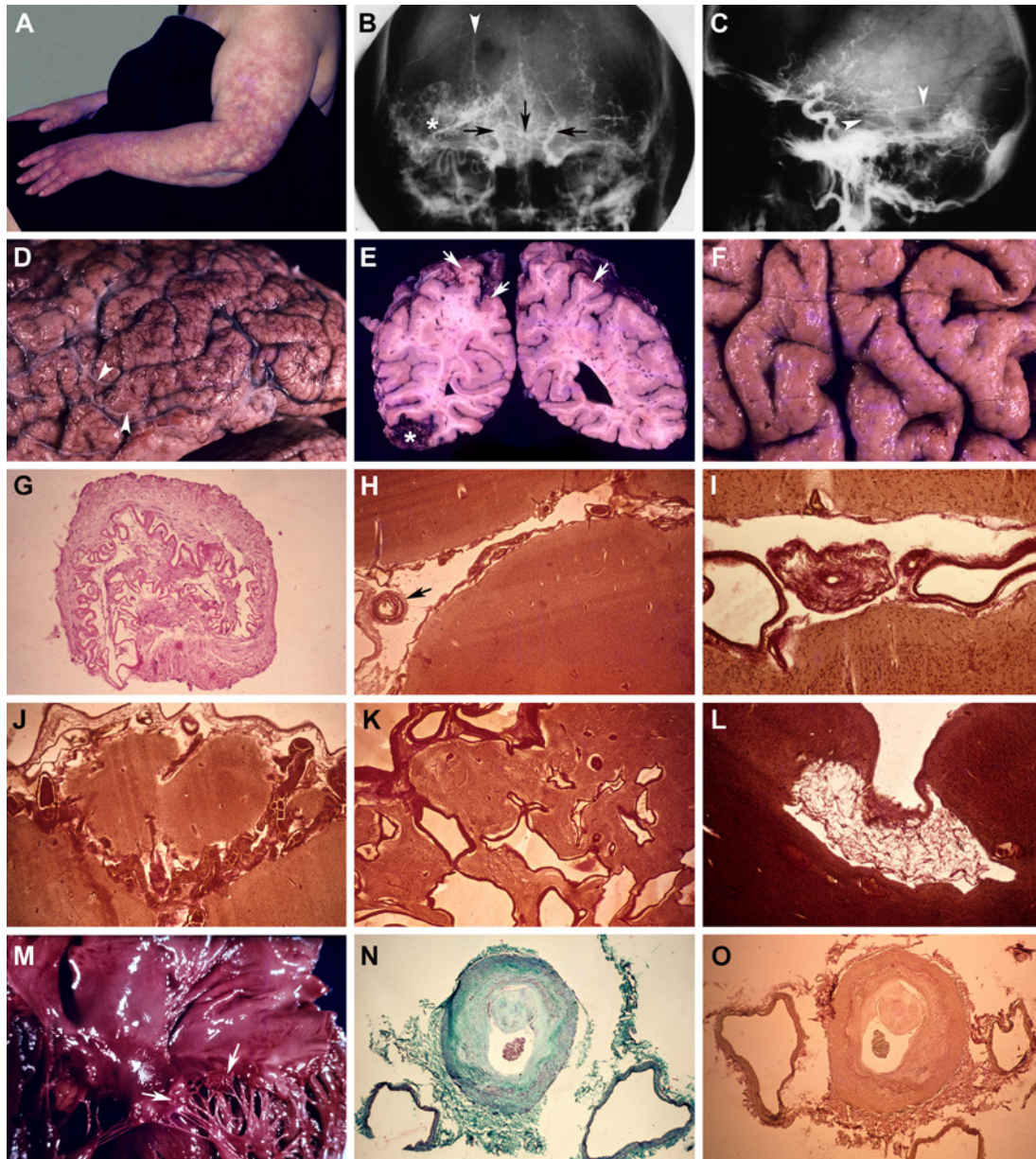


Figura 10. Livedo racemosa en el brazo izquierdo (A). Angiografía braquial retrógrada derecha y carótida izquierda (B), y angiografía braquial retrógrada derecha (C), que muestran oclusión completa de ambas arterias cerebrales anteriores y arterias cerebrales medias (flechas) y una malformación arteriovenosa en el lóbulo occipital derecho (asterisco) alimentada por la rama tentorial de la carótida y las ramas meníngicas de la arteria occipital y la arteria meníngica media (puntas de flecha). Se observa también una red colateral de vasos sanguíneos en la base del cerebro, como se ha descrito en el síndrome de moyamoya. D) Convexidad izquierda, con una extensa red colateral de vasos subaracnoideos. Nótese la presencia de vasos sanguíneos blanquecinos sin sangre, que se corresponden con arteriolas ocluidas (puntas de flecha). E) Superficie posterior de sección coronal a la altura de las astas occipitales de los ventrículos laterales. Se observa dilatación del atrio, marcados perfiles vasculares en la sustancia blanca subcortical, varios infartos intracorticales (flechas), una malformación arteriovenosa en el lóbulo occipital derecho (asterisco) y atrofia cerebral. F) Primer plano del cerebro tras diseccionar las meninges, que muestra una pronunciada atrofia granular. G) Sección transversal de la arteria cerebral media, cuyo lumen está ocupado por un trombo parcialmente recanalizado. Se observa también hiperplasia de la íntima, con la lámina elástica interna preservada y ausencia de infiltrados inflamatorios (hematoxilina y eosina, $63\times$ antes de reducción). H) Imagen a bajo aumento de un surco cerebral, que muestra una arteriola con hipertrofia de la lámina elástica interna (flecha) e hipertrofia de los vasos intrasurales (orceína, $25\times$ antes de reducción). I) A mayor aumento, obsérvese la presencia de una arteriola del surco con hipertrofia de la íntima y reduplicación de la lámina elástica interna, lo que disminuye su lumen, y flanqueada por dos grandes vénulas (orceína, $100\times$ antes de reducción). J) En algunas zonas, la hiperplasia de los vasos subaracnoideos es tan pronunciada que tiene la apariencia de angiomatosis meníngea (orceína, $40\times$ antes de reducción). K) Textura característica de la malformación arteriovenosa occipital derecha, con racimos vasculares sin una red capilar intermedia y con parénquima interpuesto (orceína, $63\times$ antes de reducción). L) Pequeño infarto intracortical (orceína, $40\times$ antes de reducción); se observaron lesiones similares en áreas subcorticales (no se muestran). M) Obsérvese la presencia de vegetaciones en la válvula mitral (flechas). N y O) Secciones transversales de la arteria braquial, que muestran extensa degeneración y engrosamiento de la íntima, desplazando hacia fuera y reduplicando la lámina elástica interna. Se observa un gran trombo adherido a la pared arterial. De nuevo, nótese la ausencia de infiltrados inflamatorios (tricrómico de Masson, $40\times$ antes de reducción). Tomado de Berciano y Terán-Villagr²⁸.

La autopsia general mostró endocarditis trombótica no bacteriana (endocarditis de Libman-Sacks) en las válvulas mitral y aórtica (figura 10M)²⁸, así como arteriopatía sistémica en todos los vasos de mediano y gran calibre examinados, con la presencia ocasional de trombos murales (figura 10 N y O)²⁸.

Como ya se ha mencionado, incluimos a esta paciente en nuestra serie de SSn idiopático^{3,4}, aunque tampoco se puede descartar por completo la posibilidad de un SSn asociado a SAF primario, ya que los análisis de sangre para detectar anticuerpos aFL aún no existían. Sin embargo, se descartó la posibilidad de LES; el perfil de coagulación normal de la paciente, que incluía tiempo de tromboplastina parcial activado y estudio de función plaquetaria, sugiere el diagnóstico de SSn idiopático^{5,7}.

Nuestra autopsia confirmó que el sustrato patológico del SSn es una vasculopatía no inflamatoria oclusiva sistémica, que afecta principalmente a las arterias de mediano y gran calibre y las arteriolas. Se caracterizaba por hiperplasia de la íntima asociada a proliferación fibromuscular, que a su vez podía causar recanalización de la trombosis^{4,29,30}. El hallazgo de endocarditis de Libman-Sacks, que no provocó infartos multiterritoriales y que permaneció subclínica durante mucho tiempo hasta el último episodio de embolia sistémica, apoya la idea de que el SSn idiopático se suele asociar con valvulopatías³¹. Además, la propuesta de una arteriopatía oclusiva sistémica va en consonancia con la idea de que una valvulopatía no influye en el tipo de infarto cerebral, es decir, que los ictus isquémicos los causa una arteriopatía cerebral extensa³¹.

La angiografía cerebral mostró oclusión de las arterias cerebrales anterior y media, con anastomosis colateral a través de vasos perforantes en la base del cerebro, que mostraba un patrón tipo moyamoya. En 1999, Carhuapoma et al.³² reportaron ocho casos de síndrome de moyamoya con SSn, incluido el caso que describimos; posteriormente se reportaron dos casos similares^{33,34}. Cuatro casos se asociaron con la presencia de anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipina. Al revisar los pocos casos de síndrome de moyamoya que habían sido objeto de un estudio anatomopatológico, los autores se sorprendieron ante el gran parecido con los hallazgos patológicos del SSn³⁵. En concreto, había una pronunciada ausencia de cambios inflamatorios vasculares en ambos síndromes, además de marcada hiperplasia y fibrosis asociada con un engrosamiento de la íntima (ver figuras 7 y 10)^{4,28}. Según Yamashita et al.³⁵, los cambios en

las arteriolas lenticuloestriadas pueden dividirse en dos tipos: vasos dilatados con paredes relativamente finas y arteriolas con paredes gruesas que presentan estenosis luminal. Por tanto, esto podría facilitar la presencia de aneurismas saculares o disecantes, probablemente provocados por estrés hemodinámico grave en los vasos de moyamoya, lo que en última instancia causa una disrupción de la pared vascular y hemorragia intracraneal que podría ser intraventricular³⁶⁻³⁸, intracerebral³⁹⁻⁴³ o micro-sangrados asociados con isquemia de pequeños vasos⁴⁴. A mi entender, la MAV cerebral observada no se ha reportado previamente en el SSn.

Desde un punto de vista macroscópico, el cerebro muestra una extensa red de vasos sanguíneos, algunos de los cuales son arteriolas ocluidas, así como infartos multifocales (figura 10 D y E)²⁸. En mi opinión, esta red vascular se debe a la profusa circulación colateral a través de anastomosis transdurales y entre arterias intracraneales^{3,28}, hallazgos autopsicos en realidad muy similares a los del síndrome de Divry-van Bogaert⁴⁵⁻⁴⁷. Dado que tanto el SSn idiopático familiar como el síndrome de Divry-van Bogaert presentan angiomatosis secundaria a arteriopatía oclusiva sistémica, parece razonable postular que son la misma entidad nosológica^{28,48}. De aceptarse mi propuesta, como ya se indica en el artículo de Rebollo et al.⁴, sugiero fusionar los dos identificadores OMIM (#206570 en el caso del síndrome de Divry-van Bogaert y #182410 para el SSn).

Tratamiento. Nuestros pacientes recibieron tratamiento empírico con antiagregantes plaquetarios (aspirina 250 mg y dipiridamol 300 mg al día)^{3,4}. Todos los pacientes, excepto el caso 4 (como ya mencionamos), permanecieron estables en los años siguientes.

Resumen de nuestras aportaciones. Nuestro estudio de ocho posibles casos de SSn primario demostraron que se trata de una arteriopatía oclusiva bien definida, con frecuencia determinada genéticamente.

Epílogo: una breve actualización nosológica

En las últimas cuatro décadas, se han realizado grandes avances en el conocimiento nosológico del SSn, que revisamos brevemente a continuación. Comenzaremos por el SAF, cuya descripción original⁴⁹ coincidió temporalmente con la publicación de nuestros primeros artículos sobre el SSn^{3,4}.

1. Síndrome antifosfolípido

Descrito por primera vez por Hughes en 1983⁴⁹, el SAF es una enfermedad autoinmune sistémica en la que interactúan diferentes factores protrombóticos para inducir trombosis arterial y venosa⁵⁰⁻⁵². Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por la combinación de trombosis vascular (venosa, arterial o ambas) y/o morbilidad obstétrica, junto con presencia de títulos elevados de anticuerpos aFL (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y/o anticuerpos anti- $\beta 2$ glicoproteína). La positividad triple a los anticuerpos aFL parece ser el factor más importante en la trombosis, con un riesgo relativo de 33.⁵² Se incluyen otros factores protrombóticos en el estudio de trombofilia (proteína C, proteína S, factor V Leiden, mutación G20210A del gen de la protrombina y mutaciones de la metilentetrahidrofolato reductasa).⁵ El SAF puede ser primario, si sucede en ausencia de una enfermedad subyacente, o secundario, si se asocia a otra enfermedad autoinmune, normalmente LES. En el destacado estudio observacional de Cervera et al.⁵⁰, que incluyó 1000 pacientes con SAF de 13 países europeos, la muestra se componía principalmente de mujeres (82%), con una edad media en el momento de inclusión de 42 años. En relación con las manifestaciones del SSn, se detectó livedo reticularis en el 24% de la muestra e ictus en el 20%. Se estima que la incidencia de SSn en casos de SAF primario con positividad triple es de un 8%. A partir de aquí, el SSn se clasifica básicamente en una forma primaria, cuando no se asocia a anticuerpos aFL, y una forma secundaria, cuando sí se da dicha asociación⁵. En cualquier caso, menos de la mitad de los pacientes con SSn presentan anticuerpos aFL⁸.

2. Otros datos clínicos actualizados

Esta sección se basa en artículos originales^{5,23,30,31,53-61} y revisiones^{6-9,62}. A partir de la serie de SSn reportada después de la nuestra, se estableció que la enfermedad atraviesa tres fases⁶². La fase I es la prodrómica, caracterizada por cefalea de tipo migrañoso y mareos; estos síntomas pueden preceder a la livedo racemosa, que en la mayoría de casos es la manifestación inicial de la enfermedad. En la fase II, la semiología clásica se ha desarrollado casi por completo, y la mayoría de pacientes presentan síntomas multifocales, como AIT y/o ictus isquémicos. Por último, la fase III se caracteriza por un deterioro cognitivo progresivo.

Los datos clínicos de nuestra serie de SSn primario, que se presentan en este estudio, son consistentes en gran medida con lo que se ha descrito posteriormente en la literatura. Por tanto, a continuación me centraré en algunos puntos concretos, unos inéditos y otros confirmatorios.

Los estudios epidemiológicos han confirmado que el SSn es una entidad rara con una incidencia anual estimada de 4 casos por cada millón de habitantes⁵³. Alrededor del 80% de los pacientes son mujeres, con una mediana de edad de 40 años en el momento del diagnóstico. Sin embargo, la enfermedad puede comenzar a edades más tempranas, dado que la livedo racemosa puede pasar desapercibida. Cabe mencionar que en nuestra serie la semiología cutánea fue un rasgo esencial para establecer la naturaleza hereditaria del síndrome^{3,4,26,27}. Se ha reportado una tasa de mortalidad del 9,5% para un periodo de observación medio de 6,2 años⁷.

En la serie de Bottin et al.³¹, que incluía 53 pacientes consecutivos con SSn primario, se registraron 74 eventos cerebrovasculares: el 76% fueron ictus isquémicos, el 15% AIT y el 9% ictus hemorrágicos. Los autores usaron ecocardiograma transtorácico y detectaron vegetaciones de Libman-Sacks (figura 10M)²⁸ o engrosamiento de las valvas de la válvula mitral en la mitad de los pacientes explorados. El hecho de que la incidencia de valvulopatía observada en la serie de Bottin et al.³¹ sea similar a la descrita en el SSn asociado a SAF no parece apoyar la hipótesis de que la valvulopatía se deba a la presencia de anticuerpos aFL circulantes. Otro hallazgo importante de este estudio fue la tasa de abortos espontáneos, de alrededor del 30%, una tasa similar a la descrita en el SAF. Por tanto, la incidencia de abortos espontáneos tampoco sirve para diferenciar el SSn primario de otras formas del síndrome.

En cuanto a los hallazgos de imagen, en esta actualización sobre el tema me centraré en la evidencia aportada por la RM, una técnica que no estaba disponible cuando mi grupo de estudio realizó las primeras descripciones del síndrome^{3,4}. Para ello, he seleccionado cuatro series de SSn primario, que incluyen un total de 135 pacientes y proporcionan unas imágenes de RM excepcionales^{31,56,61,63}. En resumen, los hallazgos de RM en estos pacientes fueron sistemáticamente anormales, con múltiples infartos limítrofes corticosubcorticales y cerebelosos acompañados de un grado variable de atrofia cerebral. También pueden observarse alteraciones diseminadas en la sustancia blanca⁵⁵, que podrían

interpretarse erróneamente como la degeneración de la sustancia blanca observada en las leucodistrofias familiares si no se tiene en cuenta la presencia de vasculopatía extensa⁴⁵. Yilmaz et al.⁶³ ilustran elegantemente, con imágenes en secuencias FLAIR y T2 (véase la figura 4 de su artículo), los pequeños infartos corticales observados en nuestra autopsia (figura 10 E y L)²⁸.

Nuestra hipótesis inicial de que el SSn primario podría tener una base genética se ha confirmado en gran medida, con herencia autosómica dominante o autosómica recesiva^{44,57,64-66}. De manera excepcional, las mutaciones recesivas de pérdida de función del gen *CECR1*, que codifica el factor de crecimiento ADA2 (la principal adenosina desaminasa extracelular), se asociaron con un espectro de fenotipos vasculares e inflamatorios, algunos de ellos similares al SSn primario⁶⁷⁻⁷⁰. Greisenegger et al.⁷¹ realizaron estudios de secuenciación del exoma completo de dos hermanos afectos, de tres meses y cinco años de edad, respectivamente, procedentes de una familia con consanguinidad y SSn primario, e identificaron una mutación homocigota en el gen *NOTCH3*, situada en la repetición tipo factor de crecimiento epidérmico 19. La relevancia de estos rasgos genéticos justifica la necesidad de realizar estudios que analicen series grandes de adultos con SSn primario bien definido.

Desde un punto de vista dermatopatológico, estudios de inmunohistoquímica han permitido identificar cambios secuenciales en arterias de pequeño y mediano calibre de la dermis y la hipodermis, que van desde endotelitis inicial a fibrosis tardía y disminución de los vasos afectados^{22,23}. Las células afectadas por la proliferación subendotelial mostraron positividad para la vimentina y la actina, que son específicas de las células mesenquimales y del músculo liso, lo que confirma nuestros hallazgos histológicos en las arterias digitales (figura 7)⁴. La hipótesis de que el SSn es una enfermedad inmunomediada, como propusieron Sepp et al.²³, todavía no se ha confirmado, ya que no se ha demostrado en autopsias posteriores más detalladas.

Aún no se dispone de un tratamiento óptimo para el SSn primario; la mayoría de autores recomiendan antiagregantes plaquetarios y evitar los factores de riesgo vascular⁶⁻⁸.

Me gustaría finalizar con una referencia artística. Como indica Stenager⁷², un pilar fundamental del examen neurológico es la observación, algo necesario no solo en neurología sino en otras profesiones, como puede ser la



Figura 11. *Artist's model* (Modelo del artista), de Vladimir Lébedev (óleo sobre lienzo, 76,8 × 60 cm, pintado alrededor de 1930). Fotografía tomada por el autor. Obsérvese la presencia de livedo racemosa generalizada. Imagen reproducida con permiso del Museo Estatal Ruso, en San Petersburgo. Tomado del artículo de Berciano⁷³.

descripción e interpretación del arte, incluyendo los retratos. La visión de la livedo racemosa generalizada (figura 2)⁴ constituye, a mi parecer, una poderosa razón para pintar. En 2018, al visitar la Colección del Museo Ruso de Málaga, me topé con el retrato de una mujer joven de Vladimir Lébedev, que muestra livedo generalizada, especialmente en los muslos de la modelo (figura 11)⁷³.

Conclusiones

Nuestro estudio clínico-patológico prospectivo de ocho posibles casos de SSn primario y la revisión de la literatura nos permiten proponer que el síndrome representa una nueva forma de arteriopatía no inflamatoria, oclusiva y progresiva de origen genético, que afecta a los vasos sanguíneos de mediano calibre. Es probable que el SSn primario, la TAOC y el síndrome de Divry-van Bogaert sean una única entidad nosológica.

Agradecimientos

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento al Dr. Mariano Rebollo por sus valiosas aportaciones al estudio del síndrome de Sneddon. También me gustaría dar las gracias al Dr. Fernando Val, a la Dra. Francisca Garijo, al Dr. Javier Figols (†) y a la Dra. Nuria Terán-Villagrà por su ayuda con los estudios patológicos; al Dr. Andrés González-Tutor (†), quien realizó las angiografías de mano; al Dr. José F. Gutiérrez por las biopsias de las arterias digitales; y al Dr. Fernando Quintana por su ayuda con los estudios neurorradiológicos. También deseo agradecer a D. Mario Corral, responsable de la Biblioteca Marquesa de Pelayo, su ayuda con la búsqueda bibliográfica. Finalmente, y en especial, me gustaría dar las gracias a mi hija Ana, arquitecta, por su dibujo de la figura 1A.

Conflictos de interés

El autor de este artículo no tiene conflictos de interés. Este estudio no ha recibido financiación pública ni privada.

Bibliografía

1. Sneddon IB. Cerebro-vascular lesions and livedo reticularis. *Br J Dermatol.* 1965;77:180-5.
2. Ruml E, Ruml H. Recurrent transient global amnesia in a case with cerebrovascular lesions and livedo reticularis (Sneddon Syndrome). *J Neurol.* 1979;221:127-31.
3. Rebollo M. Livedo reticularis y ataques isquémicos cerebrales: manifestaciones predominantes de una arteriopatía oclusiva genéticamente determinada [tesis doctoral]. Santander (ES): Universidad de Cantabria; 1982.
4. Rebollo M, Val JF, Garijo F, Quintana F, Berciano J. Livedo reticularis and cerebrovascular lesions (Sneddon's syndrome). Clinical, radiological and pathological features in eight cases. *Brain.* 1983;106:965-79.
5. Francès C, Papo T, Wechsler B, Laporte JL, Biousse V, Piette JC. Sneddon syndrome with or without antiphospholipid antibodies. A comparative study in 46 patients. *Medicine (Baltimore).* 1999;78:209-19.
6. Rebollo Alvarez-Amandi M. [Livedo reticularis and thrombosis]. *Med Clin (Barc).* 2008;130:177-8.
7. Wu S, Xu Z, Liang H. Sneddon's syndrome: a comprehensive review of the literature. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:215.
8. Samanta D, Cobb S, Arya K. Sneddon syndrome: a comprehensive overview. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28:2098-108.
9. Assan F, Bottin L, Francès C, Moguelet P, Tavoraro S, Barbaud A, et al. Antiphospholipid-negative Sneddon's syndrome: a comprehensive overview of a rare entity. *Ann Dermatol Venereol.* 2022;149:3-13.
10. Champion RH. Livedo reticularis: a review. *Br J Dermatol.* 1965;77:167-79.
11. Fleischer AB Jr, Resnick SD. Livedo reticularis. *Dermatol Clin.* 1990;8:347-54.
12. Kraemer M, Linden D, Berlit P. The spectrum of differential diagnosis in neurological patients with livedo reticularis and livedo racemosa. A literature review. *J Neurol.* 2005;252:1155-66.
13. Ehrmann S. Ein Gefaessprozess bei Lues. *Wien Med Wochchr.* 1907;57:777-82.
14. Gibbs MB, English JC 3rd, Zirwas MJ. Livedo reticularis: an update. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:1009-19.
15. Uthman IW, Khamashta MA. Livedo racemosa: a striking dermatological sign for the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 2006;33:2379-82.
16. Timoney I, Flynn A, Leonard N, Wynne B. Livedo racemosa: a cutaneous manifestation of Sneddon's syndrome. *BMJ Case Rep.* 2019;12:e232670.
17. Pincelli MS, Echavarria AMJ, Criado PR, Marques GF, Morita TCAB, Valente NYS, et al. Livedo racemosa: clinical, laboratory, and histopathological findings in 33 patients. *Int J Low Extrem Wounds.* 2021;20:22-8.
18. Mitri F, Enk A, Bersano A, Kraemer M. Livedo racemosa in neurological diseases: an update on the differential diagnoses. *Eur J Neurol.* 2020;27:1832-43.
19. Champion RH, Rook A. Livedo reticularis. *Proc R Soc Med.* 1960;53:961-2.
20. Church RE. Reticular livedo with cerebro-vascular lesions. *Br J Dermatol.* 1962;74:156-7.
21. Berciano J. Investigación neurológica en Valdecilla y sus circunstancias: una visión personal y retrospectiva (1974-2021). *Neurosci Hist.* 2023;11:97-143.
22. Zelger B, Sepp N, Schmid KW, Hintner H, Klein G, Fritsch PO. Life history of cutaneous vascular lesions in Sneddon's syndrome. *Hum Pathol.* 1992;23:668-75.
23. Sepp N, Zelger B, Schuler G, Romani N, Fritsch P. Sneddon's syndrome-an inflammatory disorder of small arteries followed by smooth muscle proliferation. Immunohistochemical and ultrastructural evidence. *Am J Surg Pathol.* 1995;19:448-53.
24. Wohlrab J, Fischer M, Wolter M, Marsch WC. Diagnostic impact and sensitivity of skin biopsies in Sneddon's syndrome. A report of 15 cases. *Br J Dermatol.* 2001;145:285-8.
25. Natowicz M, Kelley RI. Mendelian etiologies of stroke. *Ann Neurol.* 1987;22:175-92.
26. Berciano J. Sneddon syndrome: another mendelian etiology of stroke. *Ann Neurol.* 1988;24:586-7.
27. Rebollo M, Berciano J. [Idiopathic livedo reticularis and cerebrovascular accidents (Sneddon syndrome)]. *Med Clin (Barc).* 1984;83:644-7.
28. Berciano J, Terán-Villagrà N. Sneddon syndrome and non-bacterial thrombotic endocarditis: a clinicopathological study. *J Neurol.* 2018;26:2143-5.

29. Pinol Aquadé J, Ferrándiz C, Ferrer Roca O, Ingelmo M. [Livedo reticularis and cerebro-vascular accidents]. *Med Cutan Ibero Lat Am*. 1975;3:257-65.
30. Hilton DA, Footitt D. Neuropathological findings in Sneddon's syndrome. *Neurology*. 2003;60:1181-2.
31. Bottin L, Francès C, de Zuttere D, Boëlle PY, Muresan IP, Alamowitch S. Strokes in Sneddon syndrome without antiphospholipid antibodies. *Ann Neurol*. 2015;77:817-29.
32. Carhuapoma JR, D'Olhaberriague L, Levine SR. Moyamoya syndrome associated with Sneddon's syndrome and antiphospholipid-protein antibodies. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1999;8:51-6.
33. Aquino Gondim F de A, Leacock RO, Subramanian TA, Cruz-Flores S. Intracerebral hemorrhage associated with Sneddon's syndrome: is ischemia-related angiogenesis the cause? Case report and review of the literature. *Neuroradiology*. 2003;45:368-72.
34. Fierini F, Barilaro A, Giambene B, Carlucci G, Grandi V, Maio V, et al. Moyamoya in a patient with Sneddon's syndrome. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015;129:34-6.
35. Yamashita M, Oka K, Tanaka K. Histopathology of the brain vascular network in moyamoya disease. *Stroke*. 1983;14:50-8.
36. Joanes V, Fernández JJ, Viñuela J, Abad-Rico JM. [Ventricular hemorrhage in Sneddon's syndrome]. *Neurologia*. 1991;6:111-2.
37. Bayrakli F, Erkek E, Kurtuncu M, Ozgen S. Intraventricular hemorrhage as an unusual presenting form of Sneddon syndrome. *World Neurosurg*. 2010;73:411-3.
38. Killeen T, Wanke I, Mangiardi J, Cesnulis E. Ruptured, fusiform, distal lenticulostriate aneurysm causing intraventricular haemorrhage in a patient with antiphospholipid-negative Sneddon's syndrome. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;116:80-2.
39. Díez Tejedor E, Lara M, Frank A, Barreiro P. [Cerebral hemorrhage as the presenting form of Sneddon syndrome]. *Neurologia*. 1992;7:121-2.
40. Uitdehaag BM, Scheltens P, Bertelsmann FW, Bruyn RP. Intracerebral haemorrhage in Sneddon's syndrome. *J Neurol Sci*. 1992;111:227-8.
41. Muerza FM, González G, Ortiz E, Saracibar N. [Cerebral hemorrhage in Sneddon syndrome]. *Rev Neurol*. 1998;27:74-6.
42. Fujimoto K, Shimomura T, Okumura Y, Kimura F, Takahashi Y. Intracerebral hemorrhage associated with livedo racemosa. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2000;9:139-43.
43. Serrano-Pozo A, Gómez-Aranda F, Franco-Macías E, Serrano-Cabrera A. [Cerebral haemorrhage in Sneddon's syndrome: case report and literature review]. *Rev Neurol*. 2004;39:731-3.
44. Llufríu S, Cervera A, Capurro S, Chamorro A. Neurological picture. Familial Sneddon's syndrome with microbleeds in MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:962.
45. Divry P, Van Bogaert L. [A familial disease characterized by diffuse cortico-meningeal non-calcifying angiomas and progressive demyelination of the white substance]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1946;9:41-54.
46. Julien J, Vital C, Henry P, Barrat M, Coquet M. [Corticomeningeal angiomas of Divry and Van Bogaert]. *Rev Neurol (Paris)*. 1971;125:39-52.
47. Martin JJ, Navarro C, Roussel JM, Michielssen P. Familial capillaro-venous leptomeningeal angiomas. *Eur Neurol*. 1973;9:202-15.
48. Berciano J. Diffuse cerebral angiomas. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1987;8:1146.
49. Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Br Med J*. 1983;287:1088-9.
50. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Cerverio-Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramón E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1011-8.
51. Negrini S, Pappalardo F, Murdaca G, Indiveri F, Puppo F. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. *Clin Exp Med*. 2017;17:257-67.
52. Laurent C, Ricard L, Nguyen Y, Boffa JJ, Rondeau E, Gerotziafas G, et al. Triple positive profile in antiphospholipid syndrome: prognosis, relapse and management from a retrospective multicentre study. *RMD Open*. 2023;9:e002534.
53. Zelger B, Sepp N, Stockhammer G, Dosch E, Hilty E, Ofner D, et al. Sneddon's syndrome. A long-term follow-up of 21 patients. *Arch Dermatol*. 1993;129:437-47.
54. Schellong SM, Weissenborn K, Niedermeyer J, Wollenhaupt J, Sosada M, Ehrenheim C, et al. Classification of Sneddon's syndrome. *Vasa*. 1997;26:215-21.
55. Tourbah A, Piette JC, Iba-Zizen MT, Lyon-Caen O, Godeau P, Francès C. The natural course of cerebral lesions in Sneddon syndrome. *Arch Neurol*. 1997;54:53-60.
56. Boesch SM, Plörer AL, Auer AJ, Poewe W, Aichner FT, Felber SR, et al. The natural course of Sneddon syndrome: clinical and magnetic resonance imaging findings in a prospective six year observation study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:542-4.
57. Bolayir E, Yilmaz A, Kugu N, Erdogan H, Akyol M, Akyuz A. Sneddon's syndrome: clinical and laboratory analysis of 10 cases. *Acta Med Okayama*. 2004;58:59-65.
58. Lewandowska E, Wierzbica-Bobrowicz T, Wagner T, Bogusławska R, Rudnicka A, Leszczyńska A, et al. Sneddon's syndrome as a disorder of small arteries with endothelial cells proliferation: ultrastructural and neuroimaging study. *Folia Neuropathol*. 2005;43:345-54.
59. Marinho JL, Piovesan EJ, Leite Neto MP, Kotze LR, Noronha LD, Twardowsky CA, et al. Clinical, neurovascular and neuropathological features in Sneddon's syndrome. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65(2B):390-5.

60. El Benaye J, Hsaini Y, Zoobo T, Ghfir M, Bourazza A, Sedrati O. [Sneddon's syndrome]. *Presse Med.* 2013;42:138-44.
61. Starmans NLP, Zoetemeyer S, van Dijk MR, Kappelle LJ, Frijns CJM. The diagnostic value of skin biopsies in Sneddon syndrome. *PLoS One.* 2021;16:e0253365.
62. Alazzam AY. Comprehensive insights of Sneddon syndrome: A clinical perspective. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2024;16:11795735241308767.
63. Yilmaz E, Arsava EM, Gocmen R, Oguz KK, Arat A, Topcuoglu MA. Characteristic imaging features of neurovascular involvement in primary Sneddon's syndrome: an analysis of 12 cases. *Neurol Sci.* 2021;42:2363-69.
64. Scott IA, Boyle RS. Sneddon's syndrome. *Aust N Z J Med.* 1986;16:799-802.
65. Mascarenhas R, Santo G, Gonalo M, Ferro MA, Tellechea O, Figueiredo A. Familial Sneddon's syndrome. *Eur J Dermatol.* 2003;13:283-7.
66. Szmyrka-Kaczmarek M, Daikeler T, Benz D, Koetter I. Familial inflammatory Sneddon's syndrome-case report and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2005;24:79-82.
67. Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R, Walsh T, Barash J, Padeh S, et al. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis-nodosa vasculopathy. *N Engl J Med.* 2014;370:921-31.
68. Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, Zavialov AV, Toro C, Zavialov AV, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med.* 2014;370:911-20.
69. Santo GC, Baldeiras I, Guerreiro R, Ribeiro JA, Cunha R, Youngstein T, et al. Adenosine deaminase two and Immunoglobulin M accurately differentiate adult Sneddon's syndrome of unknown cause. *Cerebrovasc Dis.* 2018;4:257-64.
70. Tiwari S, Gunasekaran PK, Bainaboina R, Budania A, Verma V, Saini L. Neuroimaging features of Sneddon syndrome. *Neurology.* 2025;104:e213510.
71. Greisenegger EK, Llufr u S, Chamorro A, Cervera A, Jimenez-Escrig A, Rappersberger K, et al. A NOTCH3 homozygous nonsense mutation in familial Sneddon syndrome with pediatric stroke. *J Neurol.* 2021;268:810-16.
72. Stenager E. Christian Albrecht Jensen (1792-1870): an artistic illustration of Foville's syndrome. *J Med Biogr.* 2016;24:125-7.
73. Berciano J. Livedo racemosa generalisata: an anthological vision through Vladimir Lébedev painting. *J Neurol.* 2019;266:1801-2.