

Vasculopatía cerebral en neurofibromatosis tipo I: Reporte de un caso y revisión de la literatura

Díaz Castillejos Alí,* Zottis Grapiglia Cassio,* da Acunha Marcelo LV,**
Verissimo Denildo C,** Rehder Roberta,** Borba LAB***

* Skull Base Surgery Fellow, ** Médico Residente del Servicio de Cirugía Neurología,

*** Jefe del Departamento de Cirugía Neurológica HUEC, Profesor del programa Skull Base Surgery-Fellow,
Neurocirujano del Instituto del Cerebro y Corazón-Hospital Pilar.
Hospital Universitario Evangélico de Curitiba-PR, Brasil.

INTRODUCCIÓN

La neurofibromatosis tipo I (NF-1) consiste en una enfermedad autosómica dominante con una expresión clínica variable causada por una mutación en el gen NF-1 del cromosoma 17q11.2, que ocurre aproximadamente en uno de cada 3,000 nacidos vivos.^{1,2} Esta patología produce un amplio espectro de manifestaciones clínicas que incluyen el crecimiento anormal de tumores neuroectodérmicos, anomalías por defectos en la formación ósea, hidrocefalia debido a estenosis del acueducto y alteraciones cerebrovasculares.^{3,4}

Conocida también como enfermedad de Von Recklinghausen, la NF-1 presenta alteraciones de tipo cerebrovasculares incluyendo estenosis y oclusión de grandes vasos, fístulas arteriovenosas, malformaciones arteriovenosas y aneurismas.⁵

El presente trabajo relata el caso clínico de un paciente del sexo femenino de 57 años con el diagnóstico de neurofibromatosis tipo I, con evidencia de alteraciones de tipo cerebrovascular.

REPORTE DE CASO

Mujer de 57 años que acudió a la consulta del Servicio de Neurocirugía por referir cefalea pulsátil con una evolución de tres meses y desarrollo de diplopía y disminución de la agudeza visual en ojo izquierdo en forma súbita que remitieron espontáneamente. Como antecedente padece de hipertensión arterial de larga evolución.

La exploración física general (Figura 1) demostró nódulos de Lisch en ambos ojos, manchas café con leche, lesiones fibromatosas difusas localizadas en la cabeza, cara anterior y posterior del tronco y en

RESUMEN

La neurofibromatosis tipo I (NF-1) consiste en una enfermedad autosómica dominante, resultante de la mutación del cromosoma 17q. Dentro de las manifestaciones clínicas de esta patología se incluyen: neurofibromas, manchas café con leche, nódulos de Lisch, manifestaciones esqueléticas y déficit cognitivo. Se han reportado casos con alteraciones cerebrovasculares asociadas a NF-1 dentro de las que se incluyen: estenosis y oclusión de grandes vasos, fístulas arteriovenosas, malformaciones arteriovenosas y aneurismas. Relatamos el caso de un paciente con el diagnóstico de neurofibromatosis tipo I, ingresado en el Hospital Universitario Evangélico de Curitiba.

Palabras clave: Neurofibromatosis tipo I, aneurisma cerebral, aneurisma fusiforme, alteraciones vasculares.

Cerebral vasculopathy in neurofibromatosis type 1: Case report and literature review

ABSTRACT

Neurofibromatosis type I (NF-1) consist of autosomal dominant disease characterized by a mutation on 17q chromosome. Among the clinical manifestations included there are neurofibromas, café-au-lait macules, Lisch nodules, malignancy, skeletal manifestations, and mental retardation. Literature presents papers on cerebral vasculopathies associated to NF-1, such as stenosis or great vessels occlusion, arteriovenous fistulas, arteriovenous malformations, and aneurysms. Case report of a patient presenting the diagnosis of neurofibromatosis type 1 admitted in Evangelico University Hospital of Curitiba.

Key words: Neurofibromatosis type I, cerebral aneurysm, fusiform aneurysm, vasculopathy.



Figura 1. Cara posterior del tórax. Lesiones fibromatosas difusas localizadas en la cabeza, cara anterior y posterior del tronco.

extremidades inferiores típicas de neurofibromatosis tipo I. La exploración neurológica sin déficit alguno.

Se realizó tomografía de cráneo (Figura 2A) en la que se observó: dilatación sacular aneurismática en la arteria carótida interna derecha en su segmento cavernoso. Dos dilataciones saculares aneurismáticas en la carótida interna izquierda (Figura 2B-C), la primera en su segmento cavernoso, la segunda en su segmento supraclinoideo. Dilatación aneurismática fusiforme de la arteria vertebral izquierda en su segmento V4 (Figura 3).

Se realizó panangiografía cerebral de cuatro vasos en la que se encontró dilatación aneurismática sacular en la arteria carótida interna derecha en su segmento cavernoso con una dimensión de 4 mm en su diámetro mayor (Figura 4). En la arteria carótida interna izquierda (Figura 5) se documentaron dos dilataciones aneurismáticas, la primera en el segmento cavernoso de dimensiones 15.4 x 10.4 mm de aspecto bilobulado y la segunda en el segmento clinoideo de dimensiones aproximadas de 5.1 x 3.9 mm. En la arteria vertebral izquierda (Figura 6) se encontró dilatación aneurismática que involucra todo el segmento V4 con dimensiones aproximadas de 30.2 x 16.4 mm, de aspecto fusiforme. La angiografía abdominal evidenció estenosis de la arteria renal derecha.

Debido a las alteraciones vasculares angiográficas y al estado neurológico de la paciente, se decidió por el manejo en forma conservadora, con controles angiográficos seriados cada seis meses, a la fecha la paciente se encuentra asintomática, sin mayores complicaciones.

DISCUSIÓN

La neurofibromatosis tipo I, la más común de los síndromes neurocutáneos, se caracteriza como un desorden hereditario con alteraciones hamartomatosas o neoplásicas derivadas de la capa germinal primaria pudiendo afectar cualquier órgano. Algunos autores clasifican a la neurofibromatosis en central, periférica o mixta de acuerdo con el tipo de localización tumoral.^{6,7}

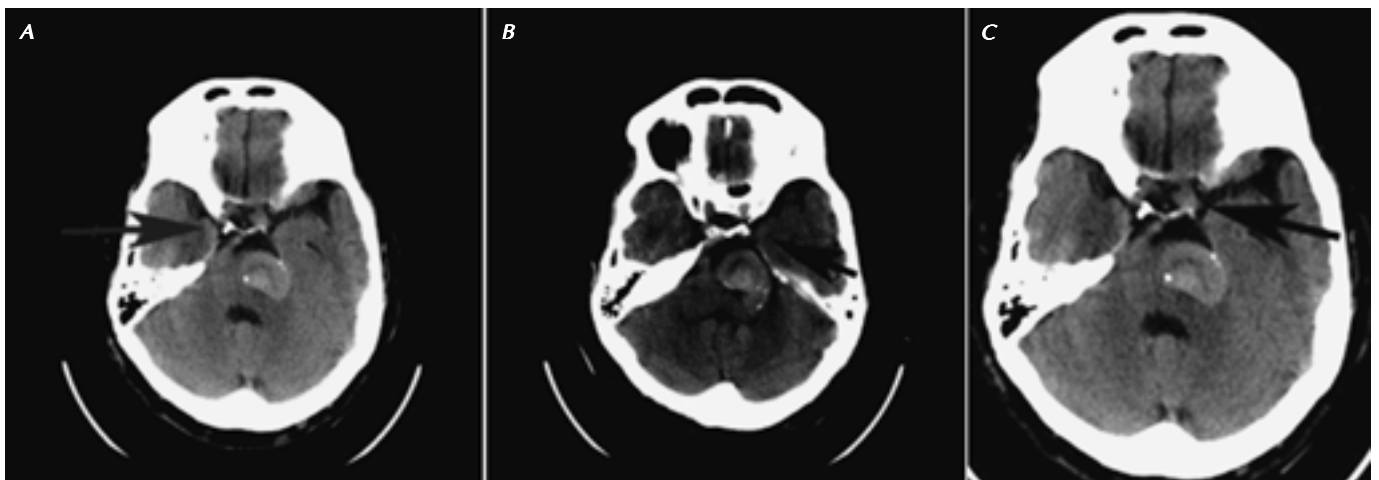


Figura 2. Tomografía de cráneo en fase simple. A-C. La flecha azul señala la dilatación sacular aneurismática en la arteria carótida interna derecha en su segmento cavernoso. La segunda flecha (negra) señala el aneurisma en su segmento supraclinoideo izquierda.

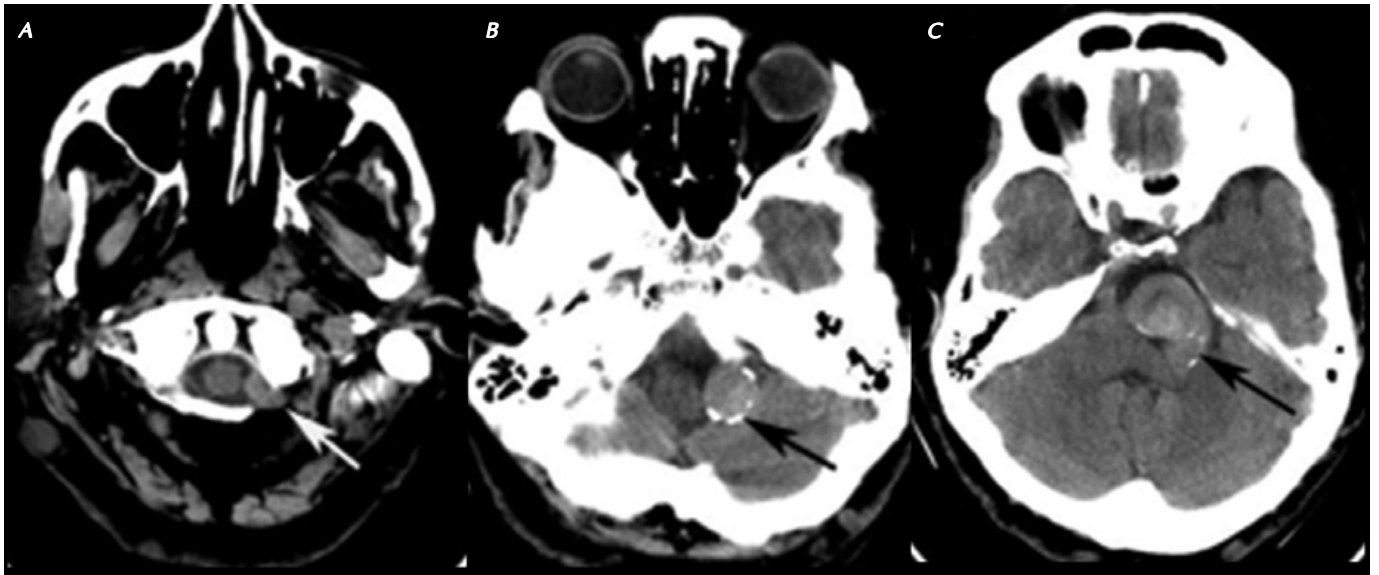


Figura 3. Tomografía de cráneo (fosa posterior). **A-C.** Las flechas señalan la dilatación aneurismática fusiforme parcialmente trombosada de la arteria vertebral izquierda en su segmento V4.

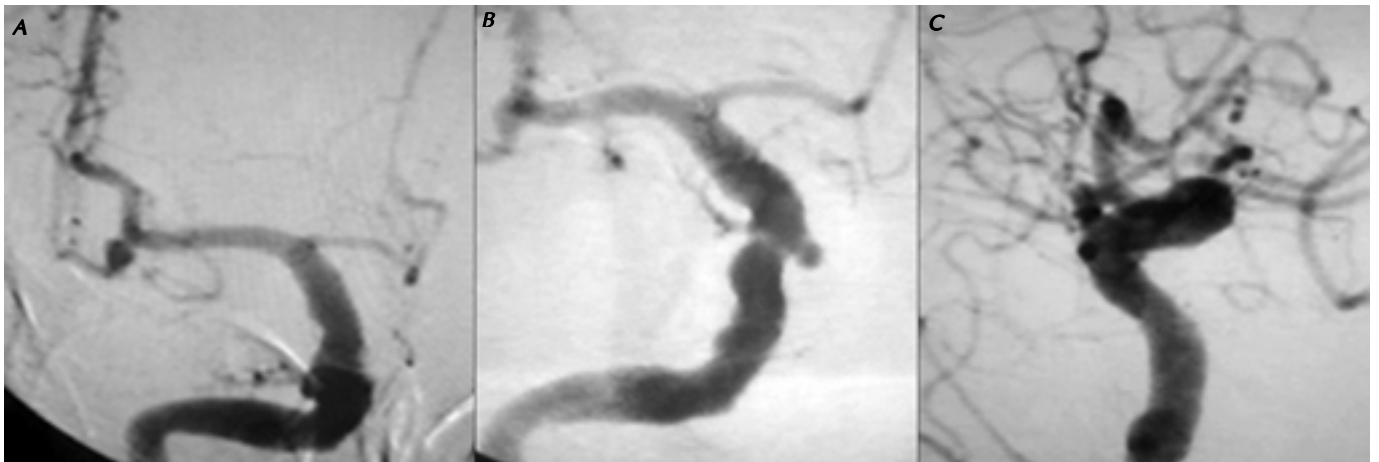


Figura 4. Estudio de angiografía cerebral de arteria carótida interna derecha. **A.** Proyección AP. **B.** Proyección oblicua. **C.** Proyección Hirtz. Se observa dilatación aneurismática sacular en la arteria carótida interna derecha en su segmento cavernoso con una dimensión de 4 mm en su diámetro mayor.

Dentro de las manifestaciones de la NF-1, se encuentran los neurofibromas, manchas café con leche, nódulos de Lisch (nódulos en el iris del ojo), manifestaciones esqueléticas (curvatura congénita de la tibia o peroné-pseudoartrosis) y déficit cognitivo.^{8,9}

En este caso la paciente no presenta déficit cognitivo ni manifestaciones esqueléticas, sólo la presencia de neurofibromas difusos en la región del tronco y extremidades, las manchas café con leche localizadas en la región pélvica y extremidades inferiores.

La incidencia de tumores a nivel del sistema nervioso central en un estudio de 223 pacientes con neurofibromatosis tipo I fue de seis veces más que la población general; las lesiones más comunes que se encontraron fueron el glioma óptico, los schwannomas del acústico, los meningiomas, los astrocitomas pilocíticos y los ependimomas.

Datos epidemiológicos estiman que la sobrevivencia de pacientes portadores de NF-1 es de aproximadamente 15 años, considerándose a la etiología neoplas-

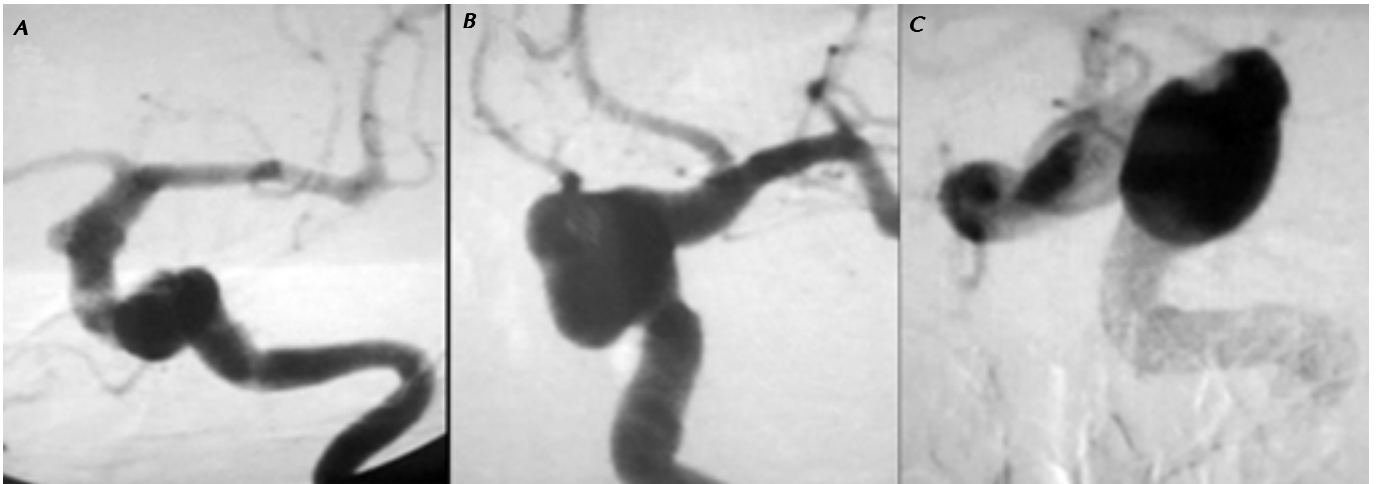


Figura 5. Angiografía cerebral de arteria carótida interna izquierda. **A.** Proyección AP. **B.** Proyección oblicua. **C.** Proyección Hirtz. Se observan dos dilataciones aneurismáticas en la arteria carótida interna izquierda, la primera en el segmento cavernoso de dimensiones 15.4 x 10.4 mm de aspecto bilobulado, la segunda en el segmento clinóideo de dimensiones aproximadas de 5.1 x 3.9 mm.

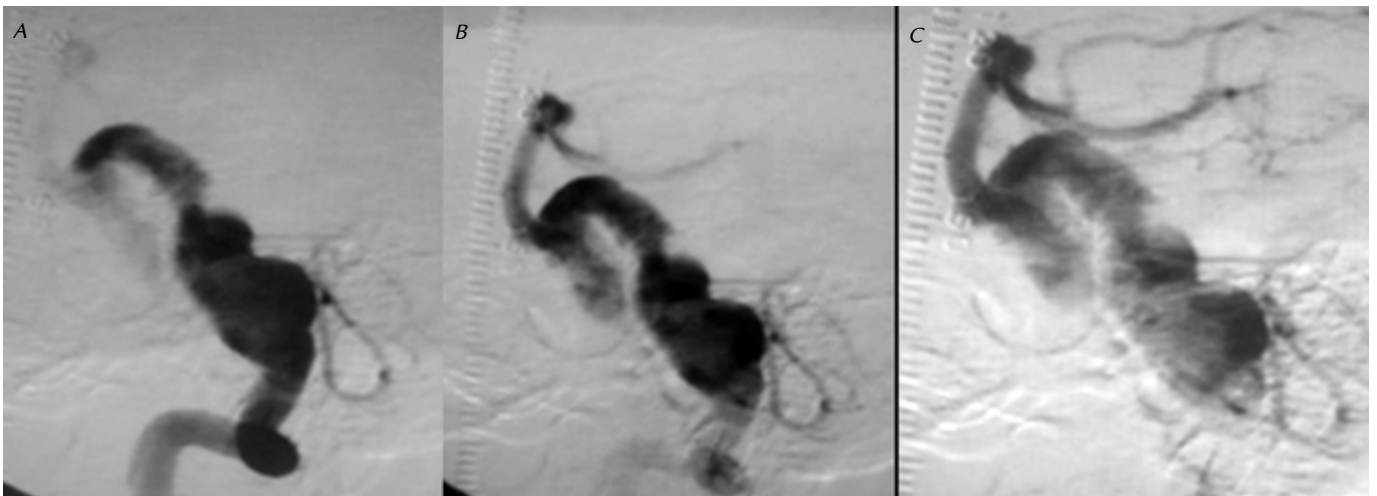


Figura 6. Angiografía cerebral de arteria vertebral izquierda. **A-C.** Proyección lateral en diferentes secuencias de llenado. Se observa dilatación aneurismática de la arteria vertebral izquierda que involucra todo el segmento V4 con dimensiones aproximadas de 30.2 x 16.4 mm de aspecto fusiforme.

sia maligna (tumores embrionarios y neurosarcomas) la principal causa de defunción.¹⁰

Las manifestaciones vasculares de la NF-1 fueron inicialmente descritas por Reubi en 1944.¹¹ Es bien conocida la presencia de estenosis de la arteria renal teniendo como efecto secundario la hipertensión arterial sistémica en los pacientes portadores de NF-1, no así las alteraciones cerebrovasculares que son manifestaciones menos frecuentes. En el caso descrito, la paciente presenta hipertensión arterial secundaria a estenosis de la arteria renal derecha.

Dentro de las alteraciones cerebrovasculares en los pacientes con NF-1 la más frecuente consiste en la estenosis u oclusión de las arterias cerebrales con desarrollo de circulación colateral (fenómeno Moyamoya); esta rara asociación entre NF-1 y fenómeno de Moyamoya descrita en la literatura se asocia con manifestaciones neurológicas del tipo hemorragia subaracnoidea.¹²

La angiografía cerebral realizada a nuestro paciente demostró la presencia de alteraciones vasculares cerebrales del tipo aneurismático. La

asociación de enfermedad oclusiva cerebrovascular más aneurismas intracraneales ha sido descrita en algunos reportes de casos, en los cuales el aneurisma es de tipo sacular o fusiforme, como en esta paciente.¹³

Aneurismas y malformaciones arteriovenosas se presentan aproximadamente en 5% de los pacientes con NF-1.^{14,15} Estudios recientes sobre la mortalidad y morbilidad de la NF-1 demuestran dos factores independientes asociados al alto índice de mortalidad en niños y en adultos jóvenes menores de 30 años; la enfermedad maligna en tejidos blandos y la enfermedad vascular cerebral.

Estudios clínicos sobre anomalías vasculares en la NF-1 describen anomalías importantes extracraneales e intracraneales incluyendo en forma más frecuente arterias y muy ocasionalmente venas, esto trae como consecuencia un elevado riesgo de muerte en estos pacientes.¹⁶ Aunque la presencia de lesiones intrínsecas de la pared arterial es una importante manifestación de NF-1, la patogénesis todavía se encuentra indefinida.

Desde Green en 1974, es conocido que los neurofibromas están asociados con alteraciones degenerativas en la pared de los grandes vasos, tales alteraciones patológicas pueden provocar fragilidad capilar vascular que tiene como resultado la formación de aneurismas, en el caso de las alteraciones vasculares cerebrales del tipo estenosis u oclusión uno de los mecanismos propuestos es el aumento en grosor de la capa íntima de los vasos.

En el estudio presentado por Oderich, *et al.*, en 31 pacientes se presentaron 76 anomalías vasculares, documentando los autores tres casos de aneurismas en las arterias subclavias. Conway, *et al.*, publicaron un estudio basado en la realización de autopsias de 25 pacientes portadores de NF-1 que reveló la ausencia de aneurismas cerebrales, sugiriendo que la incidencia de aneurismas cerebrales en pacientes con NF-1 es semejante al resto de la población en general, concluyendo estos autores, que no hay evidencia suficiente que correlacione la presencia de aneurismas cerebrales y NF-1, no justificando de esta manera la necesidad de realizar angiografía cerebral como parte del estudio del paciente con NF-1.

Por otra parte, Serramito García R., *et al.*, describen que los pacientes portadores de NF-1 presentan una incidencia de aneurismas intracraneales de 2.5%. Esto se traduce en la importancia del rastreo angiográfico en el paciente con el diagnóstico de NF-1.

CONCLUSIÓN

Tener siempre en mente los criterios mayores de NF-1: manchas café con leche, neurofibromas dérmicos y nódulo de Lisch; y criterios menores: baja estatura y macrocefalia, para realizar el diagnóstico oportuno de neurofibromatosis y un seguimiento adecuado.

El manejo de la NF-1 requiere de un equipo multidisciplinario integrado por las siguientes especialidades: dermatología, neurología, neurocirugía, pediatría, cirugía, psicología, ortopedia, cardiología, oftalmología y otorrinolaringología.¹⁷

Las anomalías cerebrovasculares incluyen aneurismas en 2.5% en los pacientes con neurofibromatosis tipo 1, por lo que se sugiere un seguimiento angiográfico.

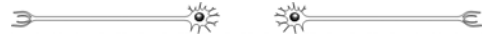
AGRADECIMIENTOS

A mi equipo de trabajo (DaJeAlJo): Dra. Dayan Ma. Hernández Carrasco, Jesús Díaz Hernández, Alí Díaz Hernández, José Manuel Díaz Hernández, por permitirme utilizar su tiempo y espacio.

REFERENCIAS

1. Serramito-García R, Gelabert-González M, García-Allut A. Aneurisma de arteria comunicante anterior asociado a neurofibromatosis tipo 1. *Neurología* 2007; 22: 547-50.
2. Detwiler K, Godersky JC, Gentry L. Pseudoaneurysm of the extracranial vertebral artery. *J Neurosurg* 1987; 67: 935-9.
3. Mitsui Y, Nakasaka Y, Akamatsu M, Ueda H, Kihara M, Takahashi M. Neurofibromatosis type I with basilar artery fusiform aneurysm manifesting Wallenberg's Syndrome. *Intern Med* 2001; 40: 948-51.
4. Murovic JA, Kim DH, Kline DG. Neurofibromatosis-associated nerve sheath tumors: case report and review of the literature. *Neurosurg Focus* 2006; 20(1): 1-10.
5. Jacoby CG, Go RT, Beren RA. Cranial CT of Neurofibromatosis. *AJR* 1980; 135: 553-7.
6. Bognanno JR, Edwards MK, Lee TA. Cranial MR Imaging in Neurofibromatosis. *AJR* 1988; 151: 381-8.
7. Gottfried OR, Viskochil DH, Couldwell WT. Neurofibromatosis type 1 and tumorigenesis: molecular mechanism and therapeutic implications. *Neurosurg Focus* 2010; 28: 1-9.
8. Conway JE, Hutchins GM, Tamargo RJ. Lack of evidence for an association between neurofibromatosis type I and intracranial aneurysms: autopsy study and review of the literature. *Stroke* 2001; 32: 2481-5.
9. Fye KH, Jacobs RP, Roe RL. Vascular manifestations of von Recklinghausen's disease. *West J Med* 1975; 122: 110-6.
10. Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using US Death Certificates. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1110-8.
11. Bassou D, Darbi A, Atmane M, Jidal M, Elfenni J, Amezyane T, et al. Ectasic diffuse vasculopathy of the cerebral arteries associated with neurofibromatosis type 1. *J Neuroradiol* 2008; 35: 292-6.
12. Weerasinghe C, Jesudason P, Peckham D. An unusual cause of subarachnoid hemorrhage in a patient with newly diagnosed neurofibromatosis: a case report. *Cases J* 2009; 2(8399): 1-4.

13. Baldauf J, Kiwit J, Sunowitz M. Cerebral aneurysms associated with Von Recklinghausen's neurofibromatosis: Report of a case and review of the literature. *Neurology India* 2005; 53(2): 213-5.
14. Sauneuf B, Chevalier S, Jehan C, Courtheoux P, Gérard JL, Hanouz JL, Plaud B. Neurofibromatosis type I and multiple traumatic cervical arterial injuries: a case report. *Cases J* 2009; 2(7199): 1-5.
15. Roth TC, Manness WK, Hershey BL, Yazdi J. Complex vertebral arteriovenous fistula and ruptured aneurysm in neurofibromatosis: a therapeutically challenging case. *Skull Base Surg* 2000; 10(1): 35-41.
16. Ku YK, Wu Chen H, Wen Chen H, Fu CJ, Chin SC. Giant extracranial aneurysms of both internal carotid arteries with aberrant jugular veins in a patient with neurofibromatosis type 1. *AJNR* 2008; 29: 1750-2.
17. Huson S, Coley A, Peperell Cl. Neurofibromatosis type 1(NF-1). 2a Ed. Barcelona, España: AcNEFI, Asociación catalana de la Neurofibromatosis; 1999.



Correspondencia: Dr. Alí Díaz Castillejos
Rua Capitão Souza Franco 350
Apartamento 32, Bigorriho, Curitiba/PR, Brasil
CEP 80730420
Tel.: 00-55- (41)-3209-6001
Correo electrónico: alidiazcastillejos@yahoo.com.mx