

U. Barcik, S. Quijano-Roy,
MA. Caballero-Martín, J. Viaño*,
I. Pascual-Castroviejo

An Esp Pediatr 1999;51:687-689.

Introducción

La neurofibromatosis tipo I (NF1) es el más frecuente de los síndromes neurocutáneos. Se estima que la prevalencia del trastorno está en torno a 1 por cada 3.500 sujetos⁽¹⁾. Se hereda de forma autosómica dominante, habiéndose localizado el gen involucrado en la región cromosómica 17 q11.2⁽²⁾. Hasta el momento han sido descritas en torno a 150 mutaciones distintas en dicho gen⁽³⁾. Su fenotipo, incluso dentro de la misma familia, es muy heterogéneo, de forma que en muchos casos los primeros síntomas no son reconocidos como parte de NF1, sino como síntomas aislados antes de ser diagnosticada la enfermedad⁽⁴⁾. Aproximadamente un tercio de los sujetos desarrollarán complicaciones médicas, aunque por el momento no hay marcadores que permitan predecir qué pacientes las presentarán, ni su gravedad. En relación con la afectación vascular, la mayoría de descripciones existentes se refieren a vasculopatías infra-diafragmáticas, siendo bien conocida la aparición de hipertensión arterial secundaria a estenosis arterial renal⁽⁵⁾. Sin embargo, existe escasa información en relación con la patología vascular a nivel cervicocraneal. Presentamos un caso de hipoplasia de arteria carótida interna en una niña que, por el momento, se encuentra asintomática desde el punto de vista cerebrovascular.

Caso clínico

Niña estudiada por primera vez en nuestro servicio a los seis años por múltiples manchas café con leche. Era la primera hija de padres no consanguíneos. El padre presentaba una mancha café con leche aislada. El embarazo había sido normal, salvo una metrorragia escasa al 5º mes, y el parto cursó con normalidad, siendo el peso de la niña 3.300 g. Su desarrollo psicomotor fue normal, salvo cierto retraso en el inicio de la marcha, a los 17 meses. A la exploración existían múltiples manchas café con leche de distribución irregular en tórax, abdomen y miembros, pecas axilares bilaterales y un pequeño nódulo palpable en la espalda. Además, la niña era macrocefálica, con un perímetro

Neurofibromatosis tipo I asociada a hipoplasia de carótida interna

cefálico por encima del percentil 98. El resto de la exploración neurológica era normal. Los estudios básicos bioquímicos y hematológicos, y la TAC craneal practicada a esa edad, fueron normales. En una nueva visita a los 10 años ya era apreciable una discreta hemihipertrofia facial derecha. El estudio de resonancia magnética (RM) reveló áreas de hiperseñal en T2 en cerebro y cerebelo y engrosamiento del nervio óptico izquierdo en la porción cisternal supraselar característico de glioma óptico. Un control de RM tres años después evidenció, respecto al control previo de RM, que habían aparecido zonas con cambios de señal también en tronco cerebral, cintillas ópticas, núcleos pálidos, y regiones periacueductales, que no se acompañaban de signos de obstrucción del acueducto de Silvio ni de dilatación ventricular supratentorial. La RM angiográfica mostraba hipoplasia severa de la arteria carótida interna derecha desde su origen en la bifurcación extinguiéndose a partir del sifón. La arteria carótida interna izquierda aparecía muy hipertrofica y de ella salía una cerebral anterior muy ancha y, a través de la comunicante anterior, también se rellenaba la arteria cerebral anterior derecha; ambas arterias cerebrales anteriores aparecían dilatadas y tortuosas. La vascularización de casi todo el hemisferio cerebral derecho se verificaba a través de la arteria comunicante posterior que, desde el sistema basilar, llevaba la sangre hacia adelante, rellenando la arteria cerebral media derecha y sus ramas, ya que aquella no tenía su origen en el sistema carotídeo derecho, extinguido a la altura del sifón (Fig. 1). En la actualidad la paciente tiene 14 años, sigue asintomática desde el punto de vista neurológico, pero ha sido intervenida de dos neurofibromas en la espalda y otro en la región suprazigomática izquierda. Su inteligencia es normal.

Discusión

La asociación de la NF1 a patología vascular se encuentra poco referida en la literatura. La primera descripción, se hizo en 1944⁽⁶⁾. En una revisión de 46 pacientes con NF1 realizada en 1970, se encontró un 9% de casos con alteraciones vasculares, sin ningún caso de afectación intracraneal⁽⁷⁾. Poco después se publicaron los hallazgos anatomopatológicos de 18 casos fallecidos de NF1, de los que 8 presentaban mayor o menor grado de lesión vascular en la autopsia⁽⁸⁾. La oclusión de una arteria cerebral asociada a NF1 fue publicada por primera vez en 1971 en 3 adolescentes⁽⁹⁾, y posteriormente Tomsick y cols.⁽¹⁰⁾ describieron 14 casos con oclusiones de arterias cerebrales. Nueve

Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Universitario "La Paz". Madrid. Universidad Autónoma de Madrid. *Servicio de Radiodiagnóstico RM y TAC. Clínica de Nuestra Señora del Rosario. Madrid.

Correspondencia: Dr. Ignacio Pascual-Castroviejo. Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Universitario "La Paz". Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid.

Recibido: Enero 1999

Aceptado: Mayo 1999

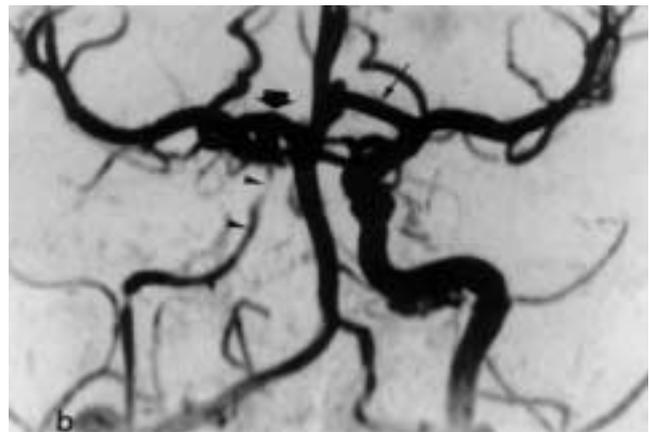


Figura 1. Angio-RM cerebral. a) Proyección axial mostrando hipoplasia-aplasia de carótida interna derecha (flecha pequeña). La arteria cerebral anterior aparece displásica (puntas de flecha) y se rellena desde el sistema vertebrobasilar a través de una muy ensanchada comunicante posterior (flecha grande). b) En la proyección coronal se evidencian, tanto la hipoplasia de la arteria carótida interna (puntas de flecha), como la repleción de la arteria cerebral media derecha a través del sistema vertebrobasilar (flecha gruesa), y la gran hiperplasia de las arterias carótida interna izquierda y cerebral anterior izquierda (flecha fina), la cual rellena a ambas arterias cerebrales anteriores.

presentaban fenómeno de moya moya. La mayor revisión de alteraciones cerebrovasculares fue realizada en 1988 por Sobata y cols.⁽¹¹⁾, que con 43 casos permitía extraer una serie de datos definidos al respecto. Se clasificaron los cambios vasculares en tres grupos: a) lesiones oclusivas asociadas con fenómeno de colateralización de moya moya; b) cambios aislados de tipo aneurismático; c) cambios aneurismáticos, junto con otros estenóticos. El fenómeno moya moya fue encontrado en el 70%, con una edad significativamente menor que en los otros dos grupos (14 años vs. más de 40 años, respectivamente). Previamente, Vuia y cols.⁽¹²⁾ ya habían sugerido que, debido a las condiciones hemodinámicas, la hipoplasia congénita existente en el círculo de Willis puede derivar a una forma de dilatación compensadora.

Greene y cols. fueron los primeros en sugerir que las enfermedades vasculares en NF1 podían ser causadas por vasculopatía primaria⁽¹³⁾, habiéndose encontrado casos con proliferación de la capa íntima y fragmentación de la capa elástica, que conducirían a alteraciones de tipo estenótico y aneurismático, respectivamente. En la actualidad existen investigaciones en marcha que pretenden determinar cómo las isoformas de la neurofibromina pueden actuar en los vasos sanguíneos⁽¹⁴⁾. Por otro lado, estudios de seguimiento con RM sugieren una naturaleza transitoria en las lesiones, tanto de la sustancia gris, como de la blanca⁽¹⁵⁾, y algunos sustentan la hipótesis de un origen malformativo, más que neoplásico de estas lesiones⁽¹⁶⁾. De acuerdo con esto, y dentro de una perspectiva ontogénica, se ha sugerido que una vasodisplasia de base podría predisponer a al-

teraciones en la arquitectura del cerebro en desarrollo⁽¹⁷⁾. En este sentido, podría existir una secuencia de actos tal, que la arteria hipoplásica, al favorecer una isquemia local, podría desencadenar mecanismos latentes de apoptosis⁽¹⁸⁾, y un incremento en la expresión del producto génico, neurofibromina, en astrocitos⁽¹⁹⁾, que conducirían a los cambios patológicos observados en la RM como hiperseñal en T2. Se piensa que la localización de la mutación juega un papel relativo en la expresión clínica, ya que se han observado considerables diferencias dentro de la misma familia⁽²⁰⁾. Algunos autores, como North y cols.⁽²¹⁾, sugieren que podría explicarse mediante la existencia de un “segundo evento” o factor que influiría sobre una subpoblación celular hacia el desarrollo de lesiones específicas. Según esto, podría ser que, tanto la enfermedad neuronal genéticamente determinada, como la hipoplasia vascular congénita, fueran el resultado de una alteración muy temprana del desarrollo ecto y mesodérmico y que ambas fueran el resultado de la influencia de una noxa común durante la vida embrionaria.

En general, estos pacientes presentan manifestaciones clínicas de enfermedad cerebrovascular, fundamentalmente accidentes isquémicos transitorios, infartos o convulsiones. Con menor frecuencia se observan cefaleas y signos de hemorragia subaracnoidea, esta última claramente predominante en los que tienen alteración de tipo aneurismático. Algunos pacientes se encuentran asintomáticos en relación con la lesión vascular, como sería el caso que estamos presentando. Esto parece, en gran parte, explicable por el desarrollo de una rica vascularización colateral que compensa la insuficiencia arterial del de-

fecto. Si tenemos en cuenta que la hemihipertrofia congénita localizada (preferentemente facial) es uno de los hallazgos más frecuentes en pacientes con NF1, sería interesante estudiar series de estos pacientes para determinar la relación entre hemihipertrofia y malformación vascular. En este momento, la angio-RM ofrece la posibilidad de un estudio fiable y no invasivo para el paciente.

Conclusión

Aunque la vasculopatía cerebral en NF1 es todavía infra-diagnosticada en la infancia, debe ser considerada siempre que aparezca en estos pacientes un deterioro neurológico, más aun si se acompaña de una asimetría facial. Queremos añadir un tipo de anomalía vasculocerebral que no es el resultado de desarrollo extrauterino, sino una malformación congénita en coexistencia con NF1. Esto apoya la idea de una enfermedad sistémica con un mecanismo común que altere sistema nervioso, vasos y piel, en contra de la existencia de lesiones con un origen independiente.

Bibliografía

- 1 Pascual-Castroviejo I, López Martín V, Tendero A, et al. Epidemiología y experiencia personal de los trastornos neuroectodérmicos. En: Pascual-Castroviejo I, ed. Trastornos neuroectodérmicos. Barcelona: Prous 1989; 1-71.
- 2 Barker D, Wright E, Nguyen K, et al. Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentromeric region of chromosome 17. *Science* 1987; **236**:1100.
- 3 Upadhyaya M, Osborn M, Maynard J, Harper P. Characterization of six mutations in exon 37 of neurofibromatosis type 1 gene. *Am J Med Genet* 1996; **67**:421-423.
- 4 Cnossen MH, Smit FJ, de Goede-Bolder A, et al. Diagnostic delay in neurofibromatosis type 1. *Eur J Pediatr* 1997; **156**:482-487.
- 5 Kurien A, John PR, Milford DV. Hypertension secondary to progressive vascular neurofibromatosis. *Arch Dis Child* 1997; **76**:454-455.
- 6 Reubi F. Neurofibromatosis et lésions vasculaires. *Schweiz Med Wochenschr* 1944; **75**:463-465.
- 7 Fienman NL, Yakovac WC. Neurofibromatosis in childhood. *J Pediatrics* 1970; **76**:339-346.
- 8 Salyer WR, Salyer DC. The vascular lesions of neurofibromatosis. *Angiology* 1974; **25**:510-519.
- 9 Hilal SK, Solomon GE, Gold AP, Carter S. Primary cerebral arterial occlusive disease in children. *Neuroradiology* 1971; **99**:87-93.
- 10 Tomsick TA, Lukin RR, Chambers AA, Benton C. Neurofibromatosis and intracranial arterial occlusive disease. *Neuroradiology* 1976; **11**:229-234.
- 11 Sobata E, Ohkuma H, Suzuki S. Cerebrovascular disorders associated with von Recklinghausen's neurofibromatosis: a case report. *Neurosurgery* 1988; **22**:544-549.
- 12 Vuia O, Alexianu M, Gabor S. Hypoplasia and obstruction of the circle of Willis in a case of atypical cerebral hemorrhage and its relationship to Nishimoto's disease. *Neurology* 1970; **20**:361-367.
- 13 Greene JF, Fitzwater JE, Burgess J. Arterial lesions associated with neurofibromatosis. *Am J Clin Pathol* 1974; **62**:481-487.
- 14 Norton KK, Xu J, Gutmann DH. Expression of the neurofibromatosis 1 gene product, neurofibromin, in blood vessels, endothelial cells and smooth muscle. *Neurobiol Dis* 1995; **2**:13-21.
- 15 Itoh T, Magnaldi S, White RM, et al. Neurofibromatosis type 1: The evolution of deep gray and white matter MR abnormalities. *AJNR* 1994; **15**:1513-1519.
- 16 Menor F, Marti-Bonmati L, Arana E, et al. Neurofibromatosis type 1 in children: MR imaging and follow-up studies of central nervous system findings. *Europ J Radiol* 1998; **26**:121-131.
- 17 Sarnat HB. Cerebral dysgenesis. Embryology and clinical expression. Oxford: Oxford University Press 1992.
- 18 Du C, Hu R, Csernansky CA, Hsu CY, Choi DW. Very delayed infarction after mild focal cerebral ischemia: a role for apoptosis? *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; **16**:195-201.
- 19 Giordano MJ, Mahadeo DK, He YY, Geist RT, Hsu C, Gutmann DH. Increased expression of the neurofibromatosis 1 (NF1) gene product, neurofibromin, in astrocytes in response to cerebral ischemia. *J Neurosci Res* 1996; **43**:246-253.
- 20 Easton DF, Ponder MA, Huson SM, Ponder BAJ. An analysis of variation in expression of neurofibromatosis (NF) type 1 (NF1): evidence for modifying genes. *Am J Hum Genet* 1993; **53**:305-313.
- 21 North KN, Riccardi V, Samango-Sprouse C, et al. Cognitive function and academic performance in neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 cognitive disorders task force. *Neurology* 1997;