

Lesiones vasculares múltiples y precoces en la neurofibromatosis. Descripción de un caso clínico y revisión bibliográfica

R. Jiménez-Gil, A. Arroyo-Bielsa, C. Barrio-Rodríguez,
A. Álvarez-Salgado, S. Carmona-Berriguete,
R. Montero-Mendizábal, R. Gesto-Castromil

*MULTIPLE PREMATURE VASCULAR LESIONS IN NEUROFIBROMATOSIS.
DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE AND A REVIEW OF THE LITERATURE*

Resumen. Introduction. Neurofibromatosis type I (von Recklinghausen's disease) is a neurocutaneous disease which, albeit infrequently, has vascular alterations and these can be very diverse. The most frequent disorder is pararenal aortic stenosis, associated with stenosis proximal to the renal artery, which gives rise to vasculorenal hypertension. The typical disorder affecting the cerebral arteries is stenosis of the terminal portion of the internal carotid artery, or the proximal portion of the anterior or middle cerebral arteries; it is less frequently found to affect the posterior half of the circle of Willis. There may be stenotic or aneurysmal (sacular) lesions of the visceral arteries and of the arteries in the lower limbs. Clinical case. We report the case of a female patient with a very serious premature multifocal vascular disorder, in which a conservative attitude was taken while awaiting the clinical evolution during follow-up. We also review the literature on the subject. [ANGIOLOGÍA 2002; 54: 259-64]

Palabras clave. Aneurysm. Arterial hypertension. Arterial stenosis. Ischemia. Neurofibromatosis. Vasculorenal hypertension.

Introducción

La neurofibromatosis (NFM) tipo I o enfermedad de von Recklinghausen es un trastorno de herencia autosómica dominante, penetrancia completa y expresividad variable, en el cual existen hasta un 50% de nuevas mutaciones. Es una displasia neuroectodérmica y se caracteriza clínicamente por presentar un mosaico de lesiones en piel y ojos. El cerebro y la médula espinal se afectan en el 50% de los pacientes. Tiene potencialidad para de-

sarrollar tumores y, sólo ocasionalmente, afecta a huesos y grandes arterias.

Las lesiones vasculares en esta enfermedad son poco frecuentes, pero pueden llegar a ser muy graves. Desde que Reubí, en 1945, describió los tipos anatómopatológicos de las alteraciones vasculares en la NFM, se han publicado casos con variada clínica [1].

Presentamos un caso clínico interesante, tanto por la diversidad de lesiones vasculares asociadas como por la precocidad de su inicio. Su descripción da pie a realizar

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, España.

Correspondencia:

Dr. Roberto Jiménez Gil.
Residente de quinto año.
Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario 12 de Octubre. Ctra. Andalucía, km 5,400. E-28041 Madrid. Fax: +34 91390 8534. E-mail: agarbi@mixmail.ya.com
© 2002, ANGIOLOGÍA

una revisión actualizada del tema, a resultas de lo cual no encontramos ningún caso con afectación vascular múltiple tan precoz.

Caso clínico

Se trata de una niña de 6 meses de edad, diagnosticada de NFM de von Recklinghausen por la presencia de máculas café con leche dispersas por todo el cuerpo y pecas axilares. Tras encontrarse previamente bien, inició un cuadro de irritabilidad, cambio de carácter, rechazo de las tomas y cierto sopor. A los dos días ingresó en la UCI por hemiparesia derecha, desviación de la mirada hacia la izquierda y convulsiones tónicoclónicas.

En el examen físico se descubrió macrocefalia e hipertensión arterial (HTA). La analítica, el electrocardiograma (ECG) y el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) resultaron normales. La resonancia magnética (RM) y la tomografía computarizada (TAC) craneales evidenciaron múltiples infartos cerebrales en varios estadios de evolución. Un eco-Doppler abdominal mostró disminución de flujo en ambas arterias renales, y el eco-Doppler de troncos supraaórticos (TSA), obstrucción de la carótida interna derecha.

Se realizó arteriografía, en la que se observó, por un lado, oclusión de carótida interna derecha, estenosis de un 90% de carótida interna izquierda supraclinoidea, estenosis grave de tronco basilar y oclusión de ambas cerebrales posteriores (Fig. 1), y por otro, estenosis tubular de aorta pararenal, oclusión de mesentérica superior y estenosis moderada-grave de arterias renales, tronco celíaco y mesentérica inferior (Fig. 2).

La paciente evolucionó favorablemente, y se controló la HTA con nifedipina y propranolol, y las convulsiones, con diacepam, fenitoína y fenobarbital. Un nuevo eco-Doppler de TSA demostró obstrucción de la carótida izquierda, por lo que se repitió el estudio arteriográfico de TSA, en el que se observó que la carótida interna izquierda se había obstruido, sin aparente nueva repercusión clínica.

Dada la precocidad del cuadro, se decidió no tomar una actitud terapéutica agresiva, a la espera de ver la evolución en el seguimiento, y se mantuvo a la paciente con tratamiento antiagregante. Finalmente, se le dio de alta y sigue controles por Neurología y Nefrología; tras 12 meses de seguimiento, no se han producido novedades clínicas reseñables.

Discusión

La NFM forma parte del grupo de enfermedades denominadas facomatosis o síndromes neurocutáneos, que se definen como displasias neuroectodérmicas. Dentro de las NFM existen tres tipos, pero nos interesa fundamentalmente el tipo I, NFM periférica o enfermedad de von Recklinghausen, que es la más frecuente (85% de todas las NFM) [2,3].

Es una enfermedad de herencia autosómica dominante, cuyo gen responsable se encuentra localizado en el cromosoma 17. Afecta a uno de cada 3.000 individuos, pero con distintos patrones de expresión clínica, según las zonas afectadas [4]. Prácticamente en todos ellos existen lesiones cutáneas y oculares; así, podemos describir manchas café con leche, neurofibromas



Figura 1. Estenosis de carótida interna izquierda supraclinoidea.



Figura 2. Estenosis tubular de aorta para renal, estenosis de tronco celíaco y de ambas arterias renales, y obstrucción de la mesentérica superior, con alta circulación colateral dependiente de la mesentérica inferior.

cutáneos y nódulos de Lisch en el iris. Más rara es la afectación visceral, con neurofibromas y lesiones viscerales (rhabdomyosarcoma, tumor de Wilms, gammopatías monoclonales, etc.), y sólo en el 50% de los casos existe afectación cerebral y de la médula espinal (gliomas ópticos, meningiomas, astrocitomas, hamartomas, neurofibromas paraespinales, schwannomas, retraso mental). Mucho más ocasional, aunque de manera distintiva, es, por un lado, la afectación ósea (displasia del ala mayor del esfenoides y de huesos largos), y por otro, la afectación arterial [2-4].

En los últimos años han aumentado las publicaciones de casos clínicos con lesiones arteriales concretas [5-12]. Más difícil es encontrar casos como el relatado, con lesiones arteriales múltiples en diversos sectores [13-16], pero lo más novedoso es, quizá, el inicio clínico tan pre-

coz que las lesiones arteriales referidas han ocasionado.

La NFM tipo I puede acompañarse de vasculopatía de pequeño vaso por displasia mesodérmica, y, en este sentido, se han descrito diversos tipos anatomopatológicos: intimal puro (pequeños vasos con proliferación intimal de células en huso y adelgazamiento de la media), intimal avanzado (con engrosamiento intimal y fibrosis), intimal aneurismática (marcado engrosamiento fibroso intimal, pérdida de músculo liso de la media, fragmentación de la elástica y formación de aneurismas) y nodular (células fusiformes y epitelioides entre la media y adventicia, en crecimiento nodular) [6,9,17-19]. Pero, probablemente, la lesión más característica sea la arteriopatía de grandes vasos, y en estos casos

puede ser por infiltración de nódulos de músculo liso en la pared del vaso, desarrollo aberrante de tejido nervioso en la adventicia o zonas de neurofibromas que generan compresión extrínseca [4,20].

Posiblemente, la lesión más frecuente sea la coartación tubular de la aorta pararenal, sola o acompañada de estenosis proximales de ambas arterias renales [9], tal como mostramos en el caso descrito (Fig. 2); esta asociación se produce en el 25% de los casos. Cada sector arterial tiene unas características de afectación más o menos definidas, que vamos a intentar revisar, y nos referimos fundamentalmente a los sectores renal y cerebral.

En las arterias renales, la lesión típica es la estenosis ostial, a diferencia de la fibrodisplasia –que se localiza en un 95% en los dos tercios distales–; la afectación es bilateral en el 70% de los casos y suele asociarse a estenosis de ramas intrarrenales. En algunos casos, como el presentado, puede asociarse a estenosis-obstrucción del tronco celíaco o de la arteria mesentérica superior. La NFM es la cuarta causa, en frecuencia, de hipertensión vasculorrenal en el niño, pero suele detectarse en la segunda década de la vida [8]. Es realmente sorprendente y poco habitual la precocidad de las lesiones que presentaba la paciente que hemos expuesto. La NFM puede producir HTA por coartación de aorta, estenosis de arterias renales, vasculopatía intrarrenal (más frecuente en el niño) o por feocromocitoma (más común en el adulto). También se produce mayor incidencia de HTA primaria que en el resto de la población [21].

En cuanto a la vascularización cerebral, quizás la lesión más común sea la esteno-

sis de la porción terminal de la carótida interna, con o sin patrón de Moya-Moya (Fig. 1) o la porción proximal de las arterias cerebral anterior o cerebral media. La afectación es bilateral en la mayoría de los casos, simétrica y limitada a la mitad anterior del círculo de Willis [3,7]; en este caso, la edad media de presentación suele ser los 14 años. Vuelve a sorprender nuevamente la precocidad de nuestro paciente, así como la afectación de la circulación cerebral posterior. Las lesiones de arterias cerebrales predominan en el sexo femenino y se han clasificado en tres grupos:

1. Lesiones oclusivas con patrón en Moya-Moya (edad media: 14 años).
2. Presencia únicamente de cambios aneurismáticos (edad media: 40 años).
3. Lesiones oclusivas y aneurismáticas asociadas (edad media: 47 años).

En nuestro paciente no se han desarrollado procesos aneurismáticos; probablemente sea un tipo de lesión más típica de cuadros más evolucionados y, por tanto, de edades más avanzadas. Se han descrito aneurismas de arteria renal, arteria carótida intracraneal, arterias viscerales y de miembros inferiores, y la mayoría son saculares [3,22,23].

Las posibilidades terapéuticas pueden variar, y deben seleccionarse en cada caso, tanto percutáneas como quirúrgicas. Es interesante remarcar que la angioplastia transluminal es una opción válida, con un 50% de éxito a largo plazo, si bien es frecuente que los resultados iniciales sean pobres, lo que hace pensar en un mecanismo de remodelación [24-28]. A veces, la estenosis en el sector renal es resistente a la dilatación por la afectación fibrosa de

la íntima, y con cierta frecuencia existen estenosis de arterias renales distales.

Quirúrgicamente, deben considerarse técnicas como la angioplastia de aorta, el *by-pass* aortorrenal con arteria hipogástrica, y la revascularización extracorpórea con autotrasplante, si fuera necesario [29].

En conclusión: a) Es difícil adquirir experiencia en un mismo servicio de Cirugía Vascular porque son casos poco frecuentes; b) Las lesiones arteriales tienen

unos patrones arteriográficos típicos; c) No se define bien el tratamiento en las lesiones cerebrovasculares; d) En caso de estenosis de arteria renal con hipertensión vascularrenal se suele comenzar con tratamiento médico o angioplastia transluminal y, si no se obtiene resultado, con cirugía; y e) En caso de lesiones complejas de aorta y troncos viscerales, la indicación depende más de la necesidad de la cirugía por la clínica que de la anatomía de la lesión.

Bibliografía

1. Reubi F. Neurofibromatosis et lesions vasculaires. Med Schweiz Wochenschr 1945; 75: 463-5.
2. Cormier JM, Cormier F, Mayade F, Fichelle JM. Complications arterielles de la neurofibromatose. J Mal Vasc 1999; 24: 281-6.
3. Sobata E, Ohkuma H, Suzuki S. Cerebrovascular disorders associated with von Recklinghausen's neurofibromatosis: a case report. Neurosurgery 1988; 22: 544-9.
4. DiPrete DA, Abuelo JG, Abuelo DN, Cronan JJ. Acute renal insufficiency due to renal infarctions in a patient with neurofibromatosis. Am J Kidney Dis 1990; 15: 357-60.
5. Myers JL, Losseff SV, Gomes MN. Surgical repair of an aneurysm of the arc of Buhler in a patient with von Recklinghausen's disease. Eur J Vasc Endovasc Surg 1998; 16: 540-2.
6. Ilgit ET, Vural M, Oguz A, Ozdogan ME. Peripheral arterial involvement in Neurofibromatosis type I. Angiology 1999; 50: 955-8.
7. Shuto T, Yamamoto I. Ocular ischaemia with hypoplasia of the internal carotid artery associated with neurofibromatosis type I. Acta Neurochir Wien 2000; 142: 353-4.
8. Hyrayama K, Kobayashi M, Yamaguchi N, Iwabuchi S, Gotoh M, Inoue C, et al. A case of renovascular hypertension associated with neurofibromatosis. Nephron 1996; 72: 699-704; 50: 955-8.
9. Westenend PJ, De Jong MCJW, Assman KJM. A 4 year-old boy with neurofibromatosis and severe renovascular hypertension due to renal arterial dysplasia. Am J Surg Pathol 1994; 18: 512-6.
10. Napajaroonsri C, Lurie AA. Venous aneurysm, arterial dysplasia and neo-fatal hemorrhages in neurofibromatosis type I. Hum Pathol 1996; 27: 982-5.
11. Saitoh S, Matsuda S. Aneurysm of the mayor vessels in neurofibromatosis. Arch Ortho Trauma Surg 1998; 117: 110-3.
12. Chew DK, Muto PM, Gordon JK, Straceski AJ, Donaldson MC. Spontaneous aortic dissection and rupture in a patient with neurofibromatosis. J Vasc Surg 2001; 34: 36-46.
13. Sonkodi S, Kunsagi K, Biliczki F, Narai G, Kelemen J. Combined occurrence of renovascular hypertension, coarctation of the aorta, occlusion of the celiac and mesenteric arteries and kyphoscoliosis with neurofibromatosis, a case report. Wien Klin Wochenschr 1984; 46: 34-6.
14. Rybka SJ, Novick AC. Concomitant carotid, mesenteric and renal artery stenosis due to primary neurofibromatosis. J Urol 1983; 129: 798-800.
15. Gilli R. Stenoses arterielles cerebrales multiples et progressives, stenose de l'artere renale et maladie de Recklinghausen. Pediatrie 1982; 27: 523-30.
16. Muboyayi F, Blanchard H, Guerin R, Boisvert J, Royer A, Collin PP. Neurofibromatosis: renovascular hypertension, stenosis of the abdominal aortic artery and the superior mesenteric artery. Union Med Can 1974; 103: 1964-7.
17. Woody RC, Perrot LJ, Beck SA. Neurofibromatosis cerebral vasculopathy in an infant: clinical, neuroradiographic, and neuropathologic studies. Pediatr Pathol 1992; 12: 613-9.
18. Malecha MJ, Rubin R. Aneurysms of the carotid arteries associated with von Recklinghausen's neurofibromatosis. Path Res Pract 1992; 188: 145-7.

19. Salyer WR, Salyer DC. The vascular lesions of neurofibromatosis. *Angiology* 1974; 25: 510-9.
20. Sharma AK. Renal artery aneurysm, hypertension and neurofibromatosis. *J R Soc Med* 1991; 84: 373-4.
21. Virdis R, Balestrazzi P, Zampolli M, Donadio A, Street M, Lorenzetti E. Hypertension in children with neurofibromatosis. *J Hum Hypertens* 1994; 8: 395-7.
22. Huffman JL, Gahtan V, Bowers VD, Mills JL. Neurofibromatosis and arterial aneurysms. *Ann Surg* 1996; 62: 311-4.
23. Hasen-Khodja R, Declémy S, Batt M, Casanet J, Perrin C, Ortonne JP, et al. Visceral artery aneurysms in von Recklinghausen's neurofibromatosis. *J Vasc Surg* 1997; 25: 572-5.
24. Gardiner GA, Freedman AM, Shlansky-Goldberg R. Percutaneous transluminal angioplasty: delayed response in neurofibromatosis. *Radiology* 1988; 169: 79-80.
25. Tegtmeyer CJ, Matsumoto AH, Angle JF. Percutaneous transluminal angioplasty in fibrous dysplasia and children. In Novick A, ed. *Renal vascular disease*. London: Saunders; 1996. p. 378-9.
26. Fossali E, Minoja M, Intermite R, Spreafico C, Casalini E, Sereni F. Percutaneous transluminal renal angioplasty in neurofibromatosis. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 623-5.
27. De Gregorio MA, Alfonso ER, Fernández JA, Jiménez A, Ariño I, Medrano J, et al. Percutaneous transluminal angioplasty in aortic and renal stenosis in a child with neurofibromatosis. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 78-81.
28. Courtel JV, Soto B, Niaudet P, Gagnadoux MF, Carteret M, Quignodon JF, et al. Percutaneous transluminal angioplasty of renal artery stenosis in children. *Pediatr Radiol* 1998; 28: 59-63.
29. Chalmers RTA, Dhadwal A, Deal JE, Sever PS, Wolfe JHN. The surgical management of renovascular hypertension in children and young adults. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 19: 400-5.

LESIONES VASCULARES MÚLTIPLES Y PRECOSES EN LA NEUROFIBROMATOSIS. DESCRIPCIÓN DE UN CASO CLÍNICO Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Resumen. Introducción. La neurofibromatosis tipo I de von Recklinghausen es un síndrome neurocutáneo que, con escasa frecuencia, tiene alteraciones vasculares, y éstas pueden ser muy variadas. La afectación más frecuente es la estenosis de aorta pararenal, asociada a estenosis proximal de arteria renal, que produce hipertensión vascular renal. La afectación típica de las arterias cerebrales es la estenosis de la porción terminal de la carótida interna, o de la porción proximal de las arterias cerebrales anterior o media; es menos frecuente que afecte a la mitad posterior del círculo de Willis. Puede haber lesiones estenóticas o aneurismáticas (saculares) de arterias viscerales y de arterias de miembros inferiores. Caso clínico. Presentamos el caso de una paciente con afectación vascular multifocal, muy grave y precoz, en la que se decidió una actitud conservadora en espera de la evolución clínica durante el seguimiento; también se realiza una revisión bibliográfica del tema. [ANGIOLOGÍA 2002; 54: 259-64]

Palabras clave. Aneurisma. Estenosis arterial. Hipertensión arterial. Hipertensión vascular renal. Isquemia. Neurofibromatosis.

LESÕES VASCULARES MÚLTIPLAS E PRECOSES NA NEUROFIBROMATOSE. DESCRIÇÃO DE UM CASO CLÍNICO E REVISÃO DA LITERATURA

Resumo. Introdução. A neurofibromatose tipo I de von Recklinghausen é uma síndrome neurocutânea que, raramente, tem alterações vasculares, e estas podem ser muito variadas. O envolvimento mais frequente é a estenose da aorta pararenal, associada a estenose proximal da artéria renal, que produz hipertensão vascular renal. O envolvimento clínico das artérias cerebrais manifesta-se pela estenose da porção terminal da carótida interna, ou da porção terminal das artérias cerebrais anterior ou média; é menos frequente que atinja a metade posterior do círculo de Willis. Pode causar lesões estenóticas ou aneurismáticas (saculares) de artérias viscerais e de artérias dos membros inferiores. Caso clínico. Apresentamos o caso de uma doente com envolvimento vascular multifocal, muito grave e precoce, em que se decidiu, por uma atitude conservadora enquanto à espera da evolução clínica durante o seguimento; realiza-se também uma revisão bibliográfica do tema. [ANGIOLOGÍA 2002; 54: 259-64]

Palavras chave. Aneurisma. Estenose arterial. Hipertensão arterial. Hipertensão vascular renal. Isquemia. Neurofibromatose.