

Patología neurovascular en el paciente con neurofibromatosis de tipo 1. A propósito de un caso

Marina Simal-Antuña, Cristina Fernández-Fernández, Davinia Larrosa-Campo

Introducción. La afectación neurovascular en pacientes con neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) cursa con un amplio espectro de manifestaciones y su frecuencia es baja, aunque probablemente infraestimada. En la actualidad, su tratamiento específico se desconoce y se basa en recomendaciones con bajo nivel de evidencia. Se describe un caso de displasia vascular en una paciente con NF1.

Caso clínico. Mujer de 67 años con diagnóstico genético de NF1 e historia de exéresis múltiple de neurofibromas en la región cervical izquierda. La paciente presentaba un cuadro de reagudización dolorosa y tumefacción en dicha región, por lo que se le realizó una resonancia magnética cervical, que mostró signos de crecimiento de neurinomas plexiformes y una lesión sugestiva de aneurisma en la arteria carótida interna izquierda cervical. Un estudio de angiotomografía computarizada posterior confirmó la presencia de un aneurisma trombosado con estenosis crítica asociada e identificó tres aneurismas adicionales en la arteria vertebral izquierda proximal. Ante la presentación asintomática y la adecuada compensación hemodinámica, se decidió tratamiento conservador y seguimiento clinicorradiológico.

Conclusiones. Las alteraciones neurovasculares asociadas a la NF1 son infrecuentes y su tratamiento óptimo se desconoce. Son necesarios estudios que definan con mayor precisión su prevalencia real, su sustrato fisiopatológico y una estimación del riesgo de complicaciones cerebrovasculares. De este modo, se podrían ofrecer recomendaciones más sólidas para la población de pacientes con NF1, especialmente en los casos asintomáticos.

Palabras clave. Aneurisma. Enfermedades vasculares. Estenosis carotídea. Neurofibromatosis de tipo 1. Neurofibroma plexiforme. Prevención ictus.

Introducción

La aparición de complicaciones cerebrovasculares asociada a la neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) es infrecuente, y se ha descrito asociada a un amplio espectro de manifestaciones clínicas, por lo que probablemente se trate de una entidad infradiagnosticada. En la actualidad, su manejo óptimo se desconoce y su tratamiento se basa en recomendaciones con bajo nivel de evidencia. A través de un caso clínico, se exponen la fisiopatología y la dificultad diagnóstica y de manejo de una combinación de aneurisma multiterritorial y estenosis arterial en una paciente con vasculopatía asociada a NF1.

Caso clínico

Paciente mujer de 67 años, exfumadora, con hipertensión y dislipidemia (tratadas farmacológicamente) y diagnóstico genético de NF1. Constaban en su historial exéresis, hasta en tres ocasiones, de neurofibromas en la región cervical izquierda y dorsal (la

última en 2007) con pérdida de seguimiento posterior tras desestimar la posibilidad de una reintervención quirúrgica. Se valoró a la paciente de nuevo en 2022 por cuadro de dolor y crecimiento de tumoración en la región cervical izquierda, sin datos clínicos en la anamnesis o la exploración sugestivos de déficit neurológico. Un estudio de resonancia magnética cervical objetivó la presencia de lesiones izquierdas, de aspecto lumbricoide y sugestivas de neurinomas plexiformes, en contacto con la arteria carótida interna y la arteria vertebral ipsilaterales. Concomitantemente, se apreció una imagen sugestiva de formación aneurismática en la arteria carótida interna cervical izquierda (Fig. 1). Una angiotomografía computarizada posterior confirmó la presencia de un aneurisma de 35 × 15 mm, calcificado y trombosado, con estenosis asociada del 90-95% en la arteria carótida interna izquierda extracraneal, así como la presencia de al menos tres aneurismas calcificados y parcialmente trombosados en los segmentos V1 y V2 izquierdos (Fig. 2). El estudio de Doppler transcraneal no mostró signos de repercusión hemodinámica, con datos de com-

Servicio de Neurología (M. Simal-Antuña, D. Larrosa-Campo).
Servicio de Radiología. Hospital Universitario Central de Asturias (C. Fernández-Fernández).
Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA).
Oviedo, España (D. Larrosa-Campo).

Correspondencia:

Dra. Davinia Larrosa Campo.
Servicio de Neurología. Hospital Universitario Central de Asturias.
Av. Roma, s/n. E-33011 Oviedo.

E-mail:

davinialc@gmail.com

ORCID:

0000-0003-3616-0826

Aceptado tras revisión externa:

12.07.24.

Conflicto de intereses:

Los distintos actores involucrados en la preparación del artículo no presentan conflictos de interés.

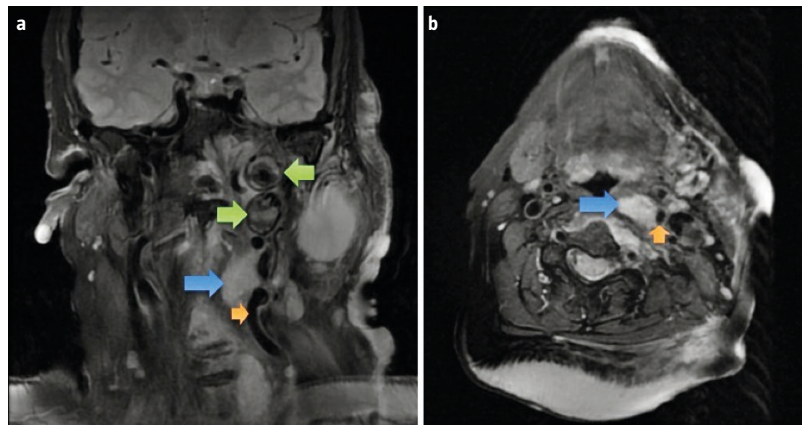
Cómo citar este artículo:

Simal-Antuña M, Fernández-Fernández C, Larrosa-Campo D. Patología neurovascular en el paciente con neurofibromatosis de tipo 1. A propósito de un caso. Rev Neurol 2024; 79: 115-8. doi: 10.33588/rn.7904.2024172.

© 2024 Revista de Neurología



Figura 1. Resonancia magnética cervical en secuencia FAT SAT. Cortes coronal (a) y axial (b). Se observan lesiones lumbricoides compatibles con neurofibromas plexiformes (flecha azul) en íntimo contacto con la arteria carótida interna izquierda (flecha naranja). Lesión sugestiva de aneurisma en la arteria carótida interna izquierda extracraneal (flecha verde).



pensación a través de las arterias comunicantes anterior y posterior izquierda. En ausencia de síntomas sugestivos de evento vascular y la adecuada compensación hemodinámica a nivel intracraneal, los hallazgos vasculares se interpretaron como incidentales y se decidió tratamiento conservador con antiagregación simple, control de factores de riesgo cardiovascular y monitorización radiológica. La paciente permaneció asintomática durante el período de seguimiento posterior.

Discusión

El diagnóstico de NF1 se basa en los criterios revisados del International Consensus Group on Neurofibromatosis. La vasculopatía asociada a la NF1 es una manifestación rara, con una prevalencia estimada del 0,4-6,4% según las distintas series [1]. La ausencia de estudios sistemáticos dirigidos al cribado de esta patología sugiere que se trata de una entidad probablemente infraestimada. En la actualidad se admiten tres patrones de vasculopatía asociada a la NF1: a) estenosis u oclusión arterial; b) cambios displásicos con formación aneurismática; y c) rotura arterial con fistulización arteriovenosa [2]. Aunque la localización renal es la más frecuente, las alteraciones también pueden afectar a la vascularización cerebral (19%) [3]. A nivel extracraneal (el 75% de los casos de afectación neurovascular), las lesiones estenóticas y aneurismáticas destacan

por su desarrollo mayoritariamente en la tercera década de vida, con predominio en mujeres y con mayor prevalencia en la arteria carótida interna [3,4]. Más infrecuente es la afectación de las arterias vertebrales o la afectación multivaso, como es el caso de nuestra paciente [4].

La NF1 se caracteriza por una mutación en heterocigosis del gen de la neurofibromina, inhibidor de la proteína RAS p21. La pérdida de expresión de este gen incrementa la actividad de p21, implicada en procesos de crecimiento y diferenciación celular, que mantiene las células en un estado proliferativo y de supervivencia celular [5]. Esta mutación de la NF1 puede asociarse a vasculopatía, mediada por la proliferación incontrolada de células endoteliales y musculares a nivel de pared arterial, si bien los mecanismos fisiopatológicos implicados no se conocen con exactitud. Estudios en modelos animales relacionan mutaciones en el gen de la neurofibromina en leucocitos y macrófagos con una mayor producción de especies reactivas de oxígeno. A su vez, esta misma mutación en células musculares vasculares condiciona una mayor sensibilidad a dichas especies, y promueve su proliferación en bajas concentraciones (mecanismo asociado a la estenosis arterial) y su apoptosis en altas concentraciones (mecanismo asociado a la formación de aneurismas) [6]. Destaca el hecho de que la vasculopatía asociada a la NF1 no se produce a nivel global, sino que suele limitarse a territorios vasculares concretos. Por este motivo, se postula la pérdida de función del alelo de neurofibromina no mutado por la acción de agentes estresores ambientales como hecho necesario para el desarrollo de vasculopatía [7]. Nuestro caso podría apoyar esta hipótesis, ya que las lesiones vasculares se asientan en un entorno de neurofibromas adyacentes reintervenidos quirúrgicamente, por lo que, bien el propio estrés quirúrgico, bien las lesiones tumorales y su respuesta perilesional, podrían favorecer el desarrollo de vasculopatía.

El espectro de manifestaciones asociadas a vasculopatía por NF1 es amplio, y el dolor y la radiculopatía son síntomas frecuentes en la localización extracraneal y cursan de manera asintomática en un elevado porcentaje de casos [8]. En las formas con presentación aneurismática y estenosante, la tasa de pacientes asintomáticos alcanza el 60 y el 30%, respectivamente [3]. En ausencia de manifestaciones clínicas y de estudios longitudinales en esta entidad, su hallazgo casual en estudios radiológicos no permite establecer su naturaleza congénita o adquirida ni predecir su evolución. Por otro lado, estudios observacionales han descrito un riesgo aumentado de incidencia de ictus en pacientes con

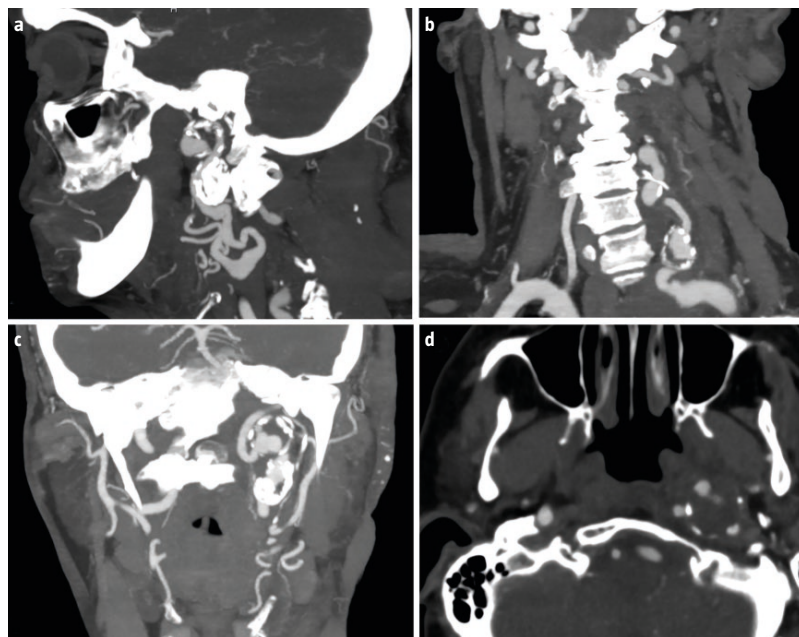
NF1 respecto a la población general. Este riesgo en la población adulta se ha demostrado significativo para ictus hemorrágico solamente, mientras que en pacientes pediátricos es significativamente mayor para hemorrágicos e isquémicos [9]. En conjunto, estos hechos retrasan el diagnóstico de la vasculopatía asociada a la NF1 y la estimación de su riesgo, y dificultan la implementación de medidas eficaces para evitar complicaciones futuras. Es el caso de nuestra paciente, en la que los aneurismas evolucionaron hacia una trombosis subtotal con estenosis crítica en la arteria carótida interna de manera subclínica, dificultaron la estimación de riesgo individualizada de eventos cerebrovasculares tanto isquémicos como hemorrágicos.

En la actualidad no se conoce con certeza la rentabilidad de la realización sistemática de estudios angiográficos para detectar la presencia de vasculopatía en pacientes con NF1. La opinión de expertos recomienda su cribado sólo en pacientes con sospecha clínica y mantiene las mismas recomendaciones que para la población general en el resto de los casos. Tampoco existen recomendaciones específicas relativas al seguimiento o la indicación de tratamiento médico o procedimientos invasivos (cirugía o técnicas endovasculares) en estos pacientes, con directrices derivadas de pacientes sin NF1. En nuestro caso, teniendo en cuenta el incremento del riesgo hemorrágico e isquémico, y ante la adecuada compensación hemodinámica cerebral, se decidió el manejo conservador e inicio de tratamiento antiagregante. Recientemente, se ha propuesto el uso de estatinas en la vasculopatía asociada a la NF1, ya que podrían contribuir a reducir el daño oxidativo en el tejido vascular [10]. Sin embargo, no existen ensayos clínicos que confirmen esta hipótesis. Son necesarios estudios que guíen el diagnóstico y la actitud terapéutica de la vasculopatía asociada a la NF1.

Conclusiones

La vasculopatía asociada a la NF1 es rara, y la arteria carótida interna es el territorio cerebrovascular más afectado y la forma aneurismática la forma de presentación más frecuente. Recientemente se han propuesto mecanismos fisiopatológicos y factores de riesgo implicados en la aparición y la distribución de las lesiones, con potenciales implicaciones terapéuticas. La aparición de alteraciones neurovasculares en pacientes con NF1 se asocia con un incremento del riesgo de ictus, y pueden cursar asintomáticas. En la actualidad, su manejo es empírico,

Figura 2. Angiotomografía computerizada de los troncos supraaórticos. Se objetivan formaciones aneurismáticas en la arteria carótida interna extracraneal (a) y la arteria vertebral en su porción V1-V2 (b). El aneurisma de la arteria carótida interna se encuentra parcialmente trombosado (c), con estenosis de alto grado asociado (d).



pues se desconocen los procedimientos diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento óptimos en estos pacientes, especialmente en casos asintomáticos.

Bibliografía

1. Lin AE, Birch PH, Korf BR, Tenconi R, Niimura M, Poyhonen M, et al. Cardiovascular malformations and other cardiovascular abnormalities in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet* 2000; 95: 108-17.
2. Friedman JM, Gutmann DH, MacCollin M, Riccardi VM, eds. *Neurofibromatosis: phenotype, natural history and pathogenesis*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1999.
3. Oderich GS, Sullivan TM, Bower TC, Gloviczki P, Miller DV, Babovic-Vuksanovic D, et al. Vascular abnormalities in patients with neurofibromatosis syndrome type I: clinical spectrum, management, and results. *J Vasc Surg* 2007; 46: 475-84.
4. Sheerin UM, Holmes P; London NF1 Research Group; Childs L, Roy A, Ferner RE. Neurovascular complications in adults with neurofibromatosis type 1: a national referral center experience. *Am J Med Genet A* 2022; 188: 3009-15.
5. Ratner N, Miller SJ. A RASopathy gene commonly mutated in cancer: the neurofibromatosis type 1 tumour suppressor. *Nat Rev Cancer* 2015; 15: 290-301.
6. Bessler WK, Hudson FZ, Zhang H, Harris V, Wang Y, Mund JA, et al. Neurofibromin is a novel regulator of Ras-induced reactive oxygen species production in mice and humans. *Free Radic Biol Med* 2016; 97: 212-22.

7. Hamilton SJ, Friedman JM. Insights into the pathogenesis of neurofibromatosis 1 vasculopathy. *Clin Genet* 2000; 58: 341-4.
8. Pereira VM, Geprasert S, Krings T, Caldas JG, Toulgoat F, Ozanne A, et al. Extracranial vertebral artery involvement in neurofibromatosis type I. Report of four cases and literature review. *Interv Neuroradiol* 2007; 13: 315-28.
9. Terry AR, Jordan JT, Schwamm L, Plotkin SR. Increased risk of cerebrovascular disease among patients with neurofibromatosis type 1: population-based approach. *Stroke* 2016; 47: 60-5.
10. Cox AD, Der CJ, Philips MR. Targeting RAS membrane association: back to the future for AntiRAS drug discovery? *Clin Cancer Res* 2015; 21: 1819-27.

Neurovascular pathology in a patient with neurofibromatosis type 1. Case report

Introduction. Neurovascular involvement in patients with neurofibromatosis type 1 (NF1) presents with a wide spectrum of manifestations. Its frequency is low, albeit probably underestimated. There is currently no known specific treatment, and treatment is based on recommendations with limited evidence. This report describes a case of vascular dysplasia in a patient with NF1.

Case report. A 67-year-old woman with a genetic diagnosis of NF1 and a history of multiple exeresis of neurofibromas in the left cervical region. The patient presented with a painful flare-up and swelling in the region. A cervical magnetic resonance imaging was performed, which showed signs of plexiform neurinoma growth and a lesion suggestive of aneurysm in the left cervical internal carotid artery. A subsequent computed tomographic angiography confirmed the presence of a thrombosed aneurysm with associated critical stenosis, and identified three additional aneurysms in the proximal left vertebral artery. Given the asymptomatic presentation and adequate haemodynamic compensation, the patient was prescribed a conservative treatment and clinicoradiological follow-up.

Conclusions. Neurovascular alterations associated with NF1 are infrequent, and the optimal treatment for them is unknown. Studies to define its true prevalence, determine its pathophysiological substrate and estimate the risk of cerebrovascular complications more precisely are needed. This could provide more robust recommendations for the population of NF1 patients, especially in asymptomatic cases.

Key words. Aneurysm. Carotid stenosis. Neurofibromatosis 1. Plexiform neurofibroma. Stroke prevention. Vascular diseases.