

# Aneurisma de arteria vertebral extracraneal asociado a Neurofibromatosis tipo 1. Reporte de caso

Extracranial vertebral artery aneurysm associated with neurofibromatosis type 1  
A case report

Aquiles Hidalgo Acosta <sup>1</sup>, Juan Carlos Calderón León <sup>2</sup>, Fernanda Calderón León <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Médico Graduado en la Universidad de Guayaquil, Ecuador.

<sup>2</sup> Estudiante de Medicina décimo ciclo, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador

<sup>3</sup> Médica Graduada en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador.

## RESUMEN

*El presente caso corresponde a una paciente femenina de 54 años con un gran aneurisma de la arteria vertebral extracraneal, que debuta con signos y síntomas compatibles con el tipo IV de las neurofibromatosis tipo I, según la clasificación de Ricardi y es de subtipo B según la clasificación de cambios vasculares de Sabota. Los neurofibromas pueden encontrarse al examen físico en forma de masas solitarias, cuya sintomatología es la presencia de un abultamiento localizado con desplazamientos de estructuras cercanas y alteraciones en las funciones sensitivas y motoras, cuya etiología es producto de una mutación somática postcigota del gen NF1 en etapas precoces del desarrollo embrionario que produce un aumento de transducción en las vías Ras/MAPK, por lo que actualmente es considerada una RASopatía. La afectación vascular en el marco de la neurofibromatosis tipo 1 ha sido bien descrita, sin embargo la coexistencia con aneurisma de la arteria vertebral es una rara ocurrencia.*

**Palabras Clave:** Enfermedad de Von Recklinghausen, Gen NF1; Neurofibromatosis periférica

## ABSTRACT

*The present case regards a female patient of 54 years of age with a large aneurysm of the extracranial vertebral artery which develops with signs and symptoms consistent with the type IV of the neurofibromatosis type I, as ranked by Ricardi, and subtype B according to the classification of vascular changes of Sabota. Neurofibromas can be found on physical examinations as solitary masses whose symptoms are the presence of a localized bulge with displacement of surrounding structures and changes in sensory and motor functions whose etiology is caused by a postzygotic somatic mutation in the NF1 gene in early stages of the embryonic development which results in increased transduction of the Ras/MAPK pathways, hence why is currently considered as a "RASopathy". Vascular involvement in the context of neurofibromatosis type 1 has been well described; however the coexistence with an aneurysm of the vertebral artery is a rare occurrence.*

**Keywords:** NF1 gene; Peripheral Neurofibromatosis; Von Recklinghausen Disease

## INTRODUCCIÓN

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1), es también llamada neurofibromatosis de Von Recklinghausen en honor al patólogo alemán Friedrich Daniel Von Recklinghausen quien en 1882 publica una monografía en la que hacía

una excelente descripción de las lesiones de esta enfermedad <sup>(1)</sup>.

La NF1 tiene una prevalencia de 1:3000 sujetos nacidos <sup>(2)</sup> y es una enfermedad genética de tipo monogénica cuyo patrón de herencia es de tipo autosómico dominante, que se transmite a través del cromosoma 17q11.2 <sup>(3)</sup>. El gen defectuoso codifica una proteína llamada neurofibromina que regula negativamente las señales transducidas por las vías Ras/MAPK, trastorno denominado actualmente en genética como RASopatía <sup>(4)</sup>.

Recibido 02/11/11; Revisado 15/11/11; Aceptado 28/11/11

<sup>1</sup> Correspondencia: Dr. Aquiles Hidalgo Acosta.

Conflicto de intereses: ninguno declarado.

Urb. Villa España, Sevilla Mz. 21 65 villa 16.

Tel.: (593-4) 2367968

Correo electrónico: jahidalgoacosta@hotmail.com

© 2011 Revista MedPre.

Las vías RAS/MAPK son esenciales en la regulación del ciclo de vida, diferenciación, crecimiento y muerte celular, por lo que la presencia de una mutación produce un incremento de las señales de transducción, asociándose a oncogénesis.

Los genes RAS están mutados en los tejidos en aproximadamente el 20% de los tumores malignos (4,5). Genéticamente la NF1 tiene un 100% de penetrancia en el adulto (2,6) y el trastorno varía desde algunas manchas café con leche hasta el desarrollo de miles de neurofibromas con afectación sistémica, predominantemente neurológica (7).

El diagnóstico de la NF1 se basa generalmente en los hallazgos clínicos, los cuales establecen el pronóstico de la enfermedad de acuerdo al tiempo de aparición, siendo de peor pronóstico para aquellas personas cuyos síntomas aparecen en edad temprana (8,9).

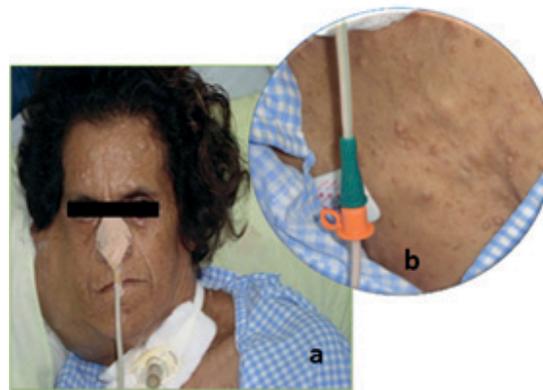
### CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 54 años de edad, con antecedentes patológicos personales de neurofibromatosis tipo 1, previo consentimiento informado, es admitida en emergencia por presentar dificultad respiratoria, trastorno de la conciencia y debilidad muscular progresiva. Su cuadro clínico evoluciona en las primeras horas hacia cuadriplejía completa con nivel sensorial C3-C4 e insuficiencia respiratoria obstructiva, por lo que es necesaria la realización de una traqueostomía temprana (Foto 1a). Al examen físico, observamos la presencia de múltiples nódulos subcutáneos de consistencia blanda, de tamaño variable, normocrómicos, no adheridos a planos profundos, localizados en cara, cuello, tórax y extremidades (Foto 1b), además de un gran tumor cervical correspondiente a un neurofibroma gigante que se aprecia en la Foto 1a.

### Imagenología

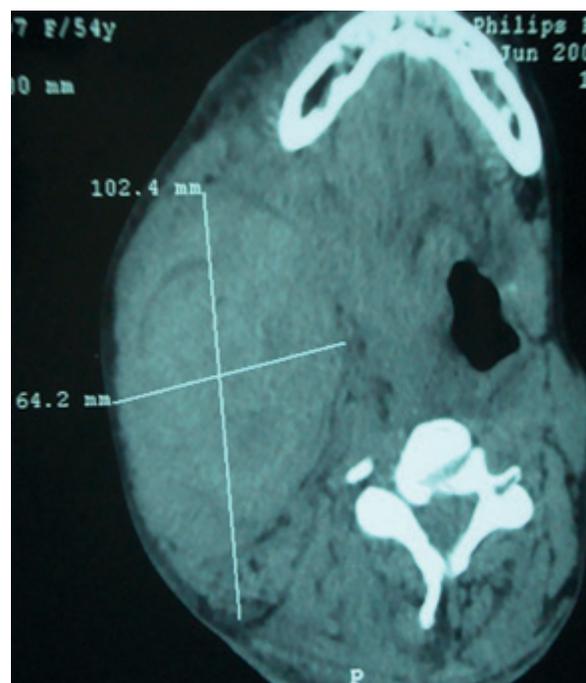
*Hallazgos de los estudios realizados:* La TAC de cuello en corte axial muestra gran masa que mide 102 cm x 64 cm con desplazamiento de todas las estructuras de las zonas altas del cuello (Foto 2). El corte coronal muestra el tumor que desplaza tejidos blandos de cuello, columna cervical sin cruzar la línea media y base craneal, haciendo prominencia en fosa posterior (Foto 3). Se realizaron

estudios de angiotomografía que revelaron aneurisma de arteria vertebral derecha a nivel de la segunda y tercera vértebra cervical además de malformaciones arteriovenosas en arteria vertebral izquierda (Fotos 4, 5).



**Foto 1.** En el panel A se observan múltiples neurofibromas, y una gran masa cervical; se le realizó una traqueotomía. En el panel B se observan neurofibromas con distribución en tórax.

**Fuente:** Dr. Aquiles Hidalgo Acosta.



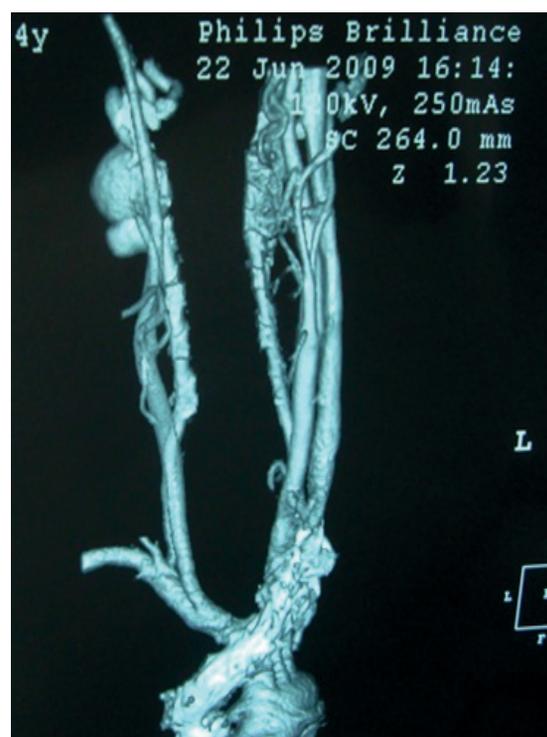
**Foto 2.** TAC de cuello en corte axial. Muestra gran masa que mide 102 cm x 64 cm con desplazamiento de todas las estructuras de las zonas altas del cuello.

**Fuente:** Dr. Aquiles Hidalgo Acosta.



**Foto 3. TAC de cuello en corte coronal.** Se aprecia tumor que desplaza tejidos blandos de cuello y columna cervical.

**Fuente:** Dr. Aquiles Hidalgo Acosta.



**Foto 5. TAC con reconstrucción 3D.** Se observa con mayor precisión aneurisma sacular de arteria vertebral derecha.

**Fuente:** Dr. Aquiles Hidalgo Acosta.



**Foto 4. Angiotomografía arteria vertebral derecha.** Revela la existencia de un aneurisma de arteria vertebral derecha.

**Fuente:** Dr. Aquiles Hidalgo Acosta.

## DISCUSION

La NF1 fue descrita por primera vez por Tilesius en el año 1793 refiriéndose a los tumores cutáneos como “moluscum fibrosum” <sup>(10)</sup>. Friedrich Daniel Von Recklinghausen patólogo alemán publica una monografía en 1882 en la que hacía una excelente descripción de las lesiones cutáneas y del sistema nervioso periférico, relacionando ambas y refiriendo que el trastorno era familiar y no adquirido. Adrian (1901) observa la elevada frecuencia con que aparecían alteraciones esqueléticas, aumento o disminución de tamaño de algunos huesos, displasia de la tibia y escoliosis <sup>(11)</sup>. Verocay (1910) encontró la proliferación celular en la envoltura de los nervios y consideró que esta alteración constituía los neurofibromas <sup>(12)</sup>. Hosoi (1931) relacionaba la asociación de tumores malignos de las envolturas nerviosas con la NF <sup>(13)</sup>. Davis (1954) relacionó el glioma de vías ópticas con la NF1 <sup>(14)</sup>. Crowe et al (1956) publicaron la primera monografía sobre la NF destacando la importancia y descripción de las manchas café con leche en la enfermedad. La diferenciación entre NF tipo 1 y 2 no se realiza hasta 1987 cuando Barrer, Seizinger y Rouleau identifican los genes transmisores de cada enfermedad <sup>(2)</sup>.

La NF1 es un trastorno multisistémico de tipo genético, autosómico dominante, que genera gran interés por su variedad de expresión clínica. La heterogeneidad de las afectaciones vasculares representan un riesgo potencial para los pacientes con NF1, por lo que es necesario seguir con los estudios en un paciente diagnosticado para descartar esta afectación y evitar rupturas de aneurismas que consecuentemente generan un cuadro encefálico agudo por efecto de la hemorragia, generando trastornos motores, convulsiones e incluso coma <sup>(15)</sup>.

En la tercera década de la vida y predominantemente en el sexo femenino, alrededor del 72%, ocurren con mayor frecuencia los aneurismas de arteria carótida, vertebral y cerebral. De acuerdo a las conclusiones de los estudios revisados, las arterias más afectadas a nivel vascular son las renales, el polígono de Willis, las cerebrales posteriores y todo el sistema vertebro-basilar <sup>(15)</sup>.

Sabota en 1988 establece la clasificación de los cambios vasculares en la NF1 en tres grupos: a) lesiones oclusivas relacionadas con el fenómeno de Moyamoya; b) cambios aislados de tipo aneurismático; y, c) cambios de tipo aneurismático junto con otros estenóticos <sup>(16)</sup>.

El fenómeno de Moyamoya ocurre por la presencia de una vasculopatía estenótica progresiva que puede llegar a ocluir la porción terminal de ambas carótidas internas, incluyendo también a las arterias cerebrales anterior y media, formando una red vascular anormal de vasos denominados moyamoya. La condición puede ser idiopática u ocurrir en asociación con anemia de células falciformes; síndrome de Down; traumatismo craneoencefálico; lesión arterial inducida por radioterapia; neurofibromatosis; y otras enfermedades <sup>(17)</sup>.

Neurológicamente la NF1 se manifiesta con características principales tales como cefalea ligera, retraso en la evolución psicomotriz con hemiparesia, retraso en el lenguaje y crisis convulsivas, además existe un riesgo de 200 a 500 veces mayor al normal de desarrollar trastornos mieloides malignos.

A nivel tegumentario se encuentran los reconocidos neurofibromas que pueden ser solitarios o múltiples y son de localización subcutánea, en forma de abultamientos de tamaño variable, que pueden aparecer a cualquier edad, aunque lo hacen preferentemente con la pubertad y en la edad adulta <sup>(18)</sup> y sólo un 2% se transforman en malignos <sup>(19)</sup>.

El caso es reportado porque se trata de una paciente con diagnóstico de NF1 que presenta una malformación vascular de médula espinal y un gran aneurisma sacular a nivel vertebral cuya presentación es rara en esta patología, tal es así que de acuerdo a la literatura revisada, la sociedad neurológica de la India, luego de varios estudios realizados, establece la existencia de tan solo tres casos de pacientes con NF1 asociados con la presencia de aneurismas en la circulación vertebro basilar y ocho casos de pacientes con la misma enfermedad que presentaron aneurismas múltiples <sup>(20)</sup>.

## CONCLUSIONES

La NF1 es un trastorno genético que genera falla multisistémica principalmente hacia el sistema nervioso. Los aneurismas vertebrales y malformaciones vasculares son raros en el marco de la NF1, incluyendo nuestro caso, sin embargo es muy necesario descartar primeramente patología vascular en una paciente con NF1 puesto que sus consecuencias son devastadoras.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Von Recklinghausen FD. Über die Multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu Multiplen Neuromen. Festschrift für Rudolf Virchow. Berlin. August Hirschwald. 1882:1-138.
2. Friedman JM. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. Am J Med Genet. (Sem Med Genet) 1999; 89:1-6.
3. Pascual-Castroviejo I. Neurofibromatosis. Escuela Libre Editorial, 2001, 1ª ed., cap. 1, 13.
4. Tidyman W, Rauen K. The RASopathies: Developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. Curr Opin Genet Dev. 2009 Jun;19(3):230-6.
5. Side L, Taylor B, Cayouette M, Conner E, Thompson P, Luce M, et al. Homozygous inactivation of the NF1 gene in bone marrow cells from children with neurofibromatosis type 1 and malignant myeloid disorders. N Engl J Med. 1997 Jun 12;336(24):1713-20.
6. Huson SM, Compston DAS, Harper PS. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. II. Guidelines for genetic counselling. J Med Genet. 1989; 26:712-21.

7. Pascual-Castroviejo I. Neurofibromatosis. Escuela Libre Editorial. 2001; 1ª ed., cap. 1,14.
8. Berhman RE, Kliegman RM, Arvin AM. et al Nelson Tratado de Pediatría. 15a.ed. McGraw-Hill Interamericana. México. 1997.
9. Habiby R, Silverman B, Listernick R, Charrow J. Precocious puberty in children with neurofibromatosis type I. Journal Pediatric. 1995. 126(3):364-7.
10. Pascual-Castroviejo I. Neurofibromatosis. Escuela Libre Editorial. 2001. 1ª ed., cap. 1,14-15.
11. Adrian C. Über Neurofibromatose u nd ihre Komplikationen. Beitr Klin Chir. 1901;31:1-98.
12. Verocay J. Zur Kenntnis der Neurofibrome. Beitr Pathol Anat. 1910;48:1-68.
13. Hosoi K. Multiple neurofibromatosis (von Recklinghusen disease) with special reference to malignant transformation. Arch Surg. 1931;22: 258-81.
14. Lisch K. Über Beteiligung der Augen, insbesondere das Vorkommen von Irisknötchen bei Neurofibromatose (Recklinghausen). Z Augenheilkd. 1937; 93:137-43.
15. Pascual-Castroviejo I. Neurofibromatosis. Escuela Libre Editorial. 2001. 1ª ed., cap. 4,75-80.
16. Sobota E, Ohkuma H, Suzuki S. Cerebrovascular disorders associated with von Recklinghausen's neurofibromatosis: a case report. Neurosurgery. 1988;22:544-9.
17. Yáñez L, Paredes M, Lapadula M, Martínez P, Duran F. Enfermedad de Moyamoya, a propósito de dos casos. Rev Chil Pediatr. 2008;79(6):629-35. Woodruff
18. JM. Pathology of tumors of the peripheral nerve sheath in type I neurofibromatosis. Am J Med Genet. (Sem Med Genet) 1999;89:23-30.
19. Pascual-Castroviejo I. Neurofibromatosis. Escuela Libre Editorial. 2001. 1ª ed., cap. 8,133-168. Baldauf
20. J, Kiwit J, Synowitz M. Cerebral aneurysms associated with von Recklinghausen's neurofibromatosis: Report of a case and review of the literature. Neurol India. 2005;53(2):213-5.

