



## Casos Clínicos

# Neurofibromatosis tipo 1: pseudoaneurisma de arteria temporal

## *Neurofibromatosis type 1: temporal artery pseudoaneurysm*

**Fernando Ricardo Racca Velásquez**

Médico, Jefe de Servicio de Terapia Intensiva, Clínica Privada Independencia, Munro, Argentina

**Damián Gonzalo Rutolo**, Médico, Clínica Privada Independencia, Munro, Argentina

**Álvaro Ramírez Toncel**, Médico, Clínica Privada Independencia, Munro, Argentina

**Marcela Barón Salgado**, Médica, Clínica Privada Independencia, Munro, Argentina

**Fernando Andrés García**, Kinesiólogo, Clínica Privada Independencia, Munro, Argentina

**José Sabalza Castilla**, Médico, Clínica Privada Independencia, Munro, Argentina

### Abstract

*Neurofibromatosis is a disease caused by a mutation on chromosome 17, and was described by Friedrich Daniel von Recklinghausen in 1882. It is characterized by the appearance of benign tumors in different organs that can occasionally turn malignant. Four types of neurofibromatosis are described; being type 1 the most frequent, produced by mutations in NF1 gene inhibiting neurofibromin, and in a small percentage of cases by 17q11 microdeletion. In 50% of cases, it is autosomal dominant and the penetrance is 100%. Its prevalence is 1/3000 births and affects both sexes equally. The diagnosis is done by the presence of characteristic signs and can be corroborated through genetic studies. It usually manifests in childhood and involves skin issues, formation of multiple neurofibromas, gliomas of the optic pathway, hamartomas of the iris, bone malformations, arterial hypertension, vascular alterations, intracranial and peripheral nerve sheath tumors, seizures, hydrocephalus, cognitive deficits and learning difficulties. Vascular disease is a rare complication that is usually asymptomatic and can affect the vessels that go from the proximal aorta to small arterioles, including arterial stenosis, aneurysms and arteriovenous malformations. The prognosis is usually good, with neoplasms and vascular diseases being the cause of early mortality. We present the case of a patient with a diagnosis of neurofibromatosis type 1 who presents a rupture of a pseudoaneurysm dependent on the left temporal artery with a fistula with drainage to the superficial facial vein that resulted favorably by endovascular treatment.*

**Keywords:** neurofibromatosis, arterial pseudoaneurysm, endovascular treatment, embolization, vasculopathy, angiography, neurofibromin

### Resumen

La neurofibromatosis es una enfermedad producida por una mutación en el cromosoma 17; fue descrita por Friedrich Daniel von Recklinghausen en 1882. Se caracteriza por la aparición de tumores benignos en distintos órganos que, ocasionalmente, pueden malignizarse. Se describen cuatro tipos de neurofibromatosis; la más frecuente es la de tipo 1, que se produce por mutaciones en el gen *NF1*, inhibiendo la neurofibromina, y en un pequeño porcentaje de casos por microdelección 17q11. En el 50% de los casos es autosómica dominante y la penetrancia es del 100%. Su prevalencia es de 1/3000 nacidos vivos y afecta por igual a ambos sexos. El diagnóstico se efectúa por la presencia de signos característicos y puede corroborarse por medio de estudios genéticos. Suele manifestarse en la infancia y comprometer la piel, con formación de múltiples neurofibromas, gliomas de la vía óptica, hamartomas del iris, malformaciones óseas, hipertensión arterial, alteraciones vasculares, tumores intracraneales y de las vainas de nervios periféricos, convulsiones, hidrocefalia, déficit cognitivo y dificultades del aprendizaje. La enfermedad vascular es una complicación rara que suele ser asintomática, puede afectar los vasos que van desde la aorta proximal hasta las arteriolas pequeñas, incluyendo estenosis arteriales, aneurismas y malformaciones arteriovenosas. El pronóstico suele ser bueno; las causas de mortalidad temprana son las neoplasias y las vasculopatías. Presentamos el caso de un paciente con diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 que presentó ruptura de pseudoaneurisma dependiente de la arteria temporal izquierda, con fístula con drenaje a la vena facial superficial, que se resolvió favorablemente mediante tratamiento endovascular.

**Palabras clave:** neurofibromatosis, pseudoaneurisma arterial, tratamiento endovascular, embolización, vasculopatía, angiografía, neurofibromina

Acceda a este artículo en siicsalud

[www.siicsalud.com/dato/casiic.php/164379](http://www.siicsalud.com/dato/casiic.php/164379)



Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.



[www.dx.doi.org/10.21840/siic/164379](http://www.dx.doi.org/10.21840/siic/164379)

### Introducción

La neurofibromatosis, fue descrita en 1882 por el patólogo alemán Friedrich Daniel von Recklinghausen, es una enfermedad autosómica dominante rara, producida por una mutación en el cromosoma 17, caracterizada por la aparición de tumores en distintos órganos.

En el 50% de los casos la mutación es heredada de uno de los padres.<sup>1</sup>

Se describen cuatro tipos de neurofibromatosis. La neu-

rofibromatosis tipo 1 es producida por mutaciones en el gen *NF1* que inhiben la neurofibromina, considerada como un supresor tumoral<sup>2</sup> localizado en el cromosoma 17q11.<sup>2,3-5</sup> y en un pequeño porcentaje de casos por microdelección 17q11.<sup>6,7</sup> En el 50% de los casos es autosómica dominante, aunque puede producirse por mutaciones *de novo* en *NF1*; la penetrancia es del 100%.<sup>8</sup> El diagnóstico suele ser clínico y confirmado por medio de estudios genéticos.

La neurofibromatosis tipo 2 es un síndrome de predisposición a tumores, de transmisión dominante, causado por mutaciones en el gen *NF2* del cromosoma 22, y se caracteriza por la aparición de múltiples schwannomas y meningiomas que afectan a ambos nervios vestibulares provocando sordera, mareos o trastornos del equilibrio. El diagnóstico se basa en estudios clínicos y por neuroimágenes; existen pruebas genéticas. El pronóstico es malo, el tratamiento es la cirugía y ocasionalmente la irradiación.

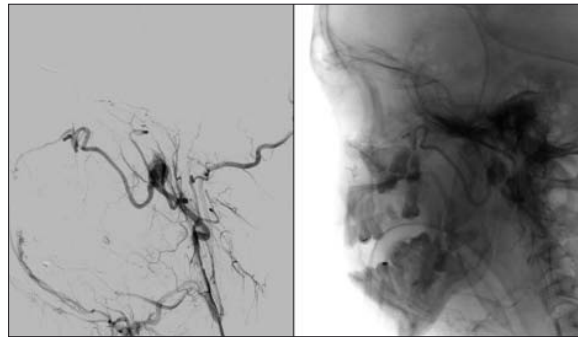
La neurofibromatosis tipo 3 se caracteriza por la existencia de múltiples schwannomas, sin afección de los nervios vestibulares. Se diagnostica generalmente en la edad adulta, afecta a menos de 1 cada 40 000 personas y se caracteriza por dolor crónico, disestesias y parestesias.

Finalmente, la neurofibromatosis tipo 6 es una enfermedad cutánea extremadamente rara, caracterizada por la presencia de máculas de color café con leche, cuyo tamaño puede variar desde unos pocos milímetros hasta más de 10 centímetros. Su etiología es desconocida, aunque algunas formas se han asociado con mutaciones del gen *NF1* (17q11.2); la transmisión es autosómica dominante y su diagnóstico se basa en la presencia de más de cinco máculas, que son benignas, no necesitan tratamiento médico y algunas pueden desaparecer con la edad.

### ■ Caso clínico

Paciente de 31 años con diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 y cirugía estética de maxilar inferior a los 20 años, que sufrió traumatismo facial aparentemente leve. Al tercer día de producido el trauma consultó por aumento del volumen de la mitad izquierda de la cara y el cuello, secundaria a importante hematoma con compromiso de la vía aérea, por lo que se efectuó intubación orotraqueal y se instauró ventilación mecánica invasiva. Debido a la falta de complejidad fue derivado a nuestra institución, con tubo orotraqueal y dependiente de ventilación mecánica, bajo efecto de fármacos depresores del sistema nervioso central (Ramsay: -4). Se efectuó tomografía axial computarizada (TAC) y angiotomografía, que informó presencia de masa heterogénea hiperdensa voluminosa en el tejido celular subcutáneo de la hemicara izquierda, con extensión desde la región frontal hasta la mitad del cuello, extendiéndose hasta la fosa pterigomaxilar. Extensión al espacio parafaríngeo con desplazamiento de la laringe y en parte de la tráquea. Arteria carótida permeable, flujo preferencial por carótida derecha, carótida izquierda permeable, pero fina en todo su recorrido.

Esta masa presentaba áreas de hipervascularización y estaba irrigada por una rama de la arteria subclavia y, aparentemente, de la carótida externa. Se efectuó angiografía que mostró la presencia de un pseudoaneurisma dependiente de la arteria temporal (identificándosela como responsable del sangrado), observándose por medio de la arteria maxilar interna una fístula con drenaje a la vena facial superficial y pequeñas dilataciones sin aferencias factibles de embolización, por lo que se llevó a cabo dicho procedimiento cateterizando la rama aferente del pseudoaneurisma (Figura 1).



**Figura 1.** Angiografía digital donde se observa fístula de arteria maxilar interna con drenaje a vena facial superficial y pequeñas dilataciones.

A las 48 horas se efectuó una nueva TAC que mostró presencia de masa heterogénea, correspondiente a un hematoma, desde la región superciliar izquierda hasta la totalidad del maxilar inferior, con desviación de la tráquea hacia la derecha (Figura 2). Dado el tiempo de intubación orotraqueal (10 días) y la imposibilidad de retiro del tubo orotraqueal por inminencia de obstrucción de la vía aérea, se efectuó traqueostomía (Figura 3), con lo que el paciente fue desvinculado del ventilador sin complicaciones. Se drenaron a los 14 días del evento mediante punción guiada por ecografía, aproximadamente 350 centímetros cúbicos (Figura 4). El paciente evolucionó favorablemente, con buena mecánica ventilatoria, con ingesta de alimentos con buena tolerancia.



**Figura 2.** Tomografía computarizada donde se observa importante desviación de la tráquea hacia la derecha, debido a la presencia de gran hematoma que se extiende desde la región superciliar izquierda hasta la totalidad del maxilar inferior.



**Figura 3.** Paciente traqueostomizado debido a la imposibilidad de retirar el tubo orotraqueal por riesgo inminente de obstrucción de la vía aérea debido al gran hematoma.



Figura 4. Paciente, luego de la evacuación del hematoma.

### ■ Discusión

La neurofibromatosis tipo 1 se produce por mutaciones en el gen *NF1*, lo que inhibe la neurofibromina, considerada como un supresor tumoral localizado, en el cromosoma 17q11.2 y en un pequeño porcentaje de casos por microdelección 17q11. Es autosómica dominante, aunque en el 50% de los casos se produce por mutaciones *de novo* en *NF1*; la penetrancia es del 100%. Su prevalencia aproximadamente es de 1/3000<sup>3</sup> nacidos vivos y afecta por igual a ambos sexos. Suele manifestarse en la infancia, aunque los signos pueden estar presentes desde el nacimiento, y se manifiesta por cambios en la coloración de la piel (máculas de color café con leche), pecas intertriginosas que aparecen a partir de los 5 años y, posteriormente, formación de múltiples neurofibromas cutáneos y subcutáneos que, con el transcurso de los años, se incrementan en número y tamaño. Los neurofibromas que crecen a lo largo del nervio pueden causar deformaciones, dolor o trastornos funcionales, y pueden malignizarse. Las manifestaciones oculares son los gliomas de la vía óptica y los hamartomas del iris (nódulos de Lisch). Puede presentarse osteopenia, osteoporosis, sobrecrecimiento óseo, macrocefalia, escoliosis, displasia esquelética y pseudoartrosis; también puede aparecer hipertensión arterial, alteraciones vasculares, tumores intracraneales, tumores malignos de las vainas de los nervios periféricos y, ocasionalmente, convulsiones e hidrocefalia; son frecuentes los déficits cognitivos y las dificultades del aprendizaje.

El diagnóstico se efectúa con la presencia de dos o más de los siguientes signos:<sup>9</sup> más de seis máculas de color café con leche de 5 mm en los pacientes prepúberes, y mayores de 15 mm en los pospúberes; dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme; glioma del nervio óptico; signo de Crowe: efélides axilares o inguinales; dos o más nódulos de Lisch (hamartomas del iris); displasias óseas específicas (displasia del esfenoides, displasia o adelgazamiento cortical de huesos largos con o sin pseudoartrosis), y antecedentes de neurofibromatosis tipo 1 en padres o hermanos.

Si bien la presentación de complicaciones es directamente proporcional al incremento de la edad,<sup>10</sup> el pronóstico de la enfermedad generalmente es bueno, aunque acompañado de una morbilidad significativa; los tumores malignos de las vainas de los nervios periféricos por lo general tienen un pronóstico desfavorable. Las principales causas de mortali-

dad temprana son las neoplasias y la enfermedad vascular.

La microdelección 17q11 se caracteriza por dismorfismo facial, retraso en el desarrollo, elevado número de neurofibromas, discapacidad intelectual y mayor riesgo de neoplasias.

La neurofibromatosis tipo 2 es un síndrome de predisposición a tumores de transmisión dominante, causado por mutaciones en el gen *NF2* del cromosoma 22. Tiene una prevalencia de aproximadamente 1/60 000, y se caracteriza por la aparición de múltiples schwannomas y meningiomas que afectan ambos nervios vestibulares, lo que provoca sordera como primer síntoma; también pueden causar mareos o trastornos del equilibrio. Otros schwannomas principales afectan otros nervios craneales, espinales y periféricos; los meningiomas pueden ser intracraneales o intraespinales. Aproximadamente el 70% de estos pacientes tienen tumores de la piel. El diagnóstico se basa en estudios clínicos y por neuroimágenes; existen, además, pruebas genéticas.

El pronóstico de esta enfermedad es malo, el tratamiento es la cirugía y, ocasionalmente, la irradiación.

La neurofibromatosis tipo 3 es la forma menos común, es clínica y genéticamente distinta de los tipos 1 y 2, y se caracteriza por la presencia de múltiples schwannomas, sin afección de los nervios vestibulares. Se diagnostica generalmente en la edad adulta, afecta a menos de 1 cada 40 000 personas y se caracteriza por dolor crónico, disestesias y parestesias. Suele localizarse en la columna vertebral, los nervios periféricos y el cráneo.

La neurofibromatosis tipo 6 es una enfermedad cutánea extremadamente rara, caracterizada por la presencia de máculas de color café con leche sin otras manifestaciones de neurofibromatosis o de otra enfermedad sistémica. El tamaño de las máculas puede variar desde unos pocos milímetros hasta más de 10 cm. Su etiología es desconocida, aunque algunas formas se han asociado con mutaciones del gen *NF1* (17q11.2); la transmisión es autosómica dominante y su diagnóstico se basa en la presencia de más de cinco máculas, que son benignas, no necesitan tratamiento médico y algunas pueden desaparecer con la edad.

Las complicaciones que pueden presentar los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 son muy variadas y afectan distintos órganos de la economía, como la piel, el tejido óseo y las articulaciones; también puede manifestarse hipertensión arterial, hidrocefalia y trastornos cognitivos, entre otras. Las alteraciones vasculares son una complicación rara de esta enfermedad y suelen ser asintomáticas; pueden afectar los vasos que van desde la aorta proximal hasta las arteriolas pequeñas, incluyendo estenosis arteriales, aneurismas y malformaciones arteriovenosas.<sup>11</sup>

Entre las alteraciones vasculares descritas como complicación de la enfermedad de Von Recklinghausen se citan aneurismas y pseudoaneurismas de la arteria intercostal;<sup>12-14</sup> presentan como manifestación hemotórax, aneurisma de la arteria vertebral (la que, en un caso descrito por Uneda, presentó luego de su ruptura una fístula arteriovenosa),<sup>15</sup> mientras que en otros casos se manifiesta por hemotórax,<sup>16,17</sup> aneurismas de la carótida interna<sup>18</sup> o pseudoaneurisma de las ramas de la arteria subclavia.<sup>11</sup>

En lo que respecta al tratamiento, en la actualidad se utiliza la quimioterapia; sin embargo, se están desarrollando tratamientos específicos basados en estudios genómicos, con la finalidad de reemplazar o restaurar la función de la neurofibromina defectuosa.

## Bibliografía

1. Huson SM. Neurofibromatosis: historical perspective, classification and diagnostic criteria. The neurofibromatoses: A pathogenic and clinical overview. Edited by SM Huson, RAC Hughes; Chapman & Hall Medical; 1994. Pp. 1-22.
2. Valero MC, Martín Y, Hernández-Imaz E, Hernández A, Meleán G, Valero A, et al. A highly sensitive genetic protocol to detect NF1 mutations. *J Mol Diagn* 13(2):113-122, 2011.
3. Rasmussen SA, Friedman JM. NF1 gene and neurofibromatosis 1. *Am J Epidemiol* 151:33-40, 2000.
4. Cawthon R, Weiss R, Xu G, Viskochil D, Culver M, Stevens J, et al. Major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure and point mutations. *Cell* 62:193-201, 1990.
5. Wallace M, Marchuk D, Andersen L, Letcher R, Odeh H, Saulino A, et al. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science* 249:181-186, 1990.
6. Castle B, Baser ME, Huson SM, Cooper DN, Upadhyaya M. Evaluation of genotype-phenotype correlations in neurofibromatosis type 1. *J Med Genet* 40:e109, 2003.
7. Pasmant E, Sabbagh A, Spurlock G, Laurendeau I, Grillo E, Hamel M, et al. NF1 microdeletions in neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *Hum Mutat* 31:E1506-1518, 2010.
8. Jouhilahti EM, Peltonen S, Heape AM, Peltonen J. The pathobiology of neurofibromatosis 1. *Am J Pathol* 178 (5):1932-1939, 2011.
9. NIH Consensus Development Conference. Neurofibromatosis Conference Statement. *Arch Neurol* 45:475-578, 1988.
10. Jett K, Friedman JM. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. *Genet Med* 12:1-11, 2010.
11. Negreira KE, Lichtenberger JP, Allais B, Alhaddad A, Bernetich M, Jain V. Subclavian artery branch pseudoaneurysm rupture with massive hemothorax in a patient with neurofibromatosis type 1. *Chest* 157(4):103-105, 2020.
12. Chang WC, Hsu HH, Chang H, Chen CY. Spontaneous hemothorax caused by a ruptured intercostals artery aneurysm in von Recklinghausen's neurofibromatosis. *J Formos Med Assoc* 104:286-289, 2005.
13. Miura T, Kawano Y, Chujo M, Miyawaki M, Mori H, Kawahara K. Spontaneous hemothorax in patients with von Recklinghausen's disease. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 53(12):649-652, 2005.
14. Imamura F, Mase K, Marumori T, Kamiga M. Hemothorax associated with von Recklinghausen's disease; report of a case. *Kyobu Geka* 60(7):599-601, 2007.
15. Uneda A, Suzuki K, Okubo S, Hirashita K, Yunoki M, Yoshino K. Neurofibromatosis type 1 – Associated extracranial vertebral artery aneurysm complicated by vertebral arteriovenous fistula after rupture: case report and literature review. *World Neurosurg* 96:13-18, 2016.
16. Han KS, Lee KM, Kim BJ, Kwun BD, Choi SK, Lee SH. Life-threatening hemothorax caused by spontaneous extracranial vertebral aneurysm rupture in neurofibromatosis type 1. *World Neurosurg* 130:157-159, 2019.
17. Bidad R, Hall C, Blohm E. Fatal tension cases. *Emerg Med* 18:3(4):364-368, 2019.
18. Onkendi E, Moghaddam MB, Oderich GS. Internal carotid artery aneurysms in a patient with neurofibromatosis type 1. *Vasc Endovascular Surg* 44(6):511-514, 2010.