

Caso clínico

Cavernomas cerebrales en la infancia. Aspectos clínicos y radiológicos

R. PALENCIA

Prof. Titular de Pediatría. Neuropediatra. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Hospital Universitario. Valladolid

RESUMEN

Objetivo: Contribuir al conocimiento de una patología vascular –cavernomas cerebrales– en la infancia.

Pacientes y métodos: Se realiza un estudio clínico y radiológico de cuatro pacientes diagnosticados de cavernomas cerebrales, analizando sus manifestaciones y los hallazgos en la RM.

Resultados: No existe predominio en ningún sexo. La localización más frecuente es supratentorial y predominan las lesiones únicas. La semiología clínica es muy variable y la cefalea fue la manifestación clínica más habitual en nuestros pacientes. El tratamiento fue conservador en todos los casos.

Conclusiones: Los cavernomas cerebrales constituyen una malformación vascular rara pero no excepcional en la infancia que pueden manifestarse con una clínica muy diversa. La RM es el mejor procedimiento para su diagnóstico.

Palabras clave: Cavernomas; Malformaciones vasculares; Cefalea; Epilepsia.

ABSTRACT

Objective: To contribute to the understanding of a vascular condition, such as cerebral cavernomas, in childhood.

Patients and methods: A clinical and radiological review of four patients diagnosed with cerebral cavernomas is carried out, examining their manifestations and MRI findings.

Results: There is no predominance of either sex. The malformation was most commonly located at the supratentorial level and single lesions predominated. Clinical semiology varied greatly and headache was the most frequent clinical manifestation in our patients. All patients were treated with conservative therapy.

Conclusions: Cerebral cavernomas constitute a rare, but not exceptional, vascular malformation in childhood, which can present with a very variable clinical expression. The best diagnostic procedure for this condition is MRI.

Key words: Cavernomas; Vascular malformations; Headache; Epilepsy.

INTRODUCCIÓN

Las malformaciones de los vasos intracraneales son trastornos congénitos relacionados con alteraciones del desarrollo de la red vascular. Según las características histológicas se distinguen⁽¹⁾ cuatro entidades: malformaciones arteriovenosas, telangiectasias capilares, malformaciones venosas y angiomas cavernosos.

Los angiomas cavernosos son acúmulos de vasos sanguíneos anómalos que se localizan en el cerebro, médula

Correspondencia: R. Palencia. Colón, 8 - 4ªA. 47005 Valladolid.

Correo electrónico: palenciar@usuarios.retecal.es

Recibido: Octubre 2003. *Aceptado:* Diciembre 2003

TABLA I. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Caso	AF	Sexo	Edad	Clínica	Exploración	Localización nº lesiones	Tratamiento
1	(-)	M	9 1/2 a	Cefalea brusca, coma	Déficit focal	Supratentorial único	Conservador
2	(-)	M	12 a	Cefalea crónica	No focalidad	Infratentorial único	Conservador
3	(-)	H	5 a	Retraso mental	No focalidad	Supratentorial único	Conservador
4	(-)	H	7 a	Cefalea-convulsiones	No focalidad	Supratentorial múltiple	Conservador

AF: antecedentes familiares; M: mujer; H: hombre; (-): negativos.

espinal y, más rara vez, en otros lugares del cuerpo y están constituidos por dilataciones multilobuladas de los vasos sanguíneos. Se denominan de varias maneras: angiomas cavernosos, hemangiomas cavernosos, malformación cavernosa cerebral y cavernoma. Su incidencia real no se conoce y sólo existen datos aproximados de lo que acontece en la población general a través de los estudios de autopsias y de la resonancia magnética (RM)⁽²⁾; se estima que se presentan en el 0,5-1% de la población general⁽³⁻⁸⁾.

El paciente puede presentar un cavernoma único o más de una lesión y, en estos casos se habla de cavernomas múltiples, los cuales suelen presentarse con carácter familiar⁽⁹⁻¹¹⁾ aunque también se evidencian en el 15-25% de los casos esporádicos. En las formas familiares se han descrito hasta ahora –como se comenta más adelante– tres genes implicados⁽¹²⁾ (Craig y cols., 1998), mientras que los casos de cavernomas únicos no suelen tener implicación genética.

A lo largo de la vida los cavernomas pueden crecer en número y tamaño y, con frecuencia, se hacen sintomáticos en pacientes de edades entre 20-40 años –en estos casos se manifiestan por convulsiones, hemorragia cerebral aguda o cefalea– pero también se han descrito casos en la infancia^(1,13,14).

Aportamos cuatro pacientes diagnosticados de cavernomas cerebrales con la intención de difundir el conocimiento de esta patología que, si bien rara, no es excepcional en la población pediátrica.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudian cuatro pacientes diagnosticados en nuestra consulta, tras las pruebas radiológicas correspondientes, como portadores de cavernomas. Acudieron a la consulta

por manifestaciones clínicas diversas entre las que destacaba la cefalea –presente en tres pacientes– y las crisis convulsivas –en dos de ellos–; en uno el hallazgo fue casual tras la realización de una RM en el curso de los estudios para aclarar el origen del retraso mental que presentaba. Sus principales características se detallan en la tabla I. En la figura 1 (a,b,c,d) se recogen diversos aspectos de la apariencia de los cavernomas en la RM y la figura 2 muestra un cavernoma con imagen de sangrado a su alrededor.

DISCUSIÓN

Los cavernomas pueden evidenciarse como lesiones únicas o múltiples. El cavernoma solitario no tiene un origen claro y el riesgo de que el hijo de un paciente tenga un cavernoma es similar al de la población general (0,5%). Los cavernomas múltiples pueden presentarse con carácter familiar o ser esporádicos; las formas familiares se transmiten con herencia autosómica dominante y, por ello, los hijos tienen un riesgo del 50% de presentar la enfermedad. Las formas familiares –de las que se han aportado varias en nuestro país–⁽¹⁵⁾ deben sospecharse cuando existen múltiples cavernomas, la historia familiar sugiere una herencia autosómica dominante o se aprecian las imágenes típicas en la RM en varios miembros de la familia^(11,16). Hasta la actualidad se han descrito tres genes responsables de las formas familiares de la enfermedad. El gen CCM1 en 7q21-22⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ origina la mayoría de los casos de cavernomas familiares múltiples en familias hispanas; este gen es responsable de la síntesis de la proteína KRIT 1 cuya función no es bien conocida^(20,21). Los otros dos genes relacionados con los cavernomas familiares son el CCM2 que asienta en 7p13-15 y el CCM3 ubicado en 3q25.2-27⁽¹²⁾. Recientes investigaciones⁽²²⁾ no han

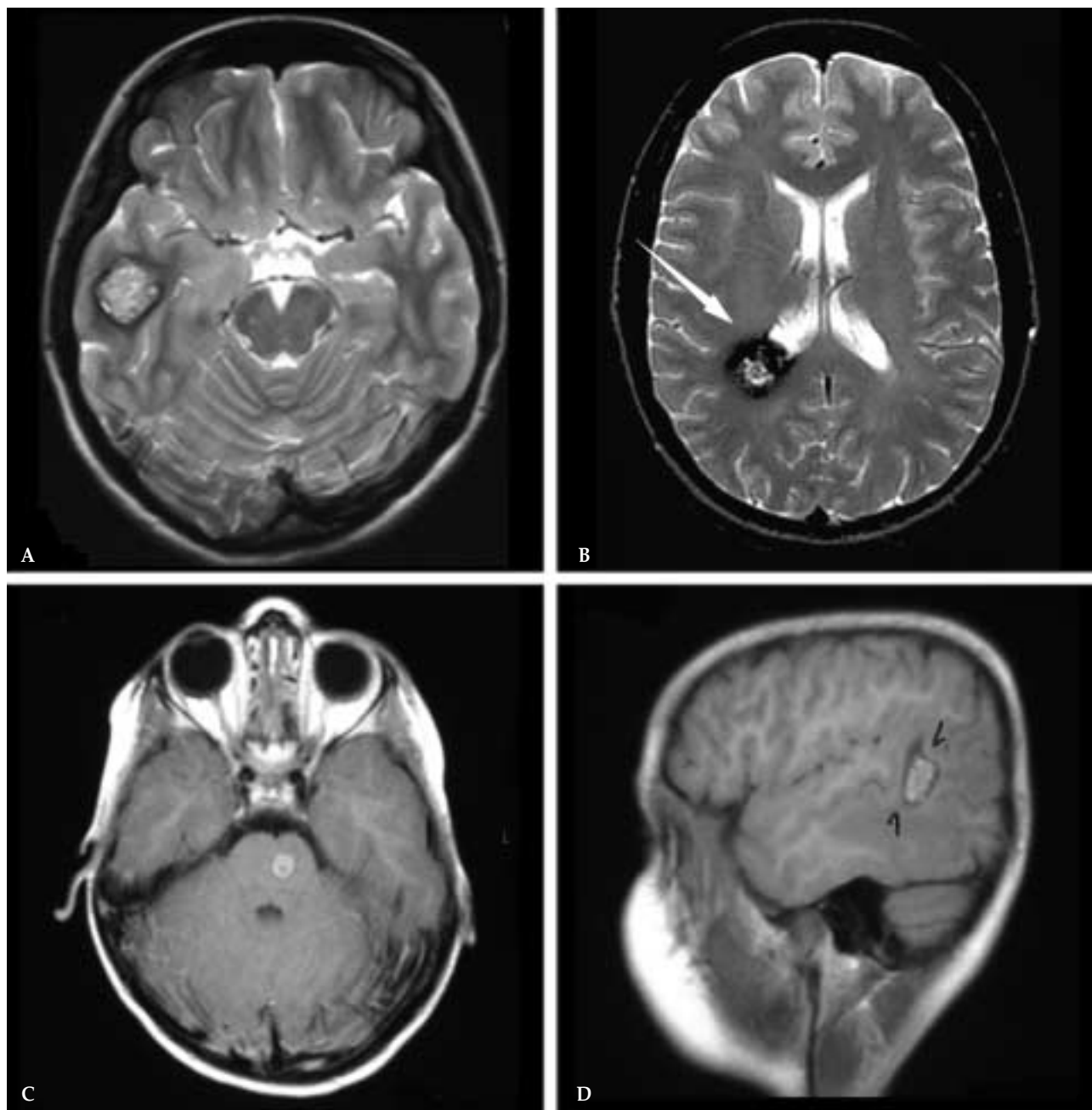


Figura 1. Aspectos de la apariencia de cavernomas en la RM.

demostrado –en los casos esporádicos– la mutación en el gen KRIT 1 en 7q21, que, como se acaba de señalar, es responsable de la mayoría de los casos de cavernomas familiares. En algunas familias se ha descrito el fenómeno de anticipación genética⁽²³⁾.

Nuestros pacientes pueden considerarse como esporádicos ya que en la historia familiar no se recoge la existencia de otros casos, si bien no se han realizado estudios radiológicos en los familiares directos –todos ellos asintomáticos– que permitan asegurar este supuesto.

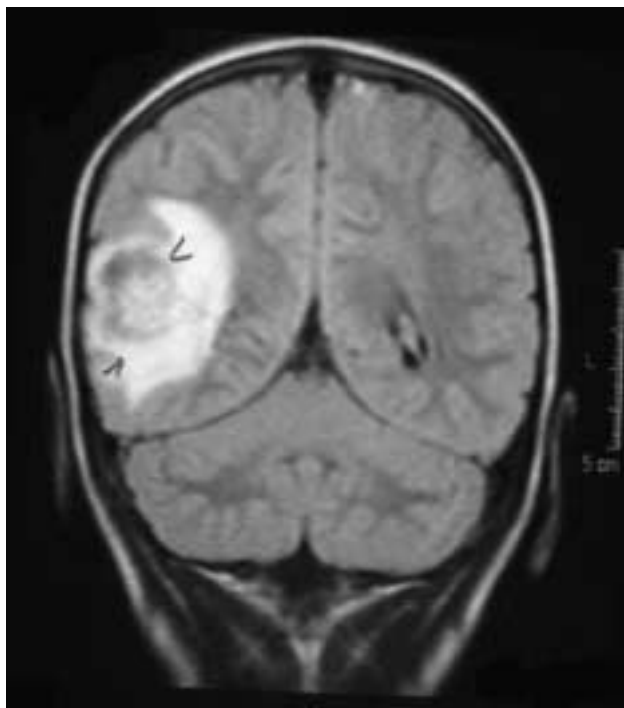


Figura 2. Cavernoma con imagen de sangrado.

Los cavernomas pueden ser asintomáticos y constituir un hallazgo casual⁽²⁴⁾ en el curso de una exploración con RM, si bien el 50-70% llegan a dar manifestaciones que suelen evidenciarse en la edad adulta –en tercera o cuarta década– aunque también pueden hacerlo en la infancia. La expresión clínica es muy variada ya que pueden originar convulsiones (30-40%) –habitualmente de tipo parcial– que suelen constituir la manifestación inicial, así como cefalea y un déficit neurológico focal (debilidad de los miembros, problemas visuales, trastornos de la memoria o de la atención); en ocasiones su comienzo es subagudo lo que puede hacer pensar en proceso expansivo. Un 10-25% se presentan con una hemorragia intracraneal y el riesgo de hemorragia en el curso evolutivo se estima en 0,2-2% por paciente y año.

Nuestros casos, pese a lo limitado del número, son una muestra de la diversidad de la expresión clínica de esta entidad, ya que junto a un paciente asintomático –consultaba por retraso mental por lo que el hallazgo del cavernoma puede considerarse casual–, otro debutó con cefalea brusca y coma en relación con una hemorragia cerebral, un tercero tenía cefalea crónica ¿en relación con el cavernoma? y el cuarto asociaba a la cefalea crisis convulsivas.

Los cavernomas suelen diagnosticarse cuando se hacen sintomáticos. La RM es el mejor procedimiento diagnóstico con lo que su presencia en la práctica clínica ha dejado de ser excepcional⁽¹⁴⁾, sobre todo en secuencias sensibles a la hemosiderina⁽²⁵⁻²⁷⁾ –que aparece como un reborde hipointenso que rodea la lesión y que se resalta en los estudios en T2–. En la actualidad la RM es la prueba diagnóstica de elección por su elevada sensibilidad y en ella se evidencia una lesión bien definida, generalmente redondeada que puede mostrar un núcleo reticulado de señal mixta por la presencia de pequeñas áreas de hemorragias antiguas o recientes a su alrededor (imagen en “palomitas de maíz”)⁽¹⁾. Por el contrario, los cavernomas no suelen ser visibles en la angiografía –si lo son, los hallazgos no son específicos–⁽²⁸⁾ y sólo de manera inconstante se aprecian en la tomografía axial computarizada (TC).

Estas lesiones pueden asentar en cualquier localización pero predominan en la región supratentorial, en especial en el lóbulo parietal, mientras que son más raros en lóbulos frontales; en nuestra serie se confirma este hecho ya que 3 de los 4 (75%) eran supratentoriales.

Las posibles actitudes ante un cavernoma incluyen la observación periódica, radiocirugía estereotáxica y la cirugía.

La observación puede estar indicada si la lesión se descubre casualmente y no origina manifestaciones. Lamentablemente no puede preverse como evolucionará una malformación cavernosa en un paciente concreto. En algunos originará hemorragias repetidas con empeoramiento de las manifestaciones clínicas, en tanto que en otros permanecerán inactivos y no originarán manifestaciones durante años. La frecuencia del sangrado puede depender de si la malformación había tenido hemorragias previas o se había evidenciado con manifestaciones clínicas. Si el paciente ha tenido varios episodios de sangrado en poco tiempo y los síntomas empeoran, se recomienda la inmediata reevaluación y tratamiento.

La radiocirugía estereotáxica es otra opción que en el pasado se utilizaba casi exclusivamente para lesiones que originaban hemorragias repetidas localizadas en áreas no accesibles a la cirugía. Con frecuencia es difícil determinar si la radiocirugía ha sido efectiva, a menos que la lesión no vuelva a sangrar otra vez; en algunos casos disminuye el riesgo de hemorragia pero nunca elimina por completo la malformación.

La cirugía es la opción terapéutica más habitual cuando se requiere un tratamiento. El riesgo de la intervención depende del tamaño y de la localización del cavernoma, así como del estado general del paciente.

En los cavernomas que se manifiestan por epilepsia la cirugía puede eliminar las crisis hasta en el 50% de los casos y reducir la frecuencia en otros pacientes. Si la resección es completa, lo que no siempre es posible, la cirugía previene el resangrado. En series de pacientes manejados en tratamiento médico (observación) o quirúrgico, se ha visto que la evolución de estos últimos es mejor^(2,29). Por otra parte, en lesiones que están localizadas en zonas poco accesibles a la cirugía, el riesgo de la intervención debe ser considerado alto, teniendo en cuenta que la historia natural es relativamente benigna. No se ha comprobado que en las lesiones asintomáticas sea mejor la extirpación que la observación.

Así pues la cirugía tiene una clara indicación en los casos de hemorragia significativa y en la epilepsia médicamente intratable, sobre todo en lesiones accesibles, mientras que las lesiones asintomáticas sólo deben observarse.

Todos nuestros pacientes fueron sometidos a observación sin ninguna medida terapéutica intervencionista; durante el tiempo de control (entre 1-4 años) no se produjeron episodios de sangrado en ninguno de ellos.

Antes de tomar una decisión sobre su tratamiento hay que valorar el riesgo de hemorragia, la edad del paciente, presencia de hemorragias previas, así como las manifestaciones clínicas. El sangrado de un cavernoma puede originar importantes déficit neurológicos pero la mayoría se recuperan con el tiempo (en un 1% quedan secuelas severas, en especial en los casos con hemorragias reiteradas) y la hemorragia rara vez es fatal, en contraste con las malformaciones arteriovenosas y los aneurismas.

BIBLIOGRAFÍA

- García Morales I, Gómez Escalonilla C, Galán L, Rodríguez R, Simón de las Heras R, Mateos Beato F. Cavernomas cerebrales en la infancia: presentación clínica y diagnóstico. *Rev Neurol* 2002; **34**: 339-42.
- Robinson TR, Awad I, Little A. Natural history of the cavernous angioma. *J Neurosurg* 1991; **75**: 709-14.
- Russel DS, Rubinstein LJ. Pathology of the nervous system. London: Edward Arnold; 1989. p. 237-40.
- Otten P, Pizzolato GP, Rilliet B, Berney J. 131 cases of cavernous angioma (cavernomas) of the CNS discovered by retrospective analysis of 24.535 autopsies. *Neurochirurgie* 1989; **35**: 128-31.
- Zabramski JM, Wascher TM, Spetzler RF, Johnson B, Golfinos J, Drayer BP, et al. The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study. *J Neurosurg* 1994; **80**: 422-32.
- Moriarity JL, Wetzel M, Clatterbuck RE, Javedan S, Sheppard JM, Hoeig-Rigamonti K, et al. The natural history of cavernous malformations: a prospective study of 68 patients. *J Neurosurg* 1999; **44**: 1168-71.
- Hsu F, Rigamonti D, Huhn S. Epidemiology of cavernous malformations. In: Awad I, Barrow D, eds. Cavernous malformations. Park Ridge, Ill. American Association of Neurological Surgeons, 1993. p. 13-23.
- Rigamonti D, Hadley MN, Drayer BP, Johnson PC, Hoenig-Rigamonti K, Knight JT, et al. Cerebral cavernous malformations: incidence and familial occurrence. *N Engl J Med* 1988; **319**: 343-7.
- Kattapong VJ, Hart BL, Davis LE. Familial cerebral cavernous angiomas: clinical and radiological studies. *Neurology* 1995; **45**: 492-7.
- Gil-Nagel A, Wilcox KJ, Stewart JM, Anderson VE, Leppik IE. Familial cerebral cavernous angioma: clinical analysis of a family and phenotypic classification. *Epilepsy Res* 1995; **21**: 27-36.
- Labauge P, Laberge S, Brunereau L, Levy C, Tournier-Lasserre E. Hereditary cerebral cavernous angiomas: clinical and genetic features in 57 French families. *Lancet* 1998; **352**: 1892-7.
- Craig HD, Gunel M, Cepeda O, Jonson EW, Ptacek L, Steinberg GK, et al. Multilocus linkage identifies two new loci for a Mendelian form of stroke, cerebral cavernous malformation, at 7p15-13 and 3q25.2-27. *Hum Molec Genet* 1998; **7**: 1851-8.
- Di Rocco F, Iannelli A, Tamburrini G. Surgical Management of paediatric cerebral cavernomas. *J Neurosurg Sci* 1997; **41**: 343-6.
- Scott RM, Barnes P, Kupsky W, Lester S, Adelman LS. Cavernous angiomas of central nervous system in children. *J Neurosurg* 1992; **76**: 38-46.
- García Moreno JM, Gamero MA, Lucas M, García Bravo B, Rodríguez I, Izquierdo G. Cavernomatosis cerebral familiar asociada a angiomas cutáneos. *Rev Neurol* 1998; **27**: 484-90.
- Labauge P, Brunereau L, Laberge S, Houtteville JP. Prospective follow-up of 33 asymptomatic patients with familial cerebral cavernous malformations. *Neurology* 2001; **57**: 1825-8.
- Gunel M, Awad IA, Anson J, Lifton RP. Mapping a gene causing cerebral cavernous malformation to 7q11.2-q21. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; **92**: 6620-4.
- Dubovsky J, Zabramski JM, Kurth J, Spetzler RF, Rich SS, Orr HT, et al. A gene responsible for cavernous malformations of the brain maps to chromosome 7q. *Hum Mol Genet* 1995; **4**: 453-8.

19. Johnson EW, Iyer LM, Rich SS, Orr HT, Gil-Nagel A, Kurth JH, et al. Refined localization of the cerebral cavernous malformation gene (CCM1) to a 4-cM interval of chromosome 7q contained in a well-defined YAC contig. *Genome Res* 1995; **5**: 368-80.
20. Zhang J, Clatterbuck RE, Rigamonti D, Dietz HC. Cloning of the murine KRIT 1 C DNA reveals novel mammalian 5' coding exons. *Genomics* 2000; **70**: 392-5.
21. Laberge S, Jung HH, Labauge P, Houtteville JP, Lescoat C, Cecilillon M, et al. Truncating mutations in CCM1, encoding Krit 1, cause hereditary cavernous angiomas. *Nat Genet* 1999; **23**: 189-93.
22. Reich P, Winkler J, Straube A, Steiger HJ, Peraud A. Molecular genetic investigations in the CCM1 gene in sporadic cerebral cavernomas. *Neurology* 2003; **60**: 1135-8.
23. Siegel AM, Andermann E, Badhwar A, Rouleau GA, Wolford GL, Andermann F, et al. Anticipation in familial cavernous angioma: a study of 52 families from International Familial Cavernous Angioma Study (IFGAS). *Lancet* 1998; **352**: 1676-7.
24. Farmer JP, Cosgrove GR, Villemure JG, Meagher-Villemure K, Tampieri D, Melanson D. Intracerebral cavernous angiomas. *Neurology* 1988; **38**: 1699-704.
25. Horowitz M, Kondziolka D. Multiple familial cavernous malformations evaluated over three generations with MR. *A J Neuroradiol* 1995; **16**: 1353-5.
26. Kondziolka D, Lunsford LD, Kestle JR. The natural history of cavernous malformations. *J Neurosurg* 1995; **83**: 820-4.
27. Labauge P, Brunerau L, Levy C, Laberge S, Houtteville JP. The natural history of familial cerebral cavernomas: a retrospective MRI study of 40 patients. *J Neuroradiol* 2000; **42**: 327-32.
28. Porter PJ, Willinsky RA, Harper W, Wallace MC. Cerebral cavernous malformations: natural history and prognosis after clinical deterioration with or without hemorrhage. *J Neurosurg* 1997; **87**: 190-7.
29. Curling O, Kelly DL, Elster AD, Craven TE. An analysis of the natural history of cavernous angiomas. *J Neurosurg* 1991; **75**: 702-8.