

# Hipertensión arterial secundaria a anomalías vasculares en neurofibromatosis tipo 1

## Arterial hypertension secondary to vascular anomalies in neurofibromatosis type 1

MARINA VACCARI<sup>a</sup>, LAURA MALDONADO<sup>b</sup>, ROSA SIMSOLO<sup>a</sup>, GUILLERMO EISELE<sup>c</sup>, EDUARDO GALLI<sup>c</sup>, MARISA MOFFA<sup>d</sup>, MARIA FERNANDA MATEOS<sup>e</sup>, ISABEL TORRES<sup>f</sup>, ALBERTO QUILINDRO<sup>f</sup>, HYON JU CHOE<sup>f</sup>, MIRIAM ROMO<sup>g</sup>

### RESUMEN

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante. Estos pacientes presentan con mayor frecuencia hipertensión arterial (HTA) que la población general, y aunque ésta puede ser primaria deben investigarse causas secundarias tales como anomalías vasculares o feocromocitoma.

La vasculopatía puede afectar hasta el 6% de los pacientes e incluye: estenosis de arterias renales, síndrome de aorta media y estenosis de las arterias mesentéricas. Se presentan dos casos clínicos de niños con diagnóstico de NF1, HTA severa y anomalías vasculares.

El registro sistemático de la presión arterial en este grupo de pacientes permitirá el diagnóstico e intervención precoz.

**Palabras clave:** hipertensión arterial, neurofibromatosis, vasculopatía, estenosis de arteria renal, síndrome de aorta media.

### ABSTRACT

Neurofibromatosis type 1 is an autosomal dominant hereditary disease. In this patients arterial hypertension is more frequent than in the general population, and although it may be primary, secondary causes such as vascular anomalies or pheochromocytoma should be investigated. Vasculopathy has a frequency of up to 6% and includes: renal artery stenosis, middle aortic syndrome, and mesenteric artery stenosis.

We present two clinical cases of children diagnosed with neurofibromatosis type 1, severe arterial hypertension and vascular anomalies. The systematic recording of blood pressure in this group of patients will allow early diagnosis and intervention.

**Keywords:** hypertension, neurofibromatosis, vasculopathy, renal artery stenosis, middle aortic syndrome.

### INTRODUCCIÓN

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante. Tiene una frecuencia de 1/3 000 recién nacidos vivos.<sup>1,2</sup> Se debe a una alteración genética en el brazo largo del cromosoma 17 posición q11.2 que codifica para una proteína llamada Neurofibromina, que actúa en la supresión tumoral. La mutación conlleva un aumento en el riesgo de desarrollar tumores.<sup>1</sup>

El diagnóstico de la NF1 es clínico. Los criterios diagnósticos son máculas café con leche (6 o más manchas mayores de 5 mm en pacientes prepúbereales y mayores de 15 mm en pacientes postpúbereales), pseudoefélides en axilas e ingle, desarrollo de neurofibromas, nódulos de Lisch, gliomas del sistema nervioso central, displasia ósea tibial y esfenoidea y el antecedente de NF1 en padres o hermanos. El diagnóstico de NF1 se realiza si 2 o más de estos criterios son encontrados en un individuo.<sup>2-5</sup>

a. Médica pediatra especialista en hipertensión arterial. Consultorio de Hipertensión Arterial, HNRG.

b. Médica pediatra nefróloga infantil, especialista en hipertensión arterial. Consultorio de Hipertensión Arterial, HNRG.

c. Médico radiólogo intervencionista. División diagnóstico por imágenes, HNRG.

d. Médica pediatra especialista en medicina nuclear. Sección de Medicina Nuclear, HNRG.

e. Médica pediatra especialista en diagnóstico por imágenes. División diagnóstico por imágenes, HNRG.

f. Especialista en cardiología infantil, División Cardiología, HNRG.

g. Médica cardióloga infantil, especialista en hipertensión arterial, Consultorio de Hipertensión Arterial, HNRG

**Correspondencia:** hipertensionarterial231@gmail.com

**Conflicto de interés:** ninguno que declarar.

**Fuente de financiación:** no se cuenta con financiación alguna para el presente trabajo.

Un grupo de pacientes presenta vasculopatía progresiva expresada como síndrome de aorta media o estenosis de la arteria renal y vasos mesentéricos.<sup>6,7</sup>

Se presentan dos casos de pacientes con NF1 y vasculopatía asociada a HTA.

## DESCRIPCIÓN DE CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Niño de 9 años procedente de zona rural sin controles de salud periódicos, con diagnóstico reciente de NF1 por máculas café con leche inguinales y nódulos de Lisch, sin antecedentes familiares de esta patología, que debuta con hipertensión endocraneana por tumor cerebral y registros de HTA.

Se coloca válvula de derivación ventriculoperitoneal en provincia de origen y ante la persistencia de hipertensión endocraneana se deriva a Neurocirugía del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (HNRG) donde se decide la resección tumoral. Posteriormente a la exéresis parcial del tumor, un astrocitoma de bajo grado, ante la persistencia de valores de HTA sistodiastólica se inician los estudios correspondientes.

El laboratorio muestra función renal y electrolitos normales. Sin albuminuria.

Se realiza una ecografía renal que describe un riñón derecho (RD) de menor tamaño respecto al contralateral (RD: 83 mm de longitud; riñón izquierdo (RI): 95mm). La ecografía Doppler vascular renal evidencia en el tercio medio de la arteria renal derecha un aumento de la velocidad del flujo con disminución distal de la velocidad y onda es-

pectral patológica de tipo *parvus tardus*, hallazgos compatibles con estenosis de la arteria renal derecha. Se observa una arteria renal izquierda con índice de resistencia (IR) conservado y velocidad de flujo fisiológica. (Imagen 1).

Se decide indicar enalapril 10 mg logrando normalizar la presión arterial a las 48 h de iniciado el tratamiento. Se realiza Centellograma renal con DMSA bajo enalapril que muestra asimetría en la captación del radiotrazador (RD: 30 %, RI: 70 %). (Imagen 2).

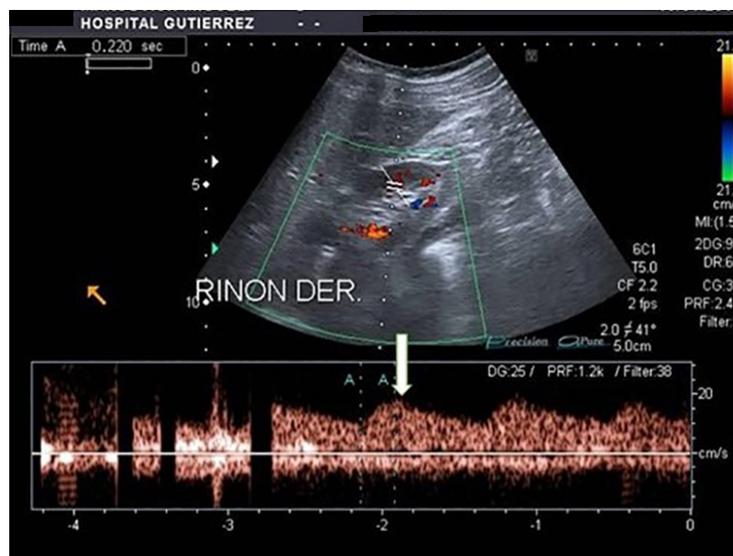
Se completa el estudio con angioresonancia con gadolinio que muestra la arteria renal derecha de aspecto filiforme en toda su extensión, hasta el sector de pre bifurcación, retardo en la fase corticomedular y nefrográfica del riñón derecho respecto a su homólogo contralateral.

La arteriografía renal evidencia ostium estrecho y disminución del calibre de la arteria renal derecha, con estenosis del 30 %, que se trata con angioplastia e implante de stent. Al finalizar el procedimiento, se constata flujo normal en arteria renal y sus ramas. (Imagen 3).

Dentro de las 24 h del procedimiento el paciente comienza con dolor abdominal, vómitos e HTA severa. Se realiza ecografía Doppler renal que muestra flujo filiforme en la arteria renal derecha, compatible con obstrucción del flujo arterial.

Un nuevo cateterismo de la arteria renal derecha permite visualizar un trombo intraarterial que se aspira, logrando recuperar el flujo en la arteria renal derecha y sus ramas (Imagen 4). Se decide indicar anticoagulación durante 6 meses con

Imagen 1. Ecografía Doppler color de la arteria renal derecha, con flujo de características *parvus y tardus*. (Flecha).



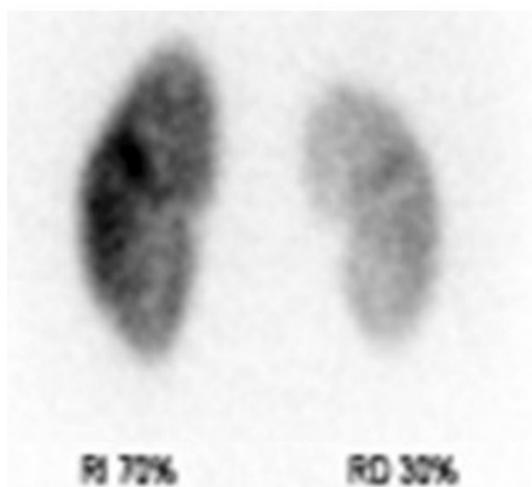
heparina de bajo peso molecular y luego mantener antiagregación con ácido acetilsalicílico.

El paciente permanece normotenso medicado con enalapril 10 mg/día a 1 año de seguimiento.

## Caso 2

Paciente de 11 años con diagnóstico de NF1 derivado al Consultorio de Hipertensión Arterial por registros altos de presión arterial. El paciente tiene antecedentes familiares positivos para NF1 (dos hermanas, madre y abuela materna) y el diagnóstico se había realizado previamente por la presencia de múltiples manchas café con leche diseminadas en abdomen y espalda (más de 6), pseudoefélides axilares, nódulos de Lisch y el antecedente familiar.

**Imagen 2.** Centellograma renal con DMSA que muestra asimetría en la captación del trazador.



**Imagen 3.** Arteriografía de arteria renal derecha, con estenosis de la arteria renal derecha proximal. (Flecha).



Al examen físico presenta como datos positivos HTA en 4 miembros y soplo abdominal supraumbilical. Cabe reforzar que los pulsos son simétricos e iguales en los 4 miembros y no presenta soplos en tórax.

El monitoreo ambulatorio de presión arterial de 24 h diagnóstica HTA sistodiastólica diurna y nocturna con ritmo circadiano conservado.

Se completan estudios en busca de causas secundarias de HTA. La función renal, electrolitos, albuminuria, actividad de renina plasmática y dosaje de catecolaminas urinarias son normales.

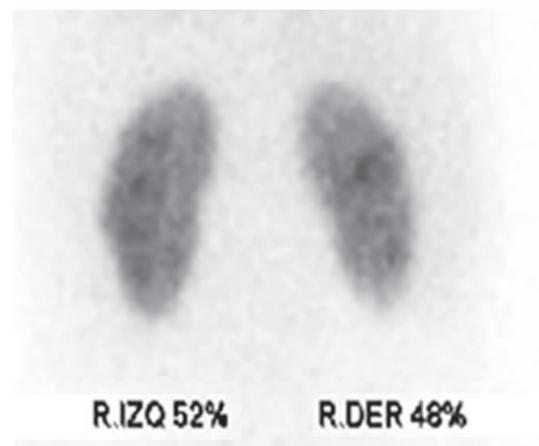
La ecografía abdominal muestra riñones de tamaño normal, sin lesiones suprarrenales o masas abdominales y el centellograma con DMSA (sin captopril) es normal sin alteraciones en la distribución del trazador (relación RD 48 % y RI 52 %). (Imagen 5).

En el ecocardiograma se observa hipertrofia ventricular izquierda y aumento del gradiente

**Imagen 4.** Arteriografía posterior a la angioplastia con colocación de stent en la arteria renal derecha. (Flecha).



**Imagen 5.** Centellograma renal con DMSA que muestra distribución simétrica del trazador.



sistodiastólico en aorta abdominal, sugestiva de coartación de aorta a nivel abdominal.

A fin de corroborar este último hallazgo se realiza ecografía Doppler de la aorta abdominal que evidencia una alteración del calibre de la aorta, diámetro disminuido por debajo de la arteria mesentérica superior, con aumento focal de velocidad sin evidencia de lesiones endoluminales, con dilatación postestenótica. Las arterias renales son permeables con flujo parvus y tardus con IR conservado. (Imagen 6).

Se completa el estudio con la angiotomografía y la angi resonancia con gadolinio y reconstrucción 3D que corroboran el diagnóstico de síndrome de aorta media. (Imagen 7).

La angiografía diagnóstica muestra aorta con disminución de calibre con estenosis del 50% desde el nacimiento de la arteria mesentérica superior, con una longitud de 4 cm. Las arterias renales derecha polar superior, polar inferior y arteria renal izquierda muestran estenosis >50%. En la arteria mesentérica superior se visualiza estenosis del 75 % del calibre, de 8 mm de longitud, con marcado hipoflujo y revascularización esplácnica a través del arco de Riolo desde la arteria mesentérica inferior, que muestra hiperflujo. (Imagen 8).

Actualmente el paciente se encuentra hipertenso medicado con 4 drogas. La presencia de HTA resistente se debe a que la patología vascular es severa. El hecho de no poder compensar con la medicación administrada los valores de la presión arterial apoya la necesidad de abordaje terapéutico intervencionista. Se valora que no es posible de realizar cateterismo terapéutico con angioplastia

y/o colocación de stent por la extensión de la patología aórtica por lo que el paciente se encuentra en espera de resolución quirúrgica.

### DISCUSIÓN

La NF1 es una enfermedad autosómica dominante con una frecuencia de 1 en 3 000. En 1881 Recklinghausen describe el neurofibroma y en 1990 se clona el gen en el cromosoma 17q 11.2. Existen 50% de mutaciones de novo.<sup>1,2</sup>

La ausencia de la proteína neurofibromina (un supresor tumoral) producida por el gen mutado facilita la proliferación tumoral y celular; favorece la proliferación de células endoteliales y la migración secundaria de células de músculo liso a la pared vascular. También se describe la compresión extrínseca de los grandes vasos por neurofibromas y ganglioneuromas.<sup>2,8</sup>

Si bien en estos pacientes la HTA puede ser primaria, deben investigarse causas secundarias como anomalías vasculares o feocromocitoma (0,5 a 1,5%).<sup>2,6</sup> Las anomalías vasculares tienen una frecuencia de hasta 6 % e incluyen: estenosis de las arterias renales, síndrome de aorta media y estenosis de las arterias mesentéricas.<sup>7,8</sup> El sitio más frecuente de afectación es el ostium de los vasos, puede comprometerse desde la aorta proximal hasta pequeñas arteriolas con estenosis, oclusión, aneurismas, disección y rupturas.<sup>7-10</sup>

La presentación clínica típica es HTA como signo inicial y en algunos casos se ausculta soplo abdominal o torácico.<sup>11</sup>

La vasculopatía proximal con estenosis de las arterias renales, en el 50 % de los casos, puede

Imagen 6. Ecografía Doppler vascular de la arteria renal, con flujo parvus tardus. (Flecha).



presentarse en forma aislada o asociada al síndrome de aorta media.<sup>7,10,12</sup>

El síndrome de aorta media se presenta en menos del 10% de las NF1 y se define por la presencia de lesiones obstructivas en la aorta posterior al cayado y hasta su bifurcación.<sup>8,12</sup> Por su localización involucra frecuentemente las arterias renales (80%) y el territorio esplácnico (50-70%).<sup>10</sup> La localización más frecuente es en la aorta a nivel suprarenal (60%), seguida por la aorta intrarrenal (25%) e intrarrenal (15%). El segundo paciente presenta una localización de la estenosis a nivel de aorta intrarrenal, con 50% de estenosis y una longitud de extensión de la lesión de 4 cm, coincidiendo con las características referidas en publicaciones internacionales, que describen el compromiso de los vasos abdominales, de las arterias renales y mesentérica superior, con arteria mesentérica inferior dilatada como mecanismo compensador.<sup>10,11</sup>

Dentro del estudio de pacientes con NF1 e HTA debe realizarse ecografía Doppler de las arterias renales y aorta abdominal en busca de esta causa secundaria.<sup>2</sup> En casos de ecografía Doppler con re-

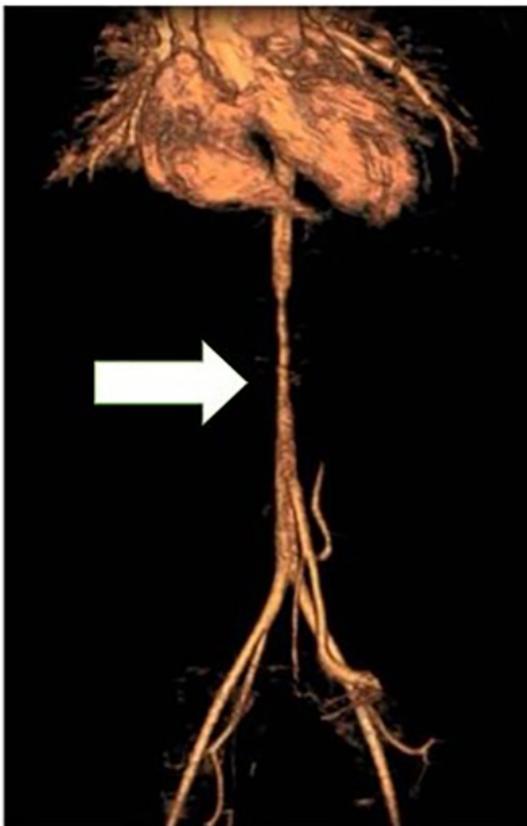
sultados positivos o fuerte sospecha diagnóstica se completan los estudios de imágenes con angiografía y angioresonancia.<sup>7</sup>

Es interesante el análisis del centellograma renal con DMSA en los dos casos. Mientras que en el primer caso, con estenosis de arteria renal unilateral (*Imagen 2*) el centellograma fue categórico en la sospecha de la patología vascular por la asimetría en la captación, el centellograma del paciente con síndrome de aorta media con estenosis bilateral de las arterias renales tiene captación simétrica normal del trazador (*Imagen 5*).

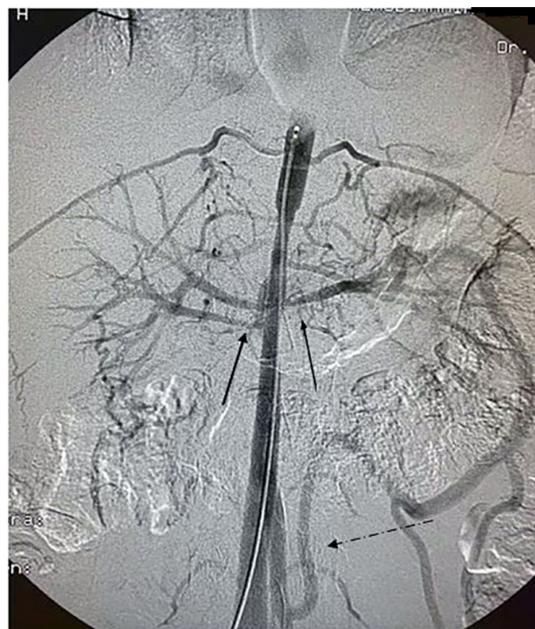
Este hallazgo se puede explicar por el hipoflujo renal bilateral y simétrico, por lo tanto el síndrome de aorta media constituye un caso de falso negativo del método. También se describen falsos negativos asociado a patologías tales como enfermedad renovascular bilateral, displasia fibromuscular bilateral de las arterias renales, coartación de aorta torácica, arteritis de Takayasu activa, síndromes de Marfan, Williams, Turner y neurofibromatosis.<sup>13,14</sup>

El tratamiento de la HTA secundaria requiere abordaje multidisciplinario e implica medicación antihipertensiva, angioplastia percutánea (con colocación de stent eventualmente) y/o reconstrucción quirúrgica de la arteria estenótica.<sup>10,11,14</sup>

**Imagen 7.** Angioresonancia de la aorta abdominal. La flecha señala la región de estenosis extensa de la aorta abdominal.



**Imagen 8.** Arteriografía que muestra aortopatía extensa abdominal. Las flechas continuas muestran las estenosis de las arterias renales derechas e izquierdas. La flecha punteada muestra la arteria mesentérica inferior con hiperflujo.



El tratamiento médico para intentar controlar la HTA, como en los casos descritos, necesita la asociación de bloqueantes cálcicos, betabloqueantes, IECA y alfa bloqueantes.<sup>10-12,14</sup>

Al momento de definir la terapéutica, la NF1 *per se* es un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones vasculares por la predisposición a desarrollar aneurismas espontáneos y mayor riesgo de ruptura secundaria a intervenciones endovasculares.<sup>10</sup>

La decisión del momento oportuno para realizar algún abordaje terapéutico intervencionista o quirúrgico, no es clara. Se basa en la presencia de HTA refractaria, efectos adversos graves a la medicación antihipertensiva, evidencia de lesión de órgano blanco, síntomas como claudicación o angina abdominal. En los pacientes con síndrome de aorta media y NF1 se ha sugerido manejo invasivo con más del 60 % de estrechez de la aorta abdominal.<sup>10</sup>

La elección de la estrategia invasiva dependerá de la anatomía, la edad del paciente y su condición clínica. La intervención percutánea es efectiva en el momento agudo, aunque puede presentar más reestenosis y requerir reintervenciones en la evolución, por factores como el crecimiento endotelial intrastent, el crecimiento del vaso con una medida fija de stent o estenosis inmediatamente proximales o distales a los stents.<sup>7,10,14</sup> También la trombosis aguda intrastent, como ocurrió en el primer caso presentado, es una complicación inmediata pasible de resolución por técnicas de radiología intervencionista.

Una intervención temprana con técnicas percutáneas paliativas permitiría el crecimiento y la preservación de la función del órgano hasta que el paciente tenga edad y tamaño adecuado para una cirugía correctiva.<sup>10,14</sup> La revascularización quirúrgica podría reservarse para los casos más complejos o aquellos en los que la angioplastia falla o se producen complicaciones.<sup>7,10</sup>

Debido a la baja frecuencia de la patología, las publicaciones de pacientes con NF1 y vasculopatía se limitan a casos aislados o se incluyen en reportes de síndrome de aorta media y estenosis de arteria renal de diversas etiologías.<sup>10,11</sup>

Esta patología continúa siendo un desafío diagnóstico y terapéutico y requiere un abordaje multidisciplinario en pediatría.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Arch Neurol. 1988; 45 (5):575-8. PMID: 3128965.
2. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, et al. AAP Council On Genetics, Aap American College of Medical Genetics and Genomics. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1. Pediatrics. 2019; 143(5): e20190660.
3. Jiménez-Gil R, Arroyo-Bielsa A, Barrio-Rodríguez C, et al. Lesiones vasculares múltiples y precoces en la neurofibromatosis. Descripción de un caso clínico y revisión bibliográfica. Angiología 2002; 54 (3): 259-264. doi 10.1016/S0003-3170(02)74750-0.
4. Bernier A, Larbrisseau A, Perreault S. Café-au-lait Macules and Neurofibromatosis Type 1: A Review of the Literature. Pediatr Neurol. 2016; 60:24-29. e1. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.03.003.
5. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. Pediatrics 2000; 105 (3 Pt 1):608-14. doi: 10.1542/peds.105.3.608.
6. Duat Rodríguez A, Martos Moreno GÁ, Martín Santo-Domingo Y, et al. Características fenotípicas y genéticas en la neurofibromatosis tipo 1 en edad pediátrica. An Pediatr (Barc). 2015; 83 (3):1 73-82. doi: 10.1016/j.anpedi.2014.10.010.
7. Raborn J, McCafferty BJ, Gunn AJ, et al. Endovascular Management of Neurofibromatosis Type I-Associated Vasculopathy: A Case Series and Brief Review of the Literature. Vasc Endovascular Surg. 2020; 54 (2):182-190. doi: 10.1177/1538574419885257.
8. Friedman JM, Arbiser J, Epstein JA, et al. Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1: report of the NF1 Cardiovascular Task Force. Genet Med. 2002; 4 (3):105-11. doi: 10.1097/00125817-200205000-00002.
9. Veean S, Thakkar N, Gupta S, et al. A case of coarctation of the abdominal aorta and renal artery stenosis due to neurofibromatosis type 1. Postgrad Med J. 2017; 93(1098):235-236. doi: 10.1136/postgrad-medj-2016-134460.
10. Porras D, Stein DR, Ferguson MA, et al. Midaortic syndrome: 30 years of experience with medical, endovascular and surgical management. Pediatr Nephrol. 2013; 28(10):2023-33. doi: 10.1007/s00467-013-2514-8.
11. Rumman RK, Matsuda-Abedini M, Langlois V, et al. Management and Outcomes of Childhood Renal Artery Stenosis and Middle Aortic Syndrome. Am J Hypertens. 2018; 31(6):687-695. doi: 10.1093/ajh/hpy014.
12. de Oliveira Campos JL, Bitencourt L, Pedrosa AL, et al. Renovascular hypertension in pediatric patients: update on diagnosis and management. Pediatr Nephrol. 2021; 36(12):3853-3868. doi: 10.1007/s00467-021-05063-2.



13. Abdulsamea S, Anderson P, Biassoni L, et al. Pre- and postcaptopril renal scintigraphy as a screening test for renovascular hypertension in children. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25(2):317-22. doi: 10.1007/s00467-009-1304-9.
14. Fossali E, Signorini E, Intermite RC, et al. Renovascular disease and hypertension in children with neurofibromatosis. *Pediatr Nephrol.* 2000; 14(8-9):806-10. doi: 10.1007/s004679900260.

**Texto recibido:** 19 de octubre de 2022.

**Aprobado:** 26 de diciembre de 2022.

**Conflicto de interés:** ninguno que declarar.

**Forma de citar:** Miriam Romo, Laura Maldonado, Rosa Simsolo et al. Hipertensión arterial secundaria a anomalías vasculares en neurofibromatosis tipo 1. *Rev. Hosp. Niños (B. Aires)* 2022;64 (287):191-187.