

# Malformación Cavernomatosa Cerebral Múltiple en Paciente Pediátrico con Epilepsia

## Carta al Editor

Carlos Velásquez-Palacios<sup>1</sup>, Evangelina Treto-Velazquez<sup>1</sup>, Beatriz Eugenia Chávez-Luevanos<sup>1</sup>, Adriana Carlota Cantú-Salinas<sup>1</sup>, Salvador Vázquez-Fuentes<sup>1</sup> y Ana L. Carrión-García<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León.

Fecha de recepción del manuscrito: 16/Diciembre/2022

Fecha de aceptación del manuscrito: 20/Marzo/2023

Fecha de publicación: 21/Abril/2023

DOI: 10.5281/zenodo.7853290

**Creative Commons:** Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional.

### ESTIMADO EDITOR

**M**i comentario es en relación con un caso clínico que se presentó en la consulta de neurología pediátrica del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González en Julio de 2022; se trata de un paciente de 2 años y 7 meses de edad con diagnóstico de malformaciones cavernosas cerebrales (MCC), con el objetivo de describir las características clínicas y radiológicas de la MCC múltiple en paciente pediátrico.

#### Caso Clínico

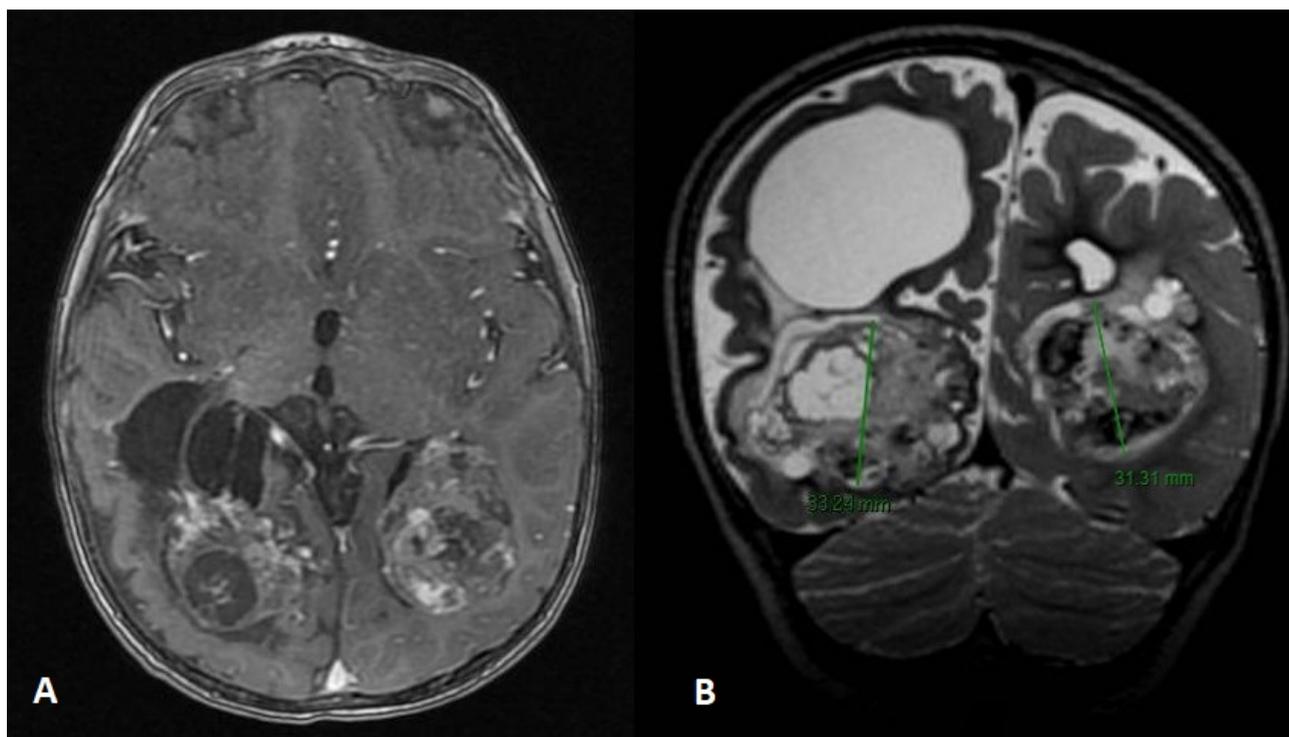
Masculino de 2 años y 7 meses de edad. Sin antecedentes heredofamiliares. Con retraso global del neurodesarrollo (cociente de desarrollo = 0.31) según escala de DENVER II: Motor grueso (Levanta la cabeza 2 meses, Sostiene la cabeza 3 meses, se rueda 6 meses, se sienta con apoyo 9 meses, se sienta sin apoyo 11 meses, bipedestación 15 meses, camina 18 meses, no puede correr, no sube escaleras, ni tampoco salta en su lugar o hacia adelante); Motor fino adaptativo (Junta las manos en línea media 3 meses, transfiere objetos de una mano a otra 7 meses, hace pinza 14 meses, no puede hacer torre de 2 y 4 cubos, no puede tomar el lápiz para hacer garabatos); Personal social (Sonríe espontáneamente 2 meses, dice adiós con la mano 6 meses, no puede utilizar cuchara o tenedor, no bebe de una taza por sí solo,

no se puede quitar la ropa); Lenguaje (Vocaliza sin llorar 2 meses, voltea hacia la voz 6 meses, Imita sonidos de lenguaje 11 meses, dice monosílabos 18 meses, no puede decir "mamá o papá", no forma frases de 2 a 3 palabras). Inició desde los 12 meses de edad con crisis convulsiva tipo clónica de inicio focal en extremidad superior izquierda progresando a extremidad inferior ipsilateral que posteriormente se generaliza, con desviación de la mirada hacia la derecha y duración de 2 - 3 minutos. Presentando nueva crisis convulsiva 48 horas más tarde de características similares, sus estudios de laboratorio dentro de parámetros normales y sin foco febril, por lo que se inicia tratamiento con Valproato de Magnesio, presentando control clínico/farmacológico durante 10 meses sin abordaje inicial de neuroimagen y/o EEG. Entre los 22 meses y 29 meses de edad sufre tres episodios de estatus epiléptico, de inicio focal tipo clónico en hemisferio izquierdo con posterior bilateralización. Durante ese tiempo, la madre refiere que el paciente presentaba episodios de irritabilidad y náuseas de 2 a 3 veces por mes que podrían considerarse manifestaciones de cefalea en lactantes.

A los 30 meses de edad se inicia abordaje en un hospital de segundo nivel, solicitándole TC de cráneo simple que reporta lesiones bilaterales hiperdensas de morfología irregular con calcificaciones y con bordes lobulados, localizadas a nivel de astas posteriores de ventrículos laterales, por lo cual es referido a nuestro centro hospitalario para continuar abordaje con resonancia magnética (RMN) para caracterizar dichas lesiones y valoración por servicio de neurocirugía.

A su llegada el paciente se muestra con irritabilidad, NC II: No sigue objetos con la mirada, ausencia de reflejo de amenaza. Paresia simétrica hemisferio izquierdo 4/5. Marcha parética. Reflejos cutáneos superficiales ausentes. Refle-

**Datos de contacto:** Carlos Velásquez-Palacios, Servicio de Neurología, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Monterrey, Nuevo León, México. Código Postal: 64460., Tel: (+52) 81 2190 4924, vcarlosjosue@yahoo.es



**Figure 1:** A) Resonancia magnética de cerebro contrastada (corte axial), se observan dos lesiones sugestivas de malformaciones cavernomatosas de localización occipital. B) Resonancia magnética de cerebro en secuencia T2 (corte coronal), se visualiza malacia quística y gliosis parietal derecha.

jos osteotendinosos braquirradial, bicipital, tricipital, patelar y aquileo izquierdos (+++/4). Hemicuerpo derecho (++/4). Babinski izquierdo presente. No se observaron lesiones dermatológicas asociadas a síndrome neurocutáneo. EEG: Ritmo theta 5-6 Hz, asimétrico y asincrónico a expensas de descargas epileptiformes lateralizadas periódicas bilaterales (BIPLD) en regiones centro-parietal y temporal de predominio derecho y con grafo-elementos del sueño pobremente organizados. Se aumenta dosis de valproato de magnesio a 30 mg/kg/día y se agrega tratamiento con Levetiracetam a dosis de 40 mg/kg/día por presentar descontrol de crisis durante su internamiento.

RMN de cerebro simple y contrastada: Lesiones intra-axiales bilaterales de localización occipital, multilobuladas y multiloculadas, de intensidad heterogénea, con zonas de sangrado en diferentes estadios, hallazgos sugestivos de malformaciones cavernomatosas tipo V de acuerdo a la clasificación de Zabramski (Figura 1). Se le realizó potenciales evocados visuales (PEV) reportando disfunción axonal severa bilateral por bloqueo de la conducción, posterior a generador talámico (N75).

Se realiza abordaje neuroquirúrgico mediante craneotomía parietal izquierda con resección total de ambas lesiones, reportando en el macroscópico “lesiones con aspecto de mora” y se confirma mediante biopsia: #2 angiomas cavernomatosos (cavernomas). Panel genético reporta mutación sin sentido en el gen KRIT1.

## Discusión

Las malformaciones cavernosas cerebrales (MCC) ocurren en el 0,5% de la población y el 35% se encuentran en niños; con una prevalencia de 0.8% para el grupo de edad de 0 a 10 años. Las lesiones pueden ser única o múltiples, siendo esporádicas (80%) o secundarias a cavernomatosis familiar (20%). Los niños pueden presentar crisis focales, hemorragia intracraneal y déficits neurológicos focales sin evidencia radiológica de hemorragia reciente.<sup>1</sup> Los niños con lesiones múltiples se vuelven sintomáticos a una edad más temprana, con una asociación de mutación en 3 genes; KRIT1 la más común, CCM2 y CCM3.<sup>2</sup>

Los pacientes portadores de mutaciones del gen KRIT1 parecen tener manifestaciones hemorrágicas más leves, pero presentan convulsiones con mayor frecuencia, así como manifestaciones extra-neurológicas, como malformaciones vasculares cutáneas. Por otra parte, el riesgo de hemorragia por año por paciente con epilepsia relacionada durante 5 años de seguimiento fue de 4.2%. Se ha descrito que el gen KRIT1, participa en el mantenimiento de la homeostasis de las especies reactivas de oxígeno intracelulares a través de la modulación de reguladores como SOD2. Por lo tanto, el estrés oxidativo juega un papel importante en la patogénesis de la MCC, que puede estar sobreexpresada localmente después de las respuestas inflamatorias, el deterioro del acoplamiento neurovascular y los eventos de isquemia-reperusión; afectando negativamente la regulación de las interacciones célula-célula, la señalización, la adhesión y la citoarquitectura. Además, las mutaciones que interrumpen la función de éste gen presentan MCC con mayor compromiso cortical.<sup>2,3,8</sup>

Las MCC múltiples son inusuales en edad pediátrica, tienen peor pronóstico neurológicos y se asocian a mutaciones genéticas. Las MCC múltiples son un factor de riesgo para epilepsia relacionada a cavernomas y aumentan el riesgo de resangrado. La resección quirúrgica proporciona resultados beneficiosos a largo plazo en el manejo de las convulsiones en éstos pacientes.<sup>4,7</sup> El paciente con menor edad reportado en la literatura tenía 53 días de vida, siendo la edad de presentación más frecuente después de los 10 años.

En cuanto a los tipos de tratamientos que se pueden ofrecer a los pacientes con MCC, podemos mencionar que la eficacia para la prevención de la hemorragia es del 97% en el tratamiento quirúrgico, del 86% en el radio-quirúrgico y del 77% en el conservador. La mortalidad más baja (1%) fue después de la radiocirugía, y la morbilidad persistente más alta (22%) fue en series de historia natural. Las MCC profundas y del tronco encefálico se asociaron con tasas de sangrado más altas. La localización lobar es un factor protector en todos los análisis. Los pacientes con antecedentes de hemorragia previa están expuestos a un mayor riesgo de resangrado y el género masculino es un factor protector asociado con un menor riesgo de hemorragia pos-tratamiento.<sup>6</sup>

El pronóstico de estos pacientes depende de la edad, el tipo de tratamiento (conservador vs quirúrgico) así como de la localización de la MCC. La resección completa, según lo determinado por la RM postoperatoria, se logra en el 96.2% de los pacientes con lesiones supratentoriales. En general, el estado neurológico funcional de los pacientes mejora después de la disección quirúrgica en el momento del alta hospitalaria y durante el seguimiento. A los 6 meses, el 81% mejoran en relación con su estado preoperatorio. Se logran buenos resultados (puntuación de la escala de Rankin modificada 2, vida independiente) en 97.4% de los pacientes. El análisis multivariado de los factores demográficos y quirúrgicos reveló que el estado funcional preoperatorio fue el único predictor de la puntuación de la Escala de Rankin modificada posoperatoria (OR 4.6,  $p = 0.001$ ).

### Conclusión

La relevancia de nuestro caso es que nuestro paciente inició con sintomatología al año de edad y se tardó más de un año en llegar al diagnóstico de MCC múltiple, aunque no tenía antecedentes familiares, por lo que es necesario no olvidar realizar el abordaje completo en estos pacientes.

### FINANCIAMIENTO

El financiamiento del trabajo fue cubierto por los autores.

### CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores niegan presentar conflictos de interés en éste trabajo

### REFERENCES

- [1] Paddock M, Lanham S, Gill K, Sinha S, Connolly DJA. Pediatric Cerebral Cavernous Malformations. *Pediatr Neurol*. 2021;116:74-83. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2020.11.004
- [2] Ricci C, Cerase A, Riolo G, Manasse G, Battistini S. KRIT1 Gene in Patients with Cerebral Cavernous Malformations: Clinical Features and Molecular Characterization of Novel Variants. *J Mol Neurosci*. 2021;71(9):1876-1883. doi:10.1007/s12031-021-01814-w.
- [3] Santos AN, Rauschenbach L, Saban D, et al. Natural Course of Cerebral Cavernous Malformations in Children: A Five-Year Follow-Up Study. *Stroke*. 2022;53(3):817-824. doi:10.1161/STROKEAHA.121.035338
- [4] Ene C, Kaul A, Kim L. Natural history of cerebral cavernous malformations. *Handb Clin Neurol*. 2017;143:227-232. doi:10.1016/B978-0-444-63640-9.00021-7
- [5] Xu X, Li J, Chen C, Wang F, Li F. Multiple Cavernous Malformations of Brain, Chest, and Skin: A Rare Case of an Infant and Literature Review. *World Neurosurg*. 2018;120:177-180. doi:10.1016/j.wneu.2018.08.152
- [6] Bubenikova A, Skalicky P, Benes V Jr, Benes V Sr, Bradac O. Overview of cerebral cavernous malformations: comparison of treatment approaches. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93(5):475-480. doi:10.1136/jnnp-2021-328658
- [7] Shih YC, Chou CC, Peng SJ, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of cerebral cavernous malformations-related epilepsy. *Epilepsia*. 2022;63(8):2056-2067. doi:10.1111/epi.17309.
- [8] Fontes-Dantas FL, da Fontoura Galvão G, Veloso da Silva E, et al. Novel CCM1 (KRIT1) Mutation Detection in Brazilian Familial Cerebral Cavernous Malformation: Different Genetic Variants in Inflammation, Oxidative Stress, and Drug Metabolism Genes Affect Disease Aggressiveness. *World Neurosurg*. 2020;138:535-540.e8. doi:10.1016/j.wneu.2020.02.119
- [9] Chang EF, Gabriel RA, Potts MB, Berger MS, Lawton MT. Supratentorial cavernous malformations in eloquent and deep locations: surgical approaches and outcomes. *Clinical article. J Neurosurg*. 2011;114(3):814-827. doi:10.3171/2010.5.JNS091159