

PATOLOGÍA CEREBROVASCULAR EN EL NIÑO

Por MIGUEL BLANCO, SILVINA RAFIA,
IGNACIO PASCUAL-CASTROVIEJO*

RESUMEN

La etiología de la enfermedad cerebrovascular en la infancia permanece poco clara hasta en un 40% de los casos. Nosotros nos proponemos hacer una revisión de las causas más frecuentes de la misma. Consideramos los neonatos como un grupo separado debido a la idiosincrasia de esta etapa de la vida. Por un lado, revisamos las causas de isquemia arterial en las que incluimos las anomalías vasculares congénitas, asociadas a síndromes neurocutáneos, a enfermedad del metabolismo, enfermedad de moyamoya, vasculitis, alteraciones hematológicas y cardiopatías. Por otro, las que originan trombosis de senos venosos: seno cavernoso, senos laterales y longitudinal superior.

PALABRAS-CLAVE: Ictus neonatal, ictus en el niño, anomalías vasculares en la infancia, síndromes neurocutáneos, enfermedad de Moyamoya, vasculitis, estados procoagulantes, trombosis venosas.

SUMMARY

The etiology of cerebrovascular illness in infancy remains unclear in up to 40% of cases. We propose to revise the more frequent causes of this disease. We consider newborn children in a separated group, due to the peculiarity of this age. On one hand, we revised the causes of arterial ischemia in which we include congenital vascular anomalies associated to neurocutaneous syndromes, to metabolism disease, moyamoya disease, vasculitis, hematological alterations and cardiopathologies. On the other hand, we revised those originated by trombosis of the venous sinuses: cavernous sinus, lateral and superior longitudinal sinuses.

* Servicio de Neuropediatría HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

KEY WORDS: Neonatal ictus, ictus in the child, vascular anomalies in infancy, neurocutaneous syndromes, mayomaya, vasculitis, procoagulating states, venous thrombosis.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cerebrovascular en neonatos, lactantes y niños es una enfermedad poco frecuente, que solamente representa el 2% de todos los ictus¹⁹⁸. Diversos estudios epidemiológicos muestran una incidencia de 2.7-7.91 ictus por 100.000 niños al año con un índice de recurrencia del 20%^{29,66}.

La hipertensión arterial (HTA), la arteriosclerosis y la patología cardíaca adquirida son las causas más frecuentes en adultos, sin embargo, en la edad pediátrica las etiologías son más variadas, lo que explica la mayor complejidad diagnóstica. Recientemente se han publicado protocolos diagnósticos que pretenden estandarizar el estudio de la enfermedad cerebrovascular infantil facilitando su manejo clínico. Con nuestro trabajo nos proponemos hacer una revisión exhaustiva de las causas más importantes de enfermedad cerebrovascular para facilitar el uso de estos protocolos.

CLASIFICACIÓN

1. Neonatos y edad perinatal.

1.1. Accidentes vasculares isquémicos:

La hipoxia-isquemia constituye la causa más frecuente e importante de afectación neurológica en el período neonatal, tanto en la mortalidad como en la morbilidad. El momento de su producción es antenatal en el 20 %, intraparto en el 30 %, en ambas situaciones en el 35 %, y postnatal en el 10 %. La edad gestacional y el peso al nacer son factores importantes en su etiopatogenia. La hipoxia-isquemia se relaciona con la insuficiencia respiratoria postnatal, cardiopatías o persistencia de la circulación fetal, sepsis y asfixia intrauterina e intraparto. También se encuentran relacionados factores como toxemia, diabetes, drogadicción, infecciones y los procesos isquémicos maternos y patología quirúrgica²⁰⁴. Los procesos trombóticos son poco frecuentes en la infancia, pero la mitad de ellos se producen en el período neonatal³⁵. En su patogenia intervienen la acidosis metabólica, sepsis, deshidratación, poliglobulia y defectos congénitos del sistema de fibrinólisis presentes en el 50 % de los casos.

La alteración del flujo sanguíneo cerebral desempeña un papel fundamental en la génesis de la hipoxia-isquemia, ya que se encuentra directamente correlacionada con el aumento de la demanda energética. El flujo sanguíneo cerebral varía entre los 10 ml/

min/100 g en el neonato pretérmino (RNPT) y los 30-40 ml/min/100 g en el recién nacido de término (RNT). Los vasos cerebrales poseen la característica de poder autorregular este flujo independientemente de la presión arterial sistémica, pero dicha capacidad tiene un límite, que es tanto menor cuanto menor es la edad gestacional del neonato. Cuando la perfusión se altera aparece un fenómeno de redistribución de flujo para preservar la irrigación de los órganos más nobles a través de un aumento de la actividad simpática y la liberación de arginina-vasopresina, esta respuesta se ve favorecida por otros mecanismo autorreguladores como la pCO_2 y el pH perivascular. Cuando fracasan los mecanismos autorreguladores del flujo sanguíneo cerebral, la situación se agrava por la aparición de otros factores que perpetúan la hipoxia. Las lesiones ocasionadas suelen ser más importantes en las zonas limítrofes de territorios vasculares, lo que determina localizaciones típicas según la edad gestacional: territorios arteriales definidos (ej: arteria cerebral media) o zonas circulatorias limítrofes en el RNT, y periventriculares en el RNPT. El fenómeno convulsivo que suele acompañar a la hipoxia-isquemia parece contribuir a la agravación lesional, especialmente si son prolongadas. Las lesiones pueden consistir en necrosis neuronal selectiva, necrosis parasagital, leucomalacia periventricular, y lesiones isquémicas multifocales, responsables de lesiones encefaloclasticas

(porencefalia, encefalomalacia multiquística e hidranencefalia)³⁵. El cuadro clínico se desarrolla en diferentes etapas²⁴²: en las primeras 12 horas aparece alteración de la vigilia, distrés respiratorio, hipotonía y convulsiones; entre las 12 y 24 horas se agrava el nivel de vigilia, aumentan las convulsiones, aparecen crisis de apnea, movimientos anormales clónicos y aumento de la hipotonía; entre las 24 y 72 horas la situación es de un síndrome comatoso con afectación del tronco cerebral y paro respiratorio, y anomalías de los automatismos primarios, que puede evolucionar a la profundización del coma y desarrollo de hipertonia.

El diagnóstico clínico se apoya en parámetros metabólicos: glucemia, calcemia, pO_2 , pCO_2 y pH. El EEG permite definir tanto elementos de correlación clínica con las crisis epilépticas (clonías, apneas) como establecer factores pronósticos por su evolución: desfavorable en los de trazado lento o paroxístico (especialmente de mal pronóstico es el tipo burst-suppression), o buen pronóstico si las alteraciones duran menos de 10 días¹⁴⁴. Los estudios de neuroimagen permiten la visualización de las lesiones. Si bien la ecografía cerebral sigue siendo el estudio más utilizado desde el primer momento, la resonancia magnética (RM) posee mayor sensibilidad (Fig. 1)²³ La RM angiográfica muestra los vasos obstruidos (Fig. 2 y 3). La RM espectroscópica puede ser útil para de-

terminar el pronóstico, siendo peor en los casos de aumento del lactato y una disminución del cociente N-acetil-aspartato/colina. Los estudios de PET permiten determinar la gravedad de la isquemia, ya que es capaz de mostrar imágenes cuantitativas del flujo sanguíneo cerebral y del consumo de O₂ cerebral.

Las líneas de tratamiento deberán orientarse en la detección precoz del fallo en la perfusión y en la corrección o interrupción de la cascada metabólica subsiguiente que conduce a la muerte celular, con la monitorización del recién nacido en la fase aguda del accidente isquémico y determinación del momento en el cual sería posible actuar recanalizando los vasos obstruidos mediante tratamiento fibrinolítico y utilizando un tratamiento neuroprotector sobre el tejido cerebral susceptible a su recuperación (agentes eliminadores de radicales libres, antagonistas de canales de calcio voltaje dependientes, antagonistas de aminoácidos excitatorios, reducción terapéutica de la temperatura cerebral o actuación sobre el sistema de óxido nítrico, entre otros)³⁵. Entre los factores clínicos tienen valor pronóstico el test de Apgar menor a 3 a los 5 minutos, el síndrome neurológico grave a las 72 horas, el síndrome neurológico persistente a los 10 días y la persistencia de anomalías en el EEG a los 15 días³⁶.

1.2. Accidentes vasculares hemorrágicos:

Representan la segunda entidad de importancia en la morbimortalidad neonatal. El cuadro estará condicionado por la edad gestacional del recién nacido. Hasta el 50 % de los RNPT con edad gestacional inferior a 32 semanas pueden presentar una hemorragia cerebral que puede ser asintomática o producir una situación rápidamente catastrófica. Este porcentaje disminuye al 1-2 % en el RNT, con una base fisiopatológica claramente diferente, relacionado generalmente con el parto traumático.

Entre las semanas 24 y 30 de gestación predominan las hemorragias cerebrales profundas por sangrado de la matriz germinal, mientras que en los RNT el sangrado se origina en los plexos coroideos del IV ventrículo. A partir de la semana 32 predomina un patrón de hemorragia superficial, coincidente con el inicio de la desaparición de la matriz germinal y una orientación de la vascularización hacia la corteza cerebral³⁵. La hemorragia cerebral es una entidad conocida y habitualmente identificada en el RNPT, mientras que en el RNT se infradiagnostica porque suele tener menor expresividad clínica.

De acuerdo con su localización, las hemorragias pueden clasificarse en:

- *Hemorragia subdural*. Es la forma de hemorragia menos frecuente. Suele asociarse a desproporción céfalo-pélvica, cráneo muy moldeable, pelvis

materna poco elástica, partos muy rápidos o prolongados, presentaciones anómalas y partos instrumentales. Estas situaciones pueden producir un excesivo moldeamiento del cráneo en sentido vertical o fronto-occipital, lo que origina estiramientos o desgarros de las venas entre el cerebro y los senos duros, de la hoz y/o el tentorio. El diagnóstico se lleva a cabo por TC o RM. El diagnóstico ecográfico es dificultoso por la interferencia acústica del hueso.

- *Hemorragia subaracnoidea*. Forma común, trivial y frecuentemente infradiagnosticada, casi siempre producida por un traumatismo de parto. Suele manifestarse como irritabilidad o convulsiones. El diagnóstico, además de cuadro clínico, se lleva a cabo por la presencia de un LCR hemorrágico y por su hallazgo en la TC. La ecografía no es una técnica muy sensible. Debe hacerse el diagnóstico diferencial con una extensión subaracnoidea de una hemorragia intraventricular.

- *Hemorragia intraventricular*. Constituye predominantemente una lesión del RNPT, aunque puede presentarse en RNT. Algunos casos se producen por extensión de otra hemorragia. En el RNPT el sangrado se produce en la matriz germinal, mientras que en el RNT el sangrado suele iniciarse en los plexos coroideos, estando relacionada con el traumatismo obstétrico y la hipoxia perinatal en aproximadamente el 50 % de los casos. En el 25 % de los

RNT no se encuentran factores patogénicos claros que justifiquen su aparición²³⁵. La clínica suele presentarse desde el primer día con irritabilidad, estupor, crisis epilépticas focales o multifocales en la mayoría de los casos y datos de hipertensión intracraneal. Aproximadamente el 50 % desarrollarán una hidrocefalia que puede requerir derivación ventrículo-peritoneal; otro grupo desarrollará una dilatación ventricular que puede compensarse con tratamiento o espontáneamente³⁵. El diagnóstico se lleva a cabo por la presencia de un LCR hemorrágico y se confirma con la ecografía. El tratamiento en la fase aguda es sintomático y de compensación de las variables clínicas, posteriormente estará orientado al control de la hidrocefalia posthemorrágica, manteniendo una conducta expectante bajo control ecográfico.

- *Hemorragia cerebelosa*. Es más frecuente en el RNPT. La patogenia es multifactorial, jugando un papel importante el antecedente de parto traumático, la hipoxia y la prematuridad. En el RNPT puede deberse a hemorragia intraparenquimatosa primaria, infarto venoso y extensión de la hemorragia subdural al cerebelo; mientras que en el RNT se localiza principalmente en el vermis cerebeloso. El cuadro clínico suele estar dominado por los signos de disfunción del tronco cerebral³⁵. El diagnóstico se confirma por neuroimagen, y aunque la ecografía puede evaluar los hematomas

cerebelosos, la imagen puede verse afectada por las estructuras adyacentes, principalmente el hueso. El estudio ultrasonográfico puede realizarse a través de la fontanela posterior¹³⁹. El tratamiento incluye cirugía descompresiva de fosa posterior.

- *Hemorragia intraparenquimatosa*. Constituyen un cuadro infrecuente en forma aislada, que afecta principalmente al RNT, con expresividad clínica muy variable. Puede deberse a traumatismos, infartos hemorrágicos secundarios a desobstrucción de un vaso previamente ocluido por un émbolo, o por aumento de la presión venosa secundaria a trombosis de la misma, trastornos vasculares congénitos, tumores cerebrales, o de causa desconocida.

2. Patología arterial isquémica en niños.

2.1. Anomalías vasculares.

2.1.1. Malformaciones vasculares congénitas.

La enfermedad vascular congénita puede afectar a arterias, capilares, venas y senos venosos. Las anomalías pueden manifestarse por la persistencia de vasos embrionarios, por falta de desarrollo de otros, por alteraciones en su tamaño y morfología, o por la presencia de anomalías debidas a malformaciones de las paredes arteriales, capilares o venosas en forma aislada o combinada. La importancia de estas alteraciones está determinada por la presencia de anomalías anatómicas internas o externas asociadas, y por

el riesgo a desarrollar patología intracraneal en forma directa (isquemia o hemorragia por obstrucción o sangrado) o indirecta, por falta de compensación circulatoria colateral (por ej: falta de compensación del déficit vascular que produciría la obstrucción de una arteria intracraneal en caso de ausencia congénita de otra próxima) o alteraciones hemodinámicas (por ej: aneurisma de la vena de Galeno). Existen anomalías vasculares que carecen de significado patológico y pueden considerarse como hallazgos casuales de neuroimagen al explorar a un sujeto por cualquier motivo. Hay otros casos, sin embargo, en los que ya son previsibles anomalías específicas y se las busca, y otras que son diagnosticadas cuando se complican. El diagnóstico de estas entidades se lleva a cabo a través de la angiografía, que, en los últimos años, ha sido desplazada en muchos casos por la angio-resonancia magnética (angio-RM), ya que es un método no invasivo y que no requiere la utilización de contraste¹⁶⁷.

En este capítulo nos limitaremos a desarrollar las malformaciones vasculares patológicas más comunes (Tabla 1).

MALFORMACIONES ARTERIALES

ANEURISMAS ARTERIALES:

Consisten en dilatación patológica de un pequeño tramo arterial producida por la debilidad constitucional de la capa elástica o de la media, que la hace

más propicia a romperse y provocar una hemorragia intracraneal. En algunos casos se ha demostrado la existencia de un déficit de colágeno tipo III. Los aneurismas son muy infrecuentes en la edad pediátrica, especialmente en menores de 10 años, siendo más frecuentes en adultos jóvenes, y predominan en el sexo masculino. Pueden tener un aspecto sacular con un pedículo canalicular que lo comunica con la luz arterial (Fig. 4). La ubicación anatómica es diferente a la del adulto, tendiendo a localizarse en la bifurcación carotídea o en las arterias cerebrales anterior o posterior, más que en el polígono de Willis. Además del riesgo de ruptura, con la subsiguiente hemorragia subaracnoidea o intraparenquimatosa, pueden dar sintomatología compresiva en los casos de aneurismas gigantes, o episodios convulsivos focalizados por irritación. El tratamiento quirúrgico es el más eficaz, aunque el momento de la cirugía es controvertido. El 50 % de los pacientes repiten hemorragias que empeoran el cuadro neurológico.

DISPLASIA O HIPERPLASIA FIBROMUSCULAR

Es una arteriopatía vascular segmentaria, obstructiva, no inflamatoria, no aterosclerótica, que se presenta preferentemente en mujeres adultas jóvenes y es poco frecuente en niños, y afecta primariamente a arterias de calibre medio o pequeño, pero que

se diagnostica fundamentalmente por su localización en arterias renales y carotídeas, que son las que dan sintomatología clínica con mayor frecuencia y gravedad. El trastorno, sin embargo, es generalizado y puede extenderse a todas las arterias del organismo. Comprende menos del 1% de todas las lesiones arteriales obstructivas, aumentando dicho porcentaje a 3-5 % en mujeres jóvenes²³⁰. Si bien la etiología permanece desconocida, existen casos familiares y se ha descrito en gemelos idénticos, influyendo factores genéticos en el 10-11% de las displasias fibromusculares, existiendo en estos casos una mayor afectación con compromiso multifocal y bilateral^{21,74,157}. Se ha postulado que en su génesis estaría involucrada la deficiencia de alfa-1-antitripsina^{194,195,215}. A nivel del sistema nervioso central, la patología suele manifestarse como un cuadro isquémico que afecta fundamentalmente al territorio de la arteria cerebral media, especialmente a las zonas correspondientes a cápsula interna y ganglios de la base. En la angiografía convencional es muy típica la imagen de "cuerda de cuentas" (Fig. 5)^{50,215}.

En los casos asintomáticos es apropiado un tratamiento conservador. La cirugía está indicada sólo en los casos sintomáticos, pudiendo llevarse a cabo la dilatación endoluminal progresiva, combinada con la endarterectomía carotídea. Otras veces es necesario realizar procedimientos quirúrgicos de

mayor complejidad, como la escisión con colocación de injerto o inserción de un parche²³¹.

MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS

Se originan durante la embriogénesis por un defecto del desarrollo del lecho vascular antes de dividirse en arterias y venas. Las MAV son alimentadas por arterias muy ensanchadas y, a veces, con origen anómalo; después, se pierde su identidad en un enmarañado de vasos de características probablemente más de tipo venoso que arterial, que posteriormente se reúnen en una o algunas venas evacuadoras que llevan la sangre a un seno venoso. El examen microscópico muestra lesiones muy variadas. Existen tramos de características claramente arteriales o venosas, pero hay otros en que resulta imposible su diferenciación. No son raras las calcificaciones de una parte de la malformación, lo que suele ser consecuencia de la extravasación sanguínea previa en las zonas circundantes, ya sea espontánea o después de un pequeño traumatismo. Producen un desvío anormal del flujo sanguíneo, provocando la dilatación de los vasos y comportándose como una lesión ocupante de espacio, o la rotura de una vena con la consiguiente hemorragia intracerebral. La sangre "robada" por la MAV al resto del parénquima cerebral puede determinar

la presencia de un cuadro neurológico secundario al déficit vascular, que depende de la zona parenquimatosa afectada. Los niños portadores de MAV tienen con frecuencia antecedentes de cefaleas de tipo migrañoso, que típicamente afecta siempre al mismo lado de la cabeza. En el 50 % de los niños se puede auscultar un soplo en el cráneo.

Los estudios por imágenes permiten el diagnóstico. La TC muestra áreas hiperdensas. La angio-RM permite realizar el diagnóstico, y determinar su localización, extensión y la presencia de fenómenos hemorrágicos (Fig. 6 y 7). La angiografía permite una visualización más exacta de la malformación, con individualización de los vasos nutrientes y de drenaje. El mejor tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica, lo que previene el resangrado. También pueden llevarse a cabo otros procedimientos, como la embolización por cateterismo.

ANEURISMA DE LA VENA DE GALENO (AVG)

Aunque está considerada como un angioma venoso, realmente es un angioma arteriovenoso en la mayoría de los casos, sin red capilar. Desde el punto de vista etiopatogénico, se considera que la vena de Galeno resulta dilatada por la fuerza de la sangre arterial que le llega en forma directa o indirectamente a través de una vena tributaria o venas que reciben sangre de una arteria¹⁵⁶.

algunos autores opinan que la vena de Galeno dilatada es una variz asociada a una MAV^{152,216}. Otros autores sugieren teorías diferentes, tales como que el AVG representa una ectasia secundaria a un flujo aumentado que se asocia a la obstrucción de un seno dural distal al AVG¹¹⁸ o bien que la formación del AVG se debe a la frecuente oclusión de los senos duros de la fosa posterior, especialmente los senos sigmoideos, y la persistencia de las venas embrionarias transitorias¹⁷⁷.

La angiografía convencional y, todavía más específicamente la RM angiográfica (Fig. 8 y 9) muestran las alteraciones de las arterias nutricias -que pueden provenir de ramas de una o ambas carótidas, del sistema vertebrobasilar o de todas las arterias intracraneales-, la dilatación de la vena de Galeno y las anomalías de los senos evacuadores. Hoffman et al⁸⁵ describen 4 patrones angiográficos:

1. Muchos vasos, que incluyen arterias cerebrales anteriores, tálamo-perforantes y cerebelosas superiores, descargan en la vena de Galeno.
2. Una única arteria coroidea posterior drena en la vena de Galeno.
3. Una o ambas coroideas posteriores, más una o ambas cerebrales anteriores, drenan directamente en la vena de Galeno.
4. Una red angiomatosa de coroideas posteriores y tálamo-perforantes entran directamente en la vena de Galeno.

Algunos autores describen un quinto patrón consistente en el drenaje de una MAV en la vena de Galeno a través del seno longitudinal inferior y de la vena pericallosa³¹.

Clínicamente suele manifestarse en el período perinatal por la presencia de hidrocefalia e insuficiencia cardíaca. La hidrocefalia está provocada por la presión que el volumen del AVG ejerce sobre el acueducto de Silvio, produciendo su obstrucción. La insuficiencia cardíaca es secundaria a la sobrecarga de volumen por la vuelta rápida de la sangre a través del cortocircuito que supone la fístula arteriovenosa que es el AVG. Los AVG también pueden romperse produciendo una hemorragia cerebral masiva. Esta patología tiene una alta mortalidad en el período neonatal. La ecografía permite diagnosticar el AVG ya en el período intrauterino, así como en el período neonatal, y es útil para monitorizar la embolización y su seguimiento posterior, mientras persista la fontanela anterior abierta.

El tratamiento del AVG es neurorradiológico intervencionista, el cual ha mejorado mucho el pronóstico en relación a la neurocirugía^{34,40}. Consiste en la embolización paulatina del AVG, reduciendo el flujo sanguíneo. Los diversos métodos de embolización paulatina han dado resultados satisfactorios, es decir, tanto la obstrucción de arterias nutricias^{117,205} como la entrada por vía transtorcular⁹⁸

y por ambas vías [40] tienen un elevado porcentaje de efectividad. La embolización se puede llevar a cabo con partículas sólidas o con cola acrílica por vía arterial, con balones por vía arterial o venosa, o embolización intravenosa por espirales. La elección de la estrategia dependerá de las imágenes arteriales y venosas y de la clasificación del AVG.

MALFORMACIONES VENOSAS

CAVERNOMAS INTRACRANEALES

Son malformaciones en las que los vasos sanguíneos aparecen dilatados, agrupados y separados entre sí por paredes de grosor variable. Dado que no se rellenan de contraste en la exploración arteriográfica ni flebográfica, el diagnóstico se lleva a cabo por TC o RM. En la edad infantil, constituyen el 25 % de todos los cavernomas⁸³ y la mayoría de los pacientes tienen edades superiores a 10 años. Se localizan en cualquier estructura intracraneal, preferentemente en hemisferios cerebrales, cerebelo y tronco cerebral¹⁸⁵. Otras localizaciones más raras son el seno cavernoso, espacios intraventriculares y ángulo pontocerebeloso²³⁹.

Pueden producir sintomatología de efecto de masa por su capacidad expansiva, que dependerá de su localización, y, especialmente, por su tendencia a sangrar. La hemorragia intraparenquimatosa se presenta con mayor frecuencia en niños que en

adultos, siendo en los primeros en el 30 % y 80 % de los casos según diferentes autores^{90,252}, a diferencia de las cifras mucho más bajas en adultos, como del 12,6 %²³⁴. Los cavernomas quísticos pueden alcanzar un volumen gigantesco y pueden acompañarse de otras malformaciones, observándose habitualmente en niños^{107,176}.

Las características fundamentales más frecuentes en la visualización de los cavernomas por RM incluyen [210]: 1- Imágenes de hiperseñal tanto en T1 como en T2. 2- Hiposeñal periférica, que se visualiza mejor en T2. 3- Ausencia de efecto de masa. 4- Edema moderado o ausente. 5- En casos de cavernomas múltiples, posibilidad de observar cavernomas de diferentes épocas por su distinto aspecto.

Desde el punto de vista etiopatogénico, los cavernomas deben diferenciarse de los hemangiomas cavernosos. Los primeros son malformaciones venosas que se encuentran en el sistema nervioso central y que son consecuencia de una anomalía de la embriogénesis en un estadio precoz (segunda y tercera semana de gestación), donde el sistema embrionario está formado de una red angioblástica que se cruza progresivamente antes de diferenciarse de arterias y venas, y suelen aumentar de tamaño con el tiempo. Los hemangiomas cavernosos, por el contrario, son lesiones proliferativas del endotelio vascular que aumentan de tamaño en forma predecible y luego sufren una involución espontánea, son

esporádicos y no tienen una base genética.

Si bien los cavernomas suelen presentarse en forma aislada, existen casos de cavernomas múltiples, ya sean concomitantes o de aparición sucesiva²⁴⁰. Pueden presentarse de forma esporádica o con carácter familiar y dominante, asociado generalmente a una mutación en el cromosoma 7q11.2-q21^{53,75,100,125}, especialmente en sujetos de origen hispano, con otras localizaciones genéticas en otras etnias. El tratamiento de elección para los cavernomas es la gamma-radioterapia cuando su tamaño lo permite (diámetro inferior a 3,5 cm) y por ser únicos, y especialmente cuando son profundos e inabordables quirúrgicamente. El tratamiento quirúrgico estaría indicado en caso de cavernomas corticales o subcorticales únicos, voluminosos, que sangran con facilidad o que producen crisis epilépticas con mala respuesta al tratamiento farmacológico. Resultan difíciles o imposibles de extirpar los situados en el tronco cerebral (Fig. 10), glándula pineal, seno cavernoso y ganglios de la base⁸⁸.

SINUS PERICRANII

Es una malformación congénita que afecta a las venas diploicas, consistente en una colección de vasos sanguíneos venosos no musculares o hemangiomas venosos, adheridos íntimamente a la superficie externa del hueso craneal, que comunica directamente con un seno

venoso intracraneal. La sangre le llega de un seno venoso intracraneal y vuelve al mismo seno venoso. El nombre de "sinus pericranii" fue dado en la primera descripción que se conoce en la literatura sobre esta patología [218], que definía al problema como un quiste cuyo contenido era sangre circulante. Posteriormente, este trastorno ha recibido diferentes nombres, tales como "variz espúrea" circunscrita a las venas diploicas frontales, "hematocele pericranii", etc. El sinus pericranii se localiza preferentemente en zona frontal y se diagnostica generalmente en los primeros meses o años de la vida. El signo clínico habitual es el abultamiento pulsátil local de variable tamaño que aumenta cuando la cabeza está en posición baja, cuando se comprime la yugular, con el llanto y con la tos.

Aunque no hay acuerdo respecto a la naturaleza de este trastorno, se admite que hay un verdadero sinus pericranii que desaparece con la presión externa, y un pseudo-sinus pericranii, que parece corresponder a un angioma o cavernoma de componente venoso y que no desaparece completamente con la presión²⁴¹. Se considera que el verdadero sinus pericranii tiene un origen congénito y es un verdadero angioma, aunque hay autores que preconizan una predisposición congénita que es favorecida por otras alteraciones, tales como traumatismos, vómitos, tos y otros esfuerzos. La diferencia histológica entre los casos

congénitos y los de etiología traumática es que los primeros tienen paredes de origen vascular y en ellos se han observado venas finas que comunican con algún seno venoso intracraneal, mientras que en los segundos no existen paredes vasculares, al menos al principio, pero después se forma una cápsula de tejido conjuntivo.

En el momento actual, la resonancia magnética angiográfica es el estudio diagnóstico de elección y permite ver la malformación con suma claridad incluso en el recién nacido, observándose el vaso venoso comunicando el seno longitudinal superior con el sinus pericranii.

El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica de la malformación²³⁷. Una coagulación de los pedículos transóseos dejando exangüe la zona operatoria facilita la extirpación sin problemas¹². En algunos casos hay que rellenar el hueco óseo con diversas sustancias tras la extirpación del quiste sanguíneo.

Algunas malformaciones congénitas que conllevan una masa líquida son capaces de provocar anomalías en la morfología y en la situación de los vasos. Las dos entidades principales son el síndrome de Dandy-Walker y los quistes aracnoideos.

SÍNDROME DE DANDY-WALKER

Es una malformación congénita de la fosa posterior, que ocurre durante las primeras seis semanas de gestación¹⁶⁵. La presencia de una formación quística en la fosa posterior desde una época embrionaria tan temprana impide el descenso del inion a una posición normal, quedando situado definitivamente en una posición muy alta. Ello hace que los senos laterales y el seno recto también queden en posición muy alta y sigan una trayectoria de abajo-arriba en su curso antero-posterior. Con ello, la prensa de Herófilo adquiere una configuración en Y invertida en vez de la T invertida que se ve en los sujetos normales¹⁷⁰. Esta anomalía va acompañada de escasez de vascularización venosa procedente de la fosa posterior.

QUISTES ARACNOIDEOS

Pueden asentar en cualquier parte de la cavidad craneal, siendo sus localizaciones preferentes la fosa posterior, las zonas silvianas, el espacio interhemisférico, la región suprasellar y la zona de la lámina cuadrigeminal. En cualquiera de estas localizaciones, especialmente en los quistes aracnoideos de localización retro y supracerebelosa, el sistema venoso presenta las mismas alteraciones descritas en el síndrome de Dandy-Walker¹⁶⁴.

2.1.2. Malformaciones asociadas a síndromes neurocutáneos.

SÍNDROME DE STURGE-WEBER

También denominado angiomatosis encéfalo facial o meningofacial, se caracteriza por la presencia de un nevus flammeus congénito, de color rojo vinoso, que compromete el área facial invadida por la primera rama sensitiva del nervio trigémino -con o sin compromiso de otras zonas faciales homolaterales-, la retina y la meninges homolateral. Otros hallazgos clínicos incluyen crisis epilépticas que se presentan entre el 75 %²⁷ a 90 %¹⁶³ de los casos, fundamentalmente de inicio focal, hemiparesia o hemiplejía contralateral al angioma leptomeníngeo, y retraso mental en aproximadamente el 60 % de los casos¹⁵⁹. Frecuentemente se observan calcificaciones ipsilaterales y hemiatrofia cerebral progresiva, secundarias al crecimiento del angioma leptomeníngeo. El curso clínico de los pacientes afectados guarda una relación directa con los cambios neurorradiológicos. Usualmente se compromete la región parieto-occipital, aunque puede afectarse todo el hemisferio cerebral. Las alteraciones oculares que pueden presentarse consisten en bftalmia, glaucoma, y pérdida de la visión en el mismo lado que el nevus facial y la lesión cerebral, en el caso de que exista un angioma coroideo, que se encuentra en el 40 % de los casos. La presencia de nevus flammeus bilateral

puede estar asociada a compromiso intracraneal uni o bilateral¹⁵⁹. Este trastorno suele ser esporádico y su origen es desconocido. Algunos autores sostienen que el nevus flammeus podría representar una condición telangiectásica de los capilares, que correspondería más a una alteración congénita de sus paredes que a un verdadero angioma^{14,197}.

Se han descrito también casos de angioma leptomeníngeo en ausencia de nevus flammeus facial, cuya presencia puede sospecharse por el hallazgo de calcificaciones intracraneales^{9,159,162}. No se acompaña de anomalías oculares, ya que éstas se hallan presentes sólo en aquellos pacientes con síndrome de Sturge-Weber con nevus flammeus que compromete el párpado superior¹⁵⁹. Si bien resulta un tema controvertido incluir estos casos dentro del síndrome de Sturge-Weber por la similitud de las alteraciones intracraneales, está generalmente aceptado en la actualidad. Tal vez en un futuro próximo los estudios de genética molecular permitan confirmar o descartar el diagnóstico de síndrome de Sturge-Weber, determinando si se trata de una variedad de la misma enfermedad.

También se han descrito casos raros de nevus flameus en localizaciones atípicas, como la región occipital, sin compromiso del área trigeminal, asociado a angioma leptomeníngeo²⁰³.

La angio-RM cerebral suele mostrar anomalías venosas en el parénquima cerebral del lado del angioma leptomeníngeo consistentes en pérdida de las venas corticales superficiales, tortuosidad de venas profundas y ocasionalmente curso bizarro de venas cerebrales; y a medida que se produce atrofia del hemisferio cerebral comprometido, se observa disminución del calibre o desaparición de las ramas arteriales intracraneales. El estudio por RM con gadolinio (Gd) permite objetivar la presencia del angioma leptomeníngeo, así como la existencia de lesiones intraoculares, y se observan como zonas de hiperseñal a nivel de las leptomeníngeas comprometidas y del globo ocular. El angioma coroideo también puede ser diagnosticado por medio de la angiografía con verde-indocianina^{193,196,247}.

En algunos pacientes, el tratamiento del nevus flammeus puede realizarse con láser, especialmente en casos poco extensos y no muy pigmentados. El angioma coroideo en los pacientes sintomáticos puede ser tratado con fotocoagulación, si bien en las últimas publicaciones la tendencia es a utilizar la radioterapia externa con fotones de alta energía en bajas dosis. El éxito de esta terapia depende del tiempo transcurrido desde la aparición de los primeros síntomas y el inicio del tratamiento, de la formación de fibrosis subretiniana, y de la presencia de glaucoma secundario^{196,256}. En pacientes

con epilepsia intratable, especialmente en aquellos casos con hemiparesia, podría estar indicada la cirugía -lobectomía, hemisferectomía o, menos efectiva, la callosotomía-. No obstante, los casos de mejor respuesta, incluso con control de las crisis, son aquellos que son tratados con lobectomía o hemisferectomía durante el primer año de vida.

NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 (NF1)

Es una enfermedad neurocutánea producida por una alteración a nivel del cromosoma 17 (17q11.2), que se hereda en forma autosómica dominante, aunque aproximadamente el 50 % de los casos obedecen a mutaciones espontáneas. El resultado es una proteína deficiente, la neurofibromina, cuya función consiste en inhibir el desarrollo tumoral. Clínicamente se caracteriza por la presencia de manchas café con leche, presentes generalmente desde el nacimiento, efélides axilares e inguinales, neurofibromas cutáneos, subcutáneos y plexiformes, nódulos de Lisch en iris, alteraciones esqueléticas que incluyen escoliosis, pseudoartrosis de huesos largos, displasia esfenoidal; macrocefalia, baja talla, pubertad precoz, y predisposición para el desarrollo de neoplasias. A nivel de SNC, se observa mayor predisposición para presentar crisis epilépticas, cefalea, hidrocefalia debida a estenosis del acueducto de Silvio, trastornos del lenguaje, del aprendizaje y síndrome de déficit de

atención con hiperactividad, así como glioma de vías ópticas, tronco y más raramente en otras localizaciones¹⁶⁸. Pese a que las alteraciones vasculares se detectan pocas veces en el estudio clínico de los pacientes con NF1, siendo referidas en el 9% de los casos en una de las primeras series en las que se buscó⁵⁸, las comprobaciones anatómicas en material de autopsia de estos sujetos han puesto en evidencia hallazgos de vasculopatía, habiendo series de pacientes autopsiados en las que un gran porcentaje de casos mostraban un mayor o menor grado de lesión vascular¹⁹⁰. La posterior práctica rutinaria de angiografía convencional cerebral y renal ha permitido ver malformaciones y oclusiones arteriales en cualquier estructura. Desde la primera descripción de Hilal et al.⁸⁴ con demostración de la obstrucción de arterias cerebrales por angiografía convencional, se han referido anomalías de carótidas y/o de vertebrales en varias ocasiones^{110, 214, 223, 227, 233, 244}, correspondiendo un gran número de casos a imágenes de moyamoya, fenómeno vascular poco conocido en aquellas épocas y, por ello, sin ser mencionado en muchos de aquellos trabajos. Sabota et al.²¹⁴ revisaban la alteraciones vasculares en 43 casos de la literatura asociados a NF1, pudiendo sacar algunas conclusiones, expresadas en una clasificación de los cambios vasculares en tres grupos: a) Lesiones oclusivas asociadas con el fenómeno de moyamoya. b) Cambios aislados de tipo

aneurismático. c) Cambios de tipo aneurismático junto con otros estenóticos. El fenómeno moyamoya fue observado en el 70% con una edad significativamente menor (promedio de 14 años) que en los otros grupos (promedio de más de 40 años). La asimetría de las ramas vasculares en el círculo de Willis fue observada por angiografía convencional²⁴⁴, pero se objetiva mucho mejor utilizando la resonancia magnética angiográfica.

Este cuadro vascular asociado a síndrome de moyamoya en sujetos con NF1 es más frecuente en mujeres que en varones. Nosotros lo hemos encontrado en niñas de pocos meses de edad.

Hay muchos casos en los que la obstrucción de las arterias carótidas y/o vertebrales, e incluso de los senos cavernosos, pueden verse comprimidos por tumores extensos que afectan al quiasma y al hipotálamo¹⁶¹, pero las lesiones vasculares en la NF1 son básicamente primarias⁷³, habiéndose encontrado casos con proliferación de la capa íntima y fragmentación de la capa elástica, que conducirían a alteraciones de tipo estenótico y aneurismático respectivamente. En los últimos años hay trabajos de investigación que hacen sugerir la influencia que pueden tener las isoformas de la neurofibromina sobre los vasos sanguíneos^{154, 217}.

SÍNDROME DE PASCUAL-CASTRO-VIEJO II

La primera descripción de este síndrome fue realizada por Pascual-Castroviejo en 1978¹⁶⁹, y en 1996 presenta una nueva serie de 17 casos, proponiendo el nombre de síndrome hemangioma vascular complejo¹⁶⁶. Numerosas publicaciones posteriores han aportado nuevos casos^{15,60,143,178, 228}.

Se caracteriza por asociar la presencia de hemangioma cutáneo capilar o cavernoso, anomalías vasculares intra o extracraneales -entre las cuales son las más frecuentes la persistencia de arterias embrionarias intracraneales, la agenesia o hipoplasia de los troncos supraórticos (habitualmente carótida y vertebral ipsilateral al hemangioma), distribución anómala de las arterias intracraneales a partir de los troncos carotídeos o vertebrales que entran en la cavidad craneal, y la coartación de aorta- y malformaciones cerebrales, especialmente de fosa posterior, como la malformación de Dandy-Walker, o la hipoplasia cerebelosa. También se ha asociado a trastornos de la migración neuronal. En muchos casos se asocian además cardiopatía congénita, anomalías oculares ipsilaterales a un hemangioma facial (cataratas, atrofia de nervio óptico) y/o defectos de cierre de la pared abdominal y del esternón.

El hemangioma cutáneo sigue la evolución típica de estas lesiones vasculares, con un rápido crecimiento

en el período neonatal (Fig. 11) y una lenta regresión posterior, con una regresión completa en el 95 % de los casos antes de los 9 años de edad. Los voluminosos hemangiomas faciales pueden dejar una piel muy laxa y fea (Fig. 12). Los hemangiomas capilares (o nevo en frambuesa) son lesiones bien delimitadas, de color rojo intenso, protuberantes y compresibles. Pueden estar presentes al nacer o aparecer en los dos primeros meses de vida, precedidos por una mancha eritematosa o una zona pálida. Los hemangiomas cavernosos son lesiones de localización más profunda, por lo que tienen un aspecto más difuso y peor definido que los hemangiomas capilares. Las lesiones son quísticas, duras o compresibles, y la piel que las recubre puede tener un color normal o una tonalidad azulada. Los hemangiomas mixtos tienen un componente profundo con un hemangioma capilar superpuesto. Las arterias intracraneales pueden mostrar ensanchamiento considerable de su luz (Fig. 13) y sufrir con el tiempo la misma reducción de tamaño (Fig. 14) que la observada en la piel.

Estas características clínicas de los hemangiomas permiten diferenciarlos fácilmente de otras alteraciones vasculares, como el nevus flammeus del síndrome de Sturge-Weber. El tratamiento de los mismos en general no es necesario dada su evolución a la regresión espontánea, aunque en algunas oportunidades, como cuando se

comprometen órganos vitales o son muy deformantes, puede ser necesaria la utilización de corticoesteroides.

ENFERMEDAD DE VON HIPPEL Y LINDAU (VHL)

VHL es un trastorno hereditario por vía autosómica dominante con susceptibilidad heredada para varias formas de cáncer. El locus de la enfermedad fue localizado próximo al locus del oncogen RAF-1 en el cromosoma 3p25²⁰¹. La anomalía genética, a *defective tumor suppressor gene*, ha sido identificado y localizado en el cromosoma 3p25-p26¹¹⁹. Las lesiones que pueden presentarse en sujetos con VHL incluyen: hemangioblastoma retiniano, cerebeloso, de tronco cerebral o médula, quistes o carcinomas renales, feocromocitoma, quiste hepático, quiste o adenoma pancreático, tumor de los islotes de Langerhans, quiste o adenoma del epidídimo, adenoma, angioma o hemangioblastoma renal, quiste o adenoma óseo, y hemangioblastoma de la piel. Estas lesiones pueden variar mucho en número, tamaño, localización y cantidad de órganos afectados¹⁵⁸.

El hemangioblastoma es una fina red vascular de canales o cavernas endoteliales, generalmente sin la presencia de células neuronales o gliales. En el cerebelo puede ser quístico con contenido de fluido xantocrómico. En la pared del quiste se encuentra habitualmente un pequeño

nódulo altamente vascular. Las lesiones están bien delimitadas y generalmente no son localmente invasivas ni suelen metastatizar.

A nivel ocular, la lesión típica de VHL es el hemangioblastoma de la retina. La lesión ocular se presenta con una frecuencia que oscila entre un 22%³² y 54%³⁷; es bilateral en el 30% y unilateral pero múltiple o recurrente en el 30%. Pueden descubrirse en la infancia o en la vejez⁵⁴. Hay lesiones que, tras su diagnóstico, pueden permanecer estáticas hasta 10 años¹⁰⁴, aunque lo habitual es que tengan un crecimiento rápido o a medio ritmo. Las lesiones se localizan la mayoría de las veces en zonas periféricas de la retina, a veces en región macular. Cuando afectan al disco óptico, puede parecer que corresponden a edema, tumor o neuritis⁹⁵.

El hemangioblastoma del SN ocurre en el cerebelo, tronco cerebral, médula espinal y cerebro, constituyendo su lesión clásica. Constituyen del 42%¹¹⁴ al 44%¹⁵¹ de la totalidad de hemangioblastomas en VHL. Aunque muy raramente, el hemangioblastoma puede localizarse en los hemisferios cerebrales¹⁴¹, nervio óptico⁹⁶, glándula pituitaria⁴⁴ y tercer ventrículo¹²³. Los hemangioblastomas del cerebelo representan entre el 23%⁹⁹ y 40%¹⁵¹. El diagnóstico de estos tumores se realiza usualmente en adultos jóvenes, aunque muy ocasionalmente se ha visto en niños por

debajo de 10 años⁹³. El síntoma más frecuente son las cefaleas. Los signos habituales del hemangioblastoma del cerebelo son: ataxia, edema papilar, nistagmus, estrabismo convergente bilateral, parálisis facial y demencia, encontrándose con menos frecuencia disminución del nivel de conciencia, paresia de miembros inferiores, disminución de la agudeza visual y disartria⁹⁹. Algunos casos pueden presentar eritrocitosis, secundaria a la producción de eritropoyetina por el hemangioblastoma. Los hemangioblastomas cerebelosos son la causa de muerte en el 82% de los pacientes con VHL^{114,151}, pero una detección temprana del tumor puede mejorar el pronóstico. Ello se consigue en la actualidad gracias a los estudios de detección de portadores de la enfermedad por genética molecular e investigación por métodos de imagen en los sujetos afectados de VHL, habiéndose encontrado hemangioblastomas del CNS en alrededor del 50%¹⁵¹. Entre el 42%¹⁵¹ y el 50%⁵⁷ presentan lesiones múltiples. La sintomatología de afectación de fosa posterior aparece unos 15 años antes en los casos de hemangioblastoma del SNC en casos de VHL que en los esporádicos¹⁵¹. Más del 50% de los sujetos con VHL presentan hemangioblastoma de cerebelo¹¹⁴, siendo el 75% de tipo quístico, usualmente con pequeños nódulos murales, y el 20% sólidas; 10% son múltiples, y 10% recurrentes. Los hemangioblastomas de tronco constituyen aproximadamente el 5% del total de

los tumores en VHL. La sintomatología va a depender fundamentalmente de su tamaño, pero predomina la afectación de pares craneales y de vías piramidales y sensitivas. Pueden ser interpretados el cuadro clínico y las imágenes quísticas bulbares como siringobulbia. Los hemangioblastomas espinales se presentan con una frecuencia tres veces mayor que los de localización bulbar¹¹⁴. La localización del hemangioblastoma es intramedular en casi dos tercios de los casos, intramedular extradural en un cuarto y el resto extradural.

El diagnóstico se realiza actualmente con gran facilidad mediante estudio por resonancia magnética (RM) y por RM angiográfica (RMA) que nos proporcionan imágenes muy fidedignas sobre la localización, tamaño, estructura sólida o quística, localización del nódulo, vías de alimentación y de evacuación vascular, y relación con otras estructuras. La RM enriquecida con Gadolinio (Gd-DTPA-RM) es capaz de demostrar mayor número de lesiones, de separar la zona tumoral de la edematosa, así como los componentes quísticos de los sólidos. La RMA constituye un estudio imprescindible preoperatoriamente ya que define alimentación y evacuación sanguínea con buena diferenciación de los vasos, y confirma la naturaleza de las lesiones. Además, es capaz de estudiar la lesión vascular cualquiera sea su localización en el cuerpo, incluida la retina, en la que falla la RM incluso cuando se enriquece con Gd-DTPA, en un alto número de casos⁵⁷.

El tratamiento de las lesiones oculares incluyen la fotocoagulación y la crioterapia¹⁰. Las lesiones muy grandes pueden responder a la resección transescleral¹⁷², pero las muy avanzadas en fase tardía pueden necesitar diatermia o enucleación [246]. Los hemangioblastomas del cerebelo son más fácilmente abordables que los de localización bulbar y medular. Aunque la resección en los tumores únicos es exitosa en un alto porcentaje de casos, el resultado final depende de varios factores, tales como naturaleza del hemangioblastoma -mejores resultados en el quístico que en el sólido-, localización y tamaño. La mortalidad más alta se observa en los tumores sólidos del cuarto ventrículo¹¹⁴. Las técnicas de microcirugía y las nuevas estrategias de neurorradiología terapéutica con embolización preoperatoria de los vasos que alimentan al hemangioblastoma, han mejorado considerablemente el pronóstico de estos tumores. Sin embargo, su alta tendencia a la multifocalidad y a la recurrencia son serios problemas que quedan aún por resolver.

SÍNDROME DE PROTEUS

Es un trastorno poco frecuente del crecimiento celular que afecta a los tejidos ectodérmicos y mesodérmicos, debido a una mutación somática durante el desarrollo temprano, determinando un mosaicismo, por lo que las anomalías que presenta son muy

variables¹⁹. Se caracteriza por la presencia de un crecimiento excesivo y asimétrico de casi cualquier parte del cuerpo, gigantismo parcial de manos y pies, nevus verrugosos epidérmicos lineales, nevus pigmentados, hipopigmentados, o angiomasos, hamartomas lipomatosos subcutáneos, múltiples linfangiomas, múltiples hemangiomas intra o extracraneales, engrosamiento de los huesos y crecimiento excesivo de los músculos sin debilidad, de la piel y de los tejidos subcutáneos, con hiperplasia plantar de aspecto cerebriforme, e hipoplasia dérmica⁸⁰. A nivel del SNC la patología es diversa: atrofia cerebral unilateral, hemimegalencefalia, lipoangiomas meníngea, polimicrogiria, porencefalia y calcificación cerebral⁵². Los signos oculares incluyen microftalmía unilateral, heterocromía de iris, anisocoria, miopía severa, desprendimiento retiniano, cataratas, coriorretinitis, estrabismo y ceguera, entre otros. Algunas de las complicaciones incluyen deformidades esqueléticas, lipomas invasores, tumores benignos y malignos y trombosis venosa profunda, con riesgo elevado de tromboembolismo pulmonar^{20,213}. Ejemplos de este síndrome están representados en el Quasimodo de Victor Hugo en el Jorobado de Notre Dame, y en el famoso hombre elefante, Joseph Merrik, que por mucho tiempo fue mencionado en la literatura médica como un ejemplo de neurofibromatosis.

2.1.3. Alteraciones vasculares en enfermedades del metabolismo.

ENFERMEDAD DE MENKES

La enfermedad de Menkes es un trastorno de herencia recesiva ligada al X, que afecta al transporte de cobre. Se produce por una mutación en el gen ATP7A que codifica una ATPasa de transmembrana transportadora de cobre. Las mutaciones detectadas son numerosas⁷⁶. Hay niveles bajos de cobre en suero y en los tejidos, especialmente hepático, y de ceruloplasmina, con gran aumento del cobre a nivel de la mucosa intestinal y del riñón. La anomalía de las proteínas transportadoras de cobre o el secuestro del cobre en las células entéricas impedirían el acceso del mismo a las enzimas cobre-dependientes, que juegan un papel importante en la función neuronal y en la arquitectura vascular, lo que produciría su disfunción, con las consecuentes alteraciones clínicas. Estas incluyen la presencia de una facies peculiar con un cabello fino rizado hipopigmentado característico, que se fractura cerca de su nacimiento, aunque se han descrito algunos casos en que las alteraciones del cabello no se observan. Presentan, además, retraso mental, convulsiones, retraso del crecimiento y alteraciones esqueléticas con osteopenia. Las grandes arterias del cerebro, las vísceras y los miembros muestran elongación, tortuosidades, y zonas de dilatación y de estrechamiento. Un defecto de la

formación de la elastina fragmenta y duplica la lámina elástica interna, lo que produce alteraciones degenerativas tempranas. Existe gran atrofia cortical cerebral con degeneración de la sustancia gris y desmielinización secundaria. Los mecanismos fisiopatológicos de la degeneración neurológica son desconocidos. Se ha sugerido que la misma sería consecuencia de⁸⁹: 1- Flujo sanguíneo errático y turbulento como consecuencia de la tortuosidad de los vasos, lo que predispone a la trombosis vascular y al embolismo arterio-arterial con el subsecuente infarto cerebral. 2- Aumento de los radicales libres con efectos citotóxicos, como consecuencia de la alteración en la función de las enzimas superóxido-dismutasa y citocromo-C-oxidasa.

Se ha intentado la terapia de reemplazo de cobre con variable éxito, ya que el defecto del transporte intracelular de cobre no puede superarse sólo con la administración del mismo.

HIPERHOMOCISTEINEMIA

La homocistinuria es un raro trastorno del metabolismo debido a un déficit de la cistationina beta-sintetasa. Estos niños presentan precozmente patología cardiovascular y múltiples episodios de trombosis¹⁴⁸.s En las últimas dos décadas se han publicado multitud de trabajos que demuestran que la hiperhomocisteinemia es un factor independiente para la arterosclerosis, el ictus^{26,202} y las trombosis venosas⁴⁹. La

mayoría de estos estudios han sido realizados en adultos, aunque también se ha demostrado que valores moderadamente elevados actúan como factor de riesgo para el ictus infantil²²⁹.

2.2. Síndrome de moyamoya

El síndrome de moyamoya es una forma de enfermedad oclusiva cerebrovascular caracterizada por hallazgos angiográficos de oclusión a nivel de la porción terminal de la arteria carótida interna junto con anomalías en la red vascular de la base del cráneo⁶¹. La incidencia y prevalencia de esta enfermedad son de 0,35 y 3,16 casos respectivamente por 100.000 habitantes/año en Japón, manteniéndose prácticamente constante²⁴⁵. La enfermedad predomina en mujeres (1,8)²⁴⁵. Según la edad de aparición, podemos encontrar una forma de la infancia que se presenta por debajo de los 10 años (47,8% de los pacientes) y una forma del adulto que aparece entre los 25 y 49 años²⁴⁵. Aunque la mayoría de los estudios epidemiológicos han sido realizados en Japón, es claro que existen diferencias geográficas en cuanto a su prevalencia. Se han descrito casos en otras razas, pero ninguna muestra un incidencia tan alta como en la población japonesa. En la serie publicada por Lanthier de pacientes de Montreal, de 46 niños con ictus isquémico, 6 fueron diagnosticados de síndrome moyamoya¹¹⁶.

Hasta el momento la patogenia es desconocida, estableciéndose un debate entre diferentes autores si se trata de una entidad congénita o adquirida^{109, 255}. Existen una serie de consideraciones generalmente aceptadas: en primer lugar la lesión primaria va a ser una progresiva estenosis u oclusión de las arterias del polígono de Willis y de las ramas distales de la carótida interna; en segundo lugar se va a formar una red de vasos anormales (vasos de moyamoya, por la similitud de la imagen angiográfica con el humo de los volcanes –moyamoya en japonés-) en la base del cerebro como respuesta a la progresiva isquemia cerebral; en tercer lugar los síntomas y signos clínicos son la manifestación de los eventos cerebrovasculares secundarios a las lesiones vasculares, incluyendo hemorragias intracraneales, infartos, y ataque isquémico transitorio (AIT); y por último el mayor componente celular y la delgada íntima de los vasos patológicos del polígono de Willis son células musculares lisas que proliferan y migran por un mecanismo todavía desconocido, aunque puede tener que ver con cambios bioquímicos y morfológicos observados en la matriz extracelular¹³². Se han buscado factores hereditarios que puedan influir en esta anormal producción de células musculares por la alta incidencia en Japón⁶⁹, por formas de aparición familiar¹⁰⁸ o formas asociadas a enfermedades congénitas tales como la anemia de células falciformes²⁰⁰, la neurofibromatosis¹¹³ y síndrome de

Down¹⁴². Fukuyama et al sugirieron un modelo multifactorial para explicar los casos familiares^{63,64}. La mayoría de los casos, de cualquier modo, son esporádicos. Aunque hay factores hereditarios envueltos en la ocurrencia o susceptibilidad a padecer la enfermedad, la forma de presentación clínica y el modo de progresión van a favor de un entidad adquirida. A través de series publicadas se han ido describiendo múltiples hipótesis patogénicas, entre las que se incluyen las vasculitis con o sin mecanismo autoinmunitario^{102,220,221}, infecciones (virus²⁵¹, bacterias anaerobias -*Propionibacterium acnes*-²⁵⁰), trombosis^{86,87,253}, arteriosclerosis juvenil^{86,87}, traumatismos craneoencefálicos⁵⁶, alteraciones en el sistema nervioso simpático¹⁰⁸, estados postradiación^{22,175}, etc.

Las manifestaciones clínicas son secundarias a los eventos cerebrovasculares: AIT, infartos cerebrales, hemorragias intracraneales o más raramente crisis epilépticas. Existen pacientes asintomáticos que son diagnosticados por los hallazgos angiográficos, sobre todo en las forma familiares. En la forma de moyamoya infantil predomina la clínica isquémica (40% AIT y 29% infartos) siendo otras manifestaciones menos frecuentes: paresias motoras, alteraciones del nivel de conciencia y alteraciones sensitivas. El curso clínico puede ser tanto recidivante como progresivo. Algunos síntomas isquémicos tales como debilidad o parestesias pueden ser provocados por hiperventilación (llorar, to-

car instrumentos de viento). Los infartos pueden precipitarse por infecciones respiratorias de vías altas¹³².

En los niños los cambios angiográficos progresan con el tiempo a veces rápidamente. Las expectativas en cuanto a las actividades de vida diaria y supervivencia son aceptables, ya que es rara la presencia de infartos o hemorragias irreversibles. Algunas publicaciones hablan de series de niños con mala adaptación social por una pobre habilidad intelectual, desarrollo psicomotor o cambios en la personalidad. En general un inicio temprano de la enfermedad suele relacionarse con retraso psicomotor¹³².

Hay varios trabajos que intentan buscar marcadores de laboratorio sin demasiado éxito por el momento. Se han propuesto marcadores infecciosos como anticuerpos (*Propionibacterium acnes*²⁵⁰, virus de Epstein Barr, CMV²⁵¹) o DNA viral amplificado por PCR. También anticuerpos anticardiolipina, autoanticuerpos frente a fosfatidilglicerol, que parecen mostrar títulos altos tanto en casos primarios como secundarios¹³².

La prueba diagnóstica por excelencia es la angiografía, que va a mostrar la oclusión o estenosis bilateral de la arterias carótidas y los vasos de moyamoya. Takaku y Suzuki^{220,221} han dividido la enfermedad en fases según los hallazgos angiográficos: I. adelgazamiento de la luz de los sifones

carotídeos, 2. aparición inicial de los vasos de moyamoya, 3. intensificación de los vasos de moyamoya, 4. minimización de los vasos de moyamoya, 5. reducción de vasos de moyamoya y 6. desaparición de los vasos de moyamoya y circulación colateral sólo procedente de la carótida externa. Los hallazgos en la TAC son variables, dependiendo del curso clínico. En las formas hemorrágicas veremos áreas de hiperdensidad en ganglios basales mientras que en las isquémicas veremos áreas de hipodensidad, generalmente confinada a áreas corticales y subcorticales [255]. La presencia de infartos lacunares es más frecuente en adultos. La administración de contraste permite ver vasos sinuosos y curvilíneos a nivel de ganglios basales¹³². La RM y la angio-RM son técnicas muy útiles ya que pueden demostrar lesiones no detectables por TAC, y lesiones de tronco. Además, con la angio-RM podemos ver los vasos de moyamoya en la mayoría de los pacientes (Fig. 15 y 16)¹³².

La mayoría de los pacientes en algún momento van a requerir tratamientos quirúrgicos de revascularización (77%)⁶². Los esteroides han sido considerados efectivos en ciertos casos: 1) pacientes con movimientos involuntarios, 2) en fases activas de múltiples episodios de isquemia o hemorragia. Los antiagregantes se utilizan para prevenir la trombosis a nivel del polígono de Willis. Otros fármacos

como los vasodilatadores o fibrinolíticos también han sido utilizados con el mismo objetivo. De todos modos, la eficacia de estos tratamientos nunca ha sido demostrada en ensayos clínicos. Los tratamientos quirúrgicos pueden ser de tres tipos: bypass quirúrgico directo, bypass quirúrgico indirecto, y la combinación de ambos. El bypass directo se realiza entre la arteria temporal superficial y la arteria cerebral media²⁵⁴. El problema de esta técnica es que requiere técnicas de microcirugía y muchas veces es imposible encontrar una rama cortical de la ACM con la que realizar la anastomosis. El bypass indirecto consiste en introducir flujo del territorio carotídeo externo en el territorio carotídeo interno a través de la unión de tejidos: la encefaloduroarteriosinangiosis¹³⁴ y la encefalomiosinangiosis¹⁰¹ son los más comúnmente utilizados.

2.3. Vasculitis del SNC.

La incidencia de vasculitis en niños es baja. En la literatura se encuentran casos aislados, la mayoría de ellos secundarios, siendo las vasculitis aisladas del SNC muy infrecuentes. En la serie de Lanthier et al de 46 niños con ictus isquémicos, sólo dos presentaron una angeítis aislada del SNC y 1 una vasculopatía lúpica¹¹⁶.

La vasculitis aislada del SNC es una angeítis idiopática que para su diagnóstico requiere una confirmación patológica y una exclusión de todos aquellos

procesos que pueden cursar con vasculitis de la circulación craneal^{5,33,147}. En los adultos se han descrito múltiples formas clínicas y patológicas con diferentes grados de severidad³³. La literatura en la infancia está limitada a algunos casos descritos, la mayoría con un pronóstico fatal^{165, 103, 112, 128, 133, 150, 153, 209, 219}.

Las vasculitis aisladas del SNC (VASNC) son clasificadas como granulomatosas (aquellas que cuentan con la presencia de células gigantes en el infiltrado inflamatorio de la pared vascular) y no granulomatosas¹²². EL tamaño de las arterias determinado por angiografía puede dividirse en: grandes (arterias carótidas, sistema vertebro-basilar y sus ramas primarias incluyendo los segmentos A1, M1 y P1), medianas (ramas secundarias y terciarias de grandes arterias) y pequeñas (ramas cuaternarias generalmente menores de 1 mm)⁴. Según esto también podemos clasificarlas como VASNC de pequeños vasos y VASNC de medianos y grandes vasos. En la literatura sólo ha sido descrito un caso de VASNC granulomatosa que afecte a la médula espinal en la infancia⁶⁵, el resto han sido referidos a vasos intracraneales.

VASNC de pequeño vaso. La mayoría de las vasculitis primarias del SNC descritas en los adultos tienen afectación de los pequeños vasos³³. Existen muchas similitudes entre los adultos y los niños: frecuentemente el curso clínico es gradual y variable, con-

sistente en cefaleas, crisis focales, déficits neurológicos multifocales y deterioro neurológico progresivo, que revelan un daño multifocal o difuso. La neuroimagen nos va a mostrar múltiples lesiones isquémicas y lesiones pseudotumorales. En comparación con series de adultos³³, en los niños son más frecuentes las crisis epilépticas y las presentaciones pseudotumorales. El líquido cefalorraquídeo (LCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG) generalmente son normales, y la angiografía en la mayoría de los casos es anodina, ya que el tamaño de los vasos afectados es menor a la resolución. La biopsia directa de las lesiones identificadas por técnicas de neuroimagen permite el diagnóstico antemortem e iniciar el tratamiento inmunosupresor. La respuesta al tratamiento es muy variable, desde remisiones por largos períodos de tiempo a casos de resistencia a la combinación de prednisona y ciclofosfamida, que producen un deterioro progresivo que termina con el fallecimiento del paciente.

En las series publicadas de estos pacientes la biopsia revela formas de angeítis no granulomatosa, aunque esto podría ser debido a un error a la hora de seleccionar el tejido biopsiado por la distribución segmentaria y la heterogeneidad de las lesiones vasculares^{4,122}. De cualquier modo, la existencia de un infiltrado inflamatorio linfocitario (no granulomatoso) ha sido demostrado en numerosos casos con autopsia¹⁷⁹.

Estas formas no granulomatosas en adultos se asocian con mejor pronóstico, quizá debido a que el infiltrado linfocitario puede representar el primer cambio en la angeítis mientras que los granulomas indican una forma más agresiva de la enfermedad¹⁷³.

En un caso publicado por Lanthier *et al.*¹¹⁶, éstos demostraron por PCR del LCR positividad para el HV-7 sin antecedentes recientes de exantema o fiebre. Sin embargo, el estudio de microscopía electrónica no reveló evidencias de encefalitis viral. En otras publicaciones se han relacionado virus del grupo Herpes con las angeítis¹⁴⁶. Estos hallazgos deben tomarse con precaución, ya que el ADN viral puede persistir en LCR después de una infección pasada³⁸.

VASNC de medio y gran vaso. Los niños incluidos en este grupo debutan clínicamente con accidentes isquémicos transitorios (AIT), ictus isquémicos o hemorrágicos y fallecen por las complicaciones neurológicas propias del evento vascular. Frecuentemente se encuentra en estos enfermos una elevación de la VSG, con un LCR inflamatorio y hallazgos típicos en la arteriografía. En la autopsia se observa en la mayoría de los pacientes un infiltrado inflamatorio granulomatoso. Generalmente estos pacientes son tratados en base al diagnóstico de sospecha emitido por los cambios angiográficos⁹⁴.

Diagnóstico diferencial: En el diagnóstico de estos pacientes se debe excluir el consumo de drogas, la presencia de infecciones sistémicas, procesos tromboembólicos, y enfermedades reumatológicas de la infancia, entre otras^{5,33,147}. El lupus eritematoso sistémico y la panarteritis microscópica deben considerarse siempre que haya una afectación de vasos de pequeño calibre²⁰⁶. La panarteritis nodosa, la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de Churg-Strauss y la granulomatosis de Wegener cuando se afectan vasos de pequeño-mediano calibre³³. Cuando hay una afectación de vasos de mediano-gran calibre debemos descartar la angiopatía benigna del SNC³³ y la arteriopatía post-varicela¹⁹⁹ las cuales tienen un curso monofásico. Típicamente, la arteritis post-varicela ocurre dentro de los nueve meses posteriores a la primoinfección y afecta unilateralmente a segmentos proximales de la arteria cerebral media y cerebral anterior. La arteritis de Takayasu afecta a la aorta y sus ramas pero raramente a ramas intracraneales²⁰⁶. La arteritis temporal de células gigantes nunca afecta a niños. La enfermedad inflamatoria intestinal, la sarcoidosis²⁰⁸ y la enfermedad de Behçet¹¹¹ pueden complicarse con vasculitis que afectan a arterias de cualquier tamaño. Todas estas enfermedades inflamatorias serán diagnosticadas en base a los distintos patrones de afectación sistémica y a los marcadores de laboratorio, aunque en algunos casos el debut puede ser por afectación del SNC.

Tratamiento: En niños que debutan con ictus agudos debemos utilizar en primer lugar cuidados de soporte vital junto con una adecuada terapia antitrombótica. Además debemos iniciar una terapia que disminuya el riesgo de morbilidad posterior [8]. En adultos, el tratamiento de elección es una combinación de prednisona y ciclofosfamida^{33,147}. La eficacia de sólo prednisona o ciclofosfamida es incierta y debe reservarse para casos seleccionados¹¹⁶. La respuesta a los inmunosupresores debe ser monitorizada por la estabilización de los hallazgos clínicos y radiológicos y por la normalización de los resultados de laboratorio, incluyendo el estudio de LCR y VSG¹¹⁶.

2.4. Alteraciones hematológicas.

En las series publicadas hasta el momento las alteraciones hematológicas son la causa de isquemias cerebrales en niños de un 25-38%⁴⁸. Muchas veces estas alteraciones se encuentran en combinación con otros factores de riesgo¹⁸⁰. Los trastornos hematológicos los podemos dividir en: patología de las células sanguíneas y trastornos de la coagulación.

ALTERACIONES CELULARES

TRASTORNOS MIELOPROLIFERATIVOS

Policitemia rubra vera (PRV). La PRV es trastorno mieloproliferativo muy infrecuente en niños, consecuencia

de una expansión clonal de una célula stem induciendo la sobreproducción de células de la serie roja, y en menor medida de las series granulocítica y megacariocítica. El aumento de células de la serie roja va a producir una hiperviscosidad sanguínea que reduce el flujo cerebral. Esto se puede traducir en infartos cerebrales o bien en trombosis venosas¹²⁶. El índice de ictus publicado es de aproximadamente un 5% al año en adultos⁸¹. El tratamiento es, en primer lugar, la flebotomía, seguido de hidroxurea y otras drogas citotóxicas.

La policitemia secundaria puede ser debida a hipoxia crónica, frecuente en niños con cardiopatías cianóticas, hemangioblastomas o algunos tumores renales. En este caso, la asociación como factor de riesgo con la patología isquémica cerebral es débil. Algunos estudios muestran que en pacientes jóvenes con cardiopatía cianótica asociada con policitemia no se aumenta el riesgo de ictus^{124,187}.

Trombocitosis esencial (TE). La TE es un trastorno mieloproliferativo en el cual el recuento plaquetario plasmático está por encima de 600.000 cel/mL. Además estas plaquetas suelen ser más grandes de lo normal y tener sus funciones alteradas. Algunas veces la disfunción plaquetaria puede expresarse con sangrados, aunque lo más frecuente es que se manifieste como trombosis. La TE debe distinguirse de las trombocitosis secundarias: inflamación,

hemorragia aguda, déficit de hierro, esplenectomía e infecciones. Un aumento excesivo en el recuento plaquetario en ausencia de otra causa que lo explique es suficiente para hacer el diagnóstico de TE. El tratamiento requiere el uso de hidroxiurea y otros citostáticos. El uso de antiagregantes plaquetarios es controvertido, ya que pueden proteger del riesgo de trombosis pero facilitar la aparición de hemorragias¹²⁶.

ANEMIA FALCIFORME (AF)

El ictus es una complicación frecuente en los niños homocigotos con AF^{2,249}. Un estudio sugiere que un 75% de las complicaciones cerebrovasculares en pacientes de AF ocurren en menores de 15 años. De todos modos la prevalencia de infartos silentes es alta⁶⁸. El mecanismo que induce la trombosis es poco claro aunque los cambios que se producen durante la crisis anémica, tales como el incremento en la viscosidad plasmática o las anomalías en las células sanguíneas, pueden condicionar la oclusión de pequeñas o grandes arterias, además se pueden producir estenosis en grandes vasos intra y extracraneales secundariamente a la proliferación fibrosa de la íntima¹²⁶. La detección mediante doppler transcraneal de estas estenosis puede identificar aquellos niños de alto riesgo que deberán ser incluidos en programas de transfusión^{1,2}.

HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA (HPN)

Es una rara enfermedad en la cual los glóbulos rojos muestran una elevada sensibilidad a la lisis por el complemento. La activación del complemento activa indirectamente la agregación plaquetaria y la hipercoagulabilidad, lo que favorece las trombosis. El diagnóstico se hará con el test de Ham (que muestra la sensibilidad de las células al complemento) o con la cuantificación del CD59 por citometría de flujo¹²⁶.

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA (PTT)

La PTT es una enfermedad rara pero frecuentemente fatal caracterizada por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, fallo renal, fiebre y síntomas neurológicos. En muchos de estos pacientes las proteínas circulantes pueden inducir la agregación plaquetaria⁷⁹. Muchos de los síntomas son debidos a los pequeños microtrombos que circulan por la sangre, que pueden ocluir vasos a diferentes niveles incluyendo el cerebro. La clínica neurológica varía desde cuadros encefalopáticos, crisis o síntomas focales^{182,211}. Esta enfermedad, al igual que el síndrome hemolítico-urémico, suele verse en niños menores de 5 años. El tratamiento de la PTT es a base de transfusiones, plasmaféresis con concentrados de plasma fresco¹²⁶.

*TROMBOCITOPENIA INDUCIDA
POR HEPARINA*

Se estima que de un 10-15% de las personas que reciben dosis terapéuticas de heparina pueden desarrollar en mayor o menor grado una trombopenia⁷⁸. Esto puede originar severos sangrados o bien agregación plaquetaria intravascular que provoca trombosis paradójicas que pueden originar un ictus¹⁵.

LEUCEMIA

La leucemia origina con mayor frecuencia hemorragias debidas a trombopenias. Por infiltración directa del SNC origina oclusiones arteriales. Cuando se producen ictus siempre debemos pensar que son debidos a un incremento en la viscosidad plasmática¹³¹.

LINFOMA

El linfoma frecuentemente debuta clínicamente con manifestaciones del SNC. Una forma no inhabitual es en forma de episodios recurrentes "stroke-like", confundiendo en muchas ocasiones con vasculitis intracraneales incluso hasta en los hallazgos angiográficos siendo únicamente posible el diagnóstico diferencial mediante biopsia¹²⁰.

*ALTERACIONES DE LA
COAGULACIÓN*

*TRASTORNOS DE LOS ANTICOAGU-
LANTES NATURALES*

Los anticoagulantes naturales son: cofactor 2 de la heparina, antitrombina III, proteína C y proteína S.

PROTEÍNA C

La proteína C es una proteína dependiente de la vitamina K la cual se liga a la trombomodulina de la superficie celular y se convierte en una proteasa activa de la trombina. La proteína C activada junto con la proteína S lisan los factores Va y VIIIa, los cuales reducen la formación de trombina. La proteína C es sintetizada por los hepatocitos y su síntesis está codificada por un gen localizado en el cromosoma 2. El déficit de proteína C tiene generalmente una herencia autosómica dominante (AD)¹²⁶. Los heterocigotos tienen una concentración de proteína C en torno a un 25-50%, pero por regla general son asintomáticos^{140,224}. Los déficits sintomáticos son poco frecuentes (1:36.000)⁶⁷. En estos pacientes, frecuentemente, la manifestación clínica son los ictus. Debemos tener en cuenta que durante la fase aguda del ictus^{97,129,232} se produce un consumo de proteína C, por lo que encontrar niveles bajos no tiene que significar necesariamente una deficiencia⁴⁵. En estos

casos debemos realizar un control a los 3 meses del ictus para asegurar la deficiencia, realizando además un screening en los miembros de la familia¹⁰⁵. Se recomienda que aquellos pacientes que han padecido un ictus y en los cuales se confirma un déficit de proteína C, sean anticoagulados bien con heparina o anticoagulantes orales. Se debe tener cuidado ya que la warfarina por sí sola puede inducir el descenso en los niveles plasmáticos de proteína C y en casos raros asociar necrosis cutánea. Aparte del déficit primario de proteína C, ésta puede verse disminuida en diversas enfermedades tales como: hepatopatías, síndrome nefrótico, coagulación intravascular diseminada, estados postoperatorios, y el ya mencionado consumo de warfarina¹²⁶.

PROTEÍNAS

La proteína S es una glicoproteína vitamina K dependiente, la cual actúa de cofactor para la proteína C. Se sintetiza primariamente en el hígado y está codificada por el cromosoma 3. En el plasma, un 60% está unido a una proteína transportadora (C4b-binding protein), y un 40% se encuentra en forma activa, por ello siempre se debe medir la concentración libre y la ligada. El déficit de proteína S se estima en 1 de cada 3.000-15.000 personas^{30,224}. Es una causa común de trombosis venosa⁹⁷. En algunas series^{13,47,72,189} también se han publicado casos de

isquemias arteriales asociadas a déficit de proteína S. De todos modos, la interpretación de estos resultados es difícil ya que al igual que la proteína C, la concentración de proteína S también disminuye en la fase aguda del ictus¹³⁵. También se ha visto descenso en la concentración de esta proteína durante el embarazo, tratamiento con warfarina, procesos agudos. Además los niveles son menores en las mujeres que en hombres.

RESISTENCIA A LA PROTEÍNA C ACTIVADA

La resistencia funcional a los efectos anticoagulantes de la proteína C activada parece ser el más común de los estados protrombóticos hereditarios²²². Las bases genéticas de este trastorno han sido atribuidas a una mutación puntual en el gen que codifica el factor V (Arg 506), exactamente en el punto donde se une la proteína C para inactivar dicho factor. Este trastorno es comúnmente conocido como "mutación del factor V de Leiden"¹⁸. Existen estudios contradictorios en cuanto a la asociación entre esta mutación y un mayor riesgo de ictus, acrecentados por la reciente publicación de un trabajo que habla de una asociación entre la resistencia a la proteína y enfermedad cerebrovascular con ausencia de la mutación del factor V de Leiden^{39,77,127,174,181}. A pesar de todo ello, parece correcto pensar que en niños con mutación del factor V de Leiden

en ausencia de otro factor de riesgo, se debe pautar la anticoagulación oral.

ANTITROMBINA III

La antitrombina III es una glicoproteína sintetizada en los hepatocitos y en las células endoteliales¹¹⁵ y codificada por un gen localizado en el cromosoma 1¹⁸⁶. Actúa inhibiendo la trombina, y los factores Ixa, Xa, Xia, XIIa y la calicreína. El déficit se hereda de manera AD¹¹⁵. Su prevalencia está en 1 de cada 2000 a 5000 personas^{24,138}. La mayoría de los casos de enfermedad cerebrovascular han sido descritos asociados a trombosis venosas, aunque también se ha relacionado con la formación de infartos arteriales^{11,71,212,243}. El déficit adquirido puede verse en la insuficiencia hepática, síndrome nefrótico, uso de anticonceptivos orales, tratamiento con heparina, coagulación intravascular diseminada, leucemia, malnutrición y diabetes⁸². El tratamiento con heparina aumenta rápidamente la actividad de la antitrombina III por lo que disminuyen sus niveles plasmáticos, normalizándose sus niveles tres días después de haber suspendido la heparina⁸¹. En la fase aguda de una isquemia secundaria a déficit de antitrombina III puede usarse la heparina pero deberá ser sustituida lo antes posible por warfarina. Los sujetos asintomáticos con déficit de antitrombina III deberán recibir una

dosis de heparina o un concentrado de antitrombina III antes de actuaciones médicas o quirúrgicas que supongan un riesgo de trombosis. La anticoagulación oral no se recomienda hasta que hayan tenido un episodio de trombosis⁷⁸.

TRASTORNOS EN EL SISTEMA FIBRINOLÍTICO

Deficiencia de plasminógeno. Han sido descritas familias con episodios de trombosis venosas o embolismos arteriales debidos a defectos en el fibrinógeno o plasminógeno, o con disminución en la síntesis o con deficiencia en el activador del plasminógeno. Las disfibrinogenemias hereditarias se caracterizan por unas moléculas anormales de fibrinógeno que son resistentes a la división por la plasmina⁴².

Síndrome del anticoagulante lúpico. El anticoagulante lúpico (AL) y los anticuerpos anticardiolipina (ACL) son dos autoanticuerpos pertenecientes a un grupo de anticuerpos que reaccionan con proteínas asociadas a fosfolípidos. Los ACL actúan frente a la b2-glicoproteína, mientras que la trombina es la diana del AL. Ambos son encontrados frecuentemente en el *lupus eritematoso sistémico* (LES), pero también pueden encontrarse en pacientes que no presentan esta enfermedad y tiene episodios repetidos de tromboembolismos arteriales y trombosis venosas (síndrome antifosfolípido

primario). Este síndrome se acompaña además de: abortos de repetición, *livedo reticularis*, vegetaciones en las válvulas cardíacas y trombocitopenia⁹¹. De todos modos, los ACL no son específicos del síndrome y pueden verse en personas normales, pacientes con otros trastornos autoinmunes, infección por VIH o tratados con: fenitoína, valproato, procainamida, hidralazina o quinidina.

Múltiples estudios encuentran una presencia desde 1 a 50% de anticuerpos antifosfolípido (AAF) en pacientes que han sufrido un ictus^{28,145}. Algunos estudios demuestran que los AAF no son un factor de riesgo aislado de ictus, interpretando que pueden ser un marcador inespecífico de enfermedad vascular¹⁴⁹. Sin embargo el Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study Group dice que valores de ACL ≥ 10 GPL se consideran un factor de riesgo independiente de ictus²²⁶. A pesar de que este tema no esté aún demasiado claro, se recomienda en pacientes que cumplen los criterios de síndrome antifosfolípido primario mantener un rango de anticoagulación con un INR³³¹⁰⁶. En aquellos que demuestran la presencia aislada de AAF no está tan clara la indicación de anticoagulación.

2.5. Enfermedades cardíacas

En muchas series la patología cardíaca es la primera o segunda causa de enfermedad cerebrovascular isquémica.

Son las cardiopatías congénitas las que frecuentemente se complican con episodios de embolismo cerebral, sobre todo durante los primeros cuatro años de vida, a menudo en el contexto de cirugía cardíaca o cateterización. Otros mecanismos para la embolización son las disritmias cardíacas, embolismos paradójicos y las endocarditis bacterianas⁴³. Las cardiopatías con alto riesgo de embolia son cianóticas, en las que la viscosidad sanguínea es alta y hay un incremento en la formación de trombos venosos¹⁷¹, como son la tetralogía de Fallot, defectos en la pared atrial o ventricular y la transposición de los grandes vasos⁶. Una causa rara de embolismo es el aneurisma atrial septal congénito asociado con shunts intraarteriales y prolapso de la válvula mitral¹⁶. Por todo ello, en el estudio de la patología cerebrovascular en la infancia siempre debemos incluir el ecocardiograma bidimensional preferiblemente por vía transesofágica.

2.6. Otras causas

Existe un gran número de posibles causas de enfermedad isquémica cerebral. En algunas series hasta en un 10% de los niños con ictus tienen como antecedente una infección inespecífica¹¹⁶. En otros estudios se observa una asociación estadística de pacientes con ictus e infecciones respiratorias, la deshidratación, hipercoagulabilidad secundaria, daño endotelial, alteraciones en el metabolismo de los lípidos y prostaglandinas^{183, 192}.

Revisando la literatura se han encontrado otras causas: disección arterial espontánea⁸², trasplante de médula ósea⁴¹, infección por CMV, traumatismos craneoencefálicos¹³⁸, dislipemias, infartos migrañosos, varicela²²⁵, enfermedad de Crohn y otros¹⁷.

2.7. Infartos idiopáticos.

Es en todas las series la causa más frecuente (hasta un 30%). La búsqueda de la causa de infarto cerebral es muy importante en esta edad ya que de ella dependerá el riesgo de recurrencia.

3. Trombosis venosas en los niños.

La trombosis venosa cerebral se conoce científicamente desde finales del siglo XIX. Gowers (1888)⁷⁰ describía trombosis venosas asépticas intracraneales en sujetos caquécticos. Posteriormente se describieron una gran cantidad de casos, siempre por estudios necrópsicos cuya patología estaba asociada la mayoría de las veces con cuadros de deshidratación³.

Muchos otros factores etiológicos han sido relacionados con la trombosis venosa intracraneal: estados de hipercoagulabilidad o trombofilia, anemia por células falciformes, traumatismos, embarazo o puerperio, diabetes, infecciones intracraneales, de órbita, oído medio y mastoides, tumores, asfixia, anticonceptivos orales,

policitemia, enfermedades sistémicas malignas, infecciones en la cara y en cuero cabelludo, pseudotumor cerebri, insuficiencia cardíaca congestiva, etc.

La trombosis de una vena, tanto si es superficial como si es profunda, suele tener poca repercusión clínica. No ocurre lo mismo con las trombosis de senos venosos, especialmente cuando se trata del seno cavernoso y en menor grado del seno longitudinal superior, o bien cuando se trata de los dos senos o de las dos venas yugulares, que pueden conllevar riesgo de muerte. El espectro de manifestaciones clínicas es amplio y poco específico¹³⁶. Los signos clínicos más habituales son aquellos relacionados con la hipertensión intracraneal, en los casos de trombosis de los senos. Otros síntomas incluyen desorientación, deterioro del nivel de conciencia, crisis epilépticas y alteraciones motrices y del lenguaje. Las numerosas etiologías relacionadas con las trombosis venosas hacen el diagnóstico todavía más difícil. La TC permite obtener signos directos e indirectos de trombosis venosas. El contraste enriquece la exploración y permite obtener imagen directa y evaluación seriada del trombo. Signos de trombosis de senos venosos en la TC incluyen dilatación de venas colaterales, incremento del contraste tentorial, ventrículos pequeños e infartos hemorrágicos o áreas de baja densidad no confinadas a un territorio arterial. La RM proporciona imágenes mucho más

fiables sobre la existencia o no de trombosis venosas incluso en casos insospechados⁹². Sin embargo, en la actualidad ningún tipo de estudio puede compararse a la RM angiográfica (RMA) que une las cualidades técnicas de la RM y la objetividad de las imágenes angiográficas, permitiendo el estudio a cualquier edad e incluso prenatalmente. Los hallazgos incluyen enriquecimiento de la imagen dural y tentorial, dilatación de venas intramedulares transcerebrales, visualización de venas trombosadas y el signo de delta vacía. La afectación cerebral puede mostrar infartos hemorrágicos, edema, compresión o ensanchamiento de los ventrículos^{184,188}. Desde que se dispone de RMA se ha podido comprobar con ella la presencia de trombosis venosas en casos en que la TC era normal¹³⁷. La RM de campo alto muestra en la trombosis aguda de los senos venosos isointensidad en T1 y marcada hipointensidad en T2¹³⁷, mientras que en estadios intermedios muestra alta intensidad en T1 y T2 (conversión oxidativa de la desoxihemoglobina en metoxihemoglobina)^{35,46}. Las venas y senos venosos son hiperintensos en una secuencia especial de RM, pero pierden esta señal cuando se trombosan⁴⁶. La RM puede denunciar la presencia de trombosis de senos derales en un pequeño porcentaje de niños asintomáticos¹⁸⁴.

El tratamiento de la trombosis venosa cerebral es bastante contro-

vertido. La tendencia actual es la de usar anticoagulación intravenosa temprana, seguida de 3-6 meses de anticoagulación oral en casos de trombosis no sépticas, incluso ante la presencia de infartos con transformación hemorrágica de pequeña magnitud^{55,207}.

TROMBOSIS DEL SENO CAVERNOSO

La tendencia a la trombosis de los senos cavernosos como complicación de infecciones de la cara, cuero cabelludo, órbitas, senos paranasales y de los tejidos blandos subyacentes, tan frecuente hace varias décadas⁵⁹ y que se veía refrendada por la alta ocurrencia clínica, que acababan fatalmente en muchas ocasiones, es en la actualidad un hecho poco frecuente en nuestro medio debido a la terapia anti-infecciosa. Estas trombosis ocurren por la propagación de la infección desde el foco originario en los lugares anteriormente señalados, por las vías anastomóticas de la vena facial o de las venas oftálmicas que drenan directamente en el seno cavernoso. En el comienzo hay fiebre alta, somnolencia y exoftalmos del ojo afectado. Horas después y no más tarde del segundo día, aparece ingurgitación de las venas del párpado y equimosis. Si el cuadro es severo puede haber afectación de uno, varios o todos los nervios que atraviesan el seno cavernoso desde atrás-adelante, es decir, los tres oculomotores y la primera rama del trigémino. El fondo de ojo presenta alteraciones con-

sistentes fundamentalmente en borrosidad de los bordes papilares e ingurgitación venosa por su dificultad o imposibilidad para evacuar la sangre en el seno cavernoso. Cuando el tratamiento no es instaurado a tiempo y el cuadro progresa, la tromboflebitis se extiende al lado contralateral a través del seno circular, lo cual lleva a una diseminación del cuadro a todo el sistema venoso intracraneal, que ocasiona inexorablemente la muerte.

En países africanos se refieren trombosis venosas de todo tipo secundarias a anemia de células falciformes, estando los senos cavernosos entre los menos afectados, si bien todavía se describen algunos casos. Parece que las infecciones asociadas contribuyen considerablemente a las trombosis venosas secundarias a la anemia por células falciformes. Tal vez por ello se hayan observado respuestas resolutivas al tratamiento con antibióticos asociados a medicación favorecedora del aumento del flujo cerebral¹⁵⁵.

El número de casos con trombosis de senos cavernosos que se ven actualmente en la infancia y en edades jóvenes es muy bajo y la mayoría de las aportaciones se refieren a procesos neoplásicos, generalmente de tipo metastásico. Se han descrito trombosis de senos cavernosos en edades infantiles en casos de metástasis por neuroblastoma¹⁶⁰ y en linfoma¹⁹¹ dando

una sintomatología de tipo síndrome Tolosa-Hunt en algunos casos.

TROMBOSIS DEL SENO LATERAL

El advenimiento de los antibióticos ha disminuido la incidencia de un trastorno que era secundario a complicaciones infecciosas de otitis media o de mastoiditis mal tratadas. El seno era obstruido por una tromboflebitis séptica. El cuadro se presentaba la mayoría de las veces en niños pequeños en los que el llanto, la fiebre y la rigidez dolorosa eran los principales síntomas, y la inflamación local del tímpano, y a veces el enrojecimiento de toda la zona del oído y mastoides el principal signo. Algunos casos mostraban signos insidiosos de hipertensión intracraneal de instauración subaguda. Rara vez se hacían patentes signos neurológicos focales y convulsiones. La RM ha puesto en evidencia la predisposición a la trombosis en los casos de hipoplasia del seno¹³⁰.

TROMBOSIS DEL SENO LONGITUDINAL SUPERIOR

Al igual que ocurre con las trombosis de otros senos venosos intracraneales, la mejora en las condiciones de vida, el mejor conocimiento sanitario y los antibióticos han disminuido la incidencia de trombosis del seno longitudinal superior secundarias a las dos causas más frecuentes en los niños, la deshidratación y las infeccio-

nes. En una reciente revisión de la literatura⁵¹, se observó que el mayor porcentaje de casos en la actualidad están producidos por causas desconocidas. Después siguen, por orden de frecuencia, las infecciosas, administración de anticonceptivos, puerperio, procesos malignos, deshidratación, embarazo, síndrome de Behçet, coagulopatías, trauma, hemoglobinuria paroxística nocturna, anemia por células falciformes, colitis ulcerosa, lupus y enfermedades sistémicas.

La TC muestra el “signo delta”, que, cuando aparece, es diagnóstico, aunque no refleja la extensión del trombo [238]. Otros hallazgos incluyen venas corticales trombosadas, signo del seno recto, y signo de la hoz del cerebro [7]. Sin embargo, la RM, especialmente la RMA es hoy en día el estudio más adecuado como quedó anteriormente expuesto.

El tratamiento de la trombosis del seno sagital con anticoagulantes se ha mostrado como la terapia más eficaz. En una revisión de la literatura⁵¹, se observa una enorme diferencia

evolutiva entre los casos no tratados y aquellos que recibieron terapia anticoagulante, tanto en las muertes como en la supervivencia, siempre muy favorables a los casos tratados.

CONCLUSIÓN

La enfermedad cerebrovascular isquémica en la edad pediátrica es un problema de gran trascendencia a pesar de ser mucho menos frecuente que en los adultos. El infarto cerebral en etapas tempranas de la vida repercute en el desarrollo posterior del paciente ya que las secuelas habitualmente son incapacitantes y permanentes. Los neurólogos especializados en patología vascular hasta ahora no han dedicado demasiada atención a este problema, por lo que una estrecha colaboración con los neurólogos pediatras puede ser la clave para el manejo de esta patología. El método ideal para el estudio de estos pacientes pasa por la protocolización del algoritmo diagnóstico, lo que requiere un conocimiento exhaustivo de todas las causas que pueden estar implicadas en la patología vascular infantil.

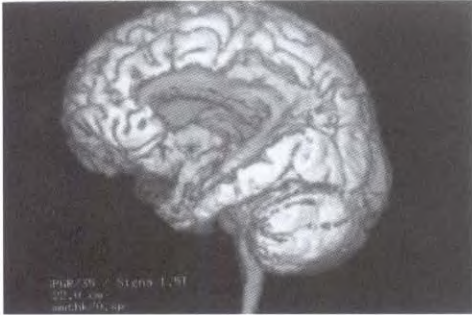


Fig. 1: Obstrucción intrauterina en la arteria cerebral media izquierda. La RM tridimensional de superficie muestra la zona isquémica (en oscuro).

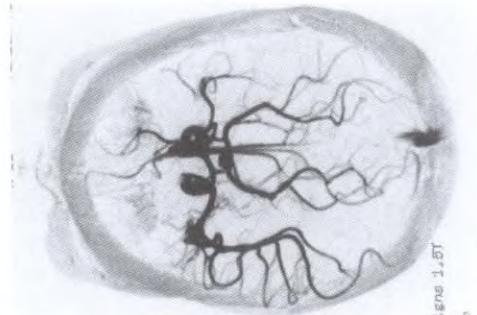


Fig. 2: RM angiográfica mostrando la obstrucción casi completa de la arteria cerebral media izquierda desde su zona proximal.

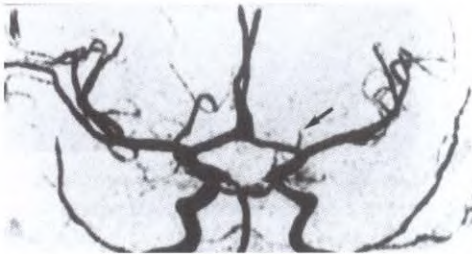


Fig. 3: RM angiográfica en proyección coronal mostrando obstrucción de varias ramas externas y de las tálamo perforantes (flecha) en lado izquierdo.



Fig. 4: RM tridimensional. Imagen de aneurisma sacular en el origen de la arteria cerebral media izquierda.



Fig. 5: RM angiográfica que afecta al territorio de la arteria carótida derecha y de sus ramas intracraneales, que muestran menor calibre e imágenes de engrosamiento que alternan con otras de estrechamiento arterial en "columna de monedas".

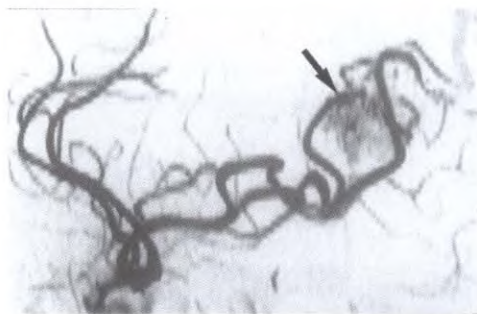


Fig. 6: RM angiográfica mostrando malformación arterial redondeada, alimentada por una rama de la arteria cerebral media.

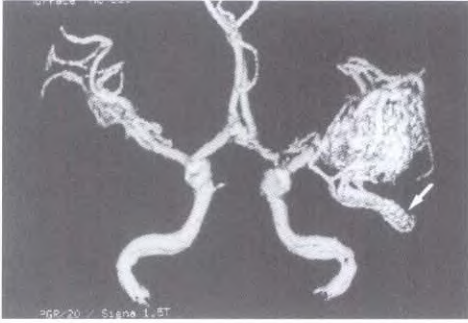


Fig. 7: RM angiográfica tridimensional con eliminación de tejido cerebral y de hueso. Visualización de las arterias cerebrales con la presencia de un angioma arterial redondeado que se rellena por una rama de la cerebral media izquierda y que drena a través de una gruesa vena (flecha).

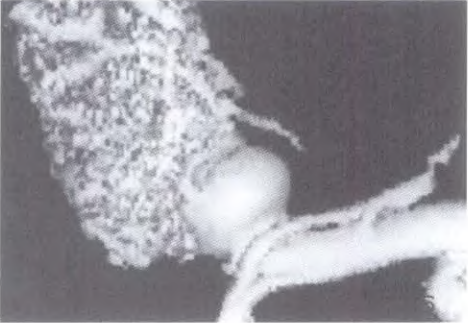


Fig. 9: Mismo caso en proyección lateral mostrando el ovillo de arterias nutrientes en la porción anterior y la gruesa vena de Galeno en la posterior.

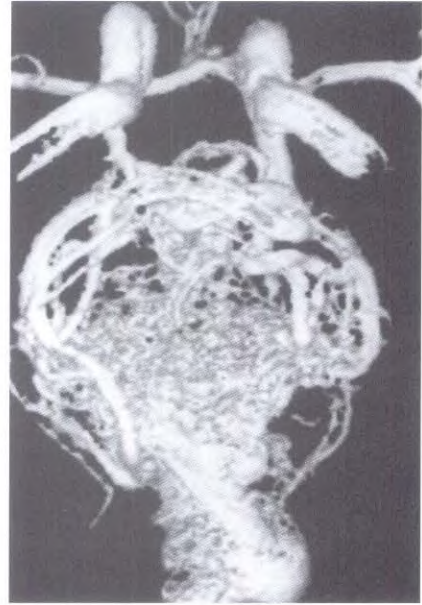


Fig. 8: RM angiográfica tridimensional en proyección axial mostrando la repleción de una gruesa vena de Galeno a través de una tupida red de ramas arteriales procedentes de todas las principales arterias cerebrales.

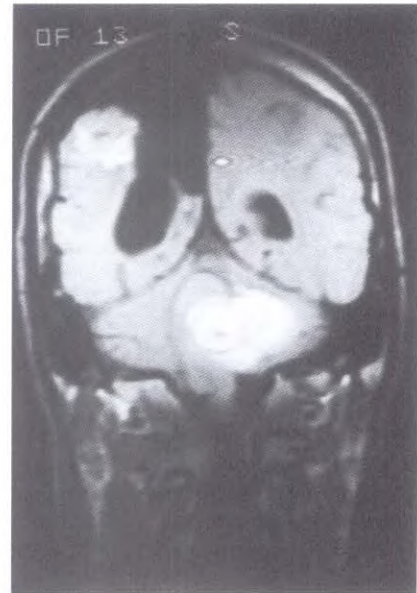


Fig. 10: RM en proyección coronal que muestra un cavernoma voluminoso que ha sangrado en tronco cerebral y un pequeño cavernoma en hemisferio cerebral derecho, en zona adyacente al hueco dejado por la extirpación dos años antes de otro cavernoma que también había sangrado.



Fig. 11: Gran proliferación y volumen del hemangioma facial derecho a los pocos meses de vida.



Fig. 12: Mismo caso a los 28 años de vida. Secuelas cutáneas severas tras la involución del hemangioma.



Fig. 13: Angiografía convencional en el mismo caso de las figuras 11 y 12. Gran ensanchamiento con aspecto mega-arterial de todas las ramas intracraneales de la carótida derecha.

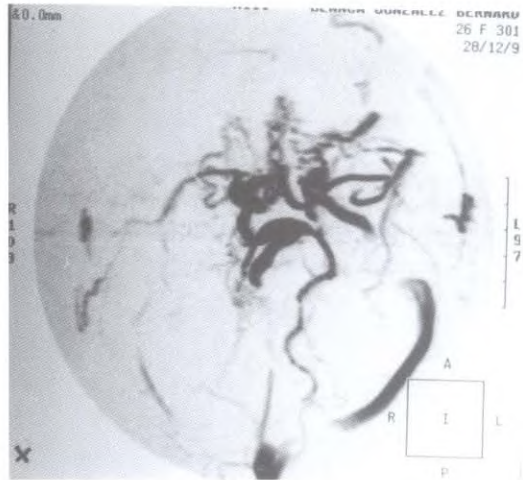


Fig. 14: RM angiográfica en proyección axial 27 años más tarde del estudio de la figura 13. Brutal estrechamiento de todas las ramas intracraneales en territorios carotídeo y vertebral derechos incluso con la desaparición de muchas de las arterias.



Fig. 15: RM angiográfica en proyección lateral en un caso de moyamoya. Se observa el brusco estrechamiento de la carótida al pasar el sifón (flecha gruesa) y su continuidad con una gruesa arteria oftálmica (flecha delgada). Abundante circulación colateral proveniente de ramas de la carótida externa (puntas de flechas).

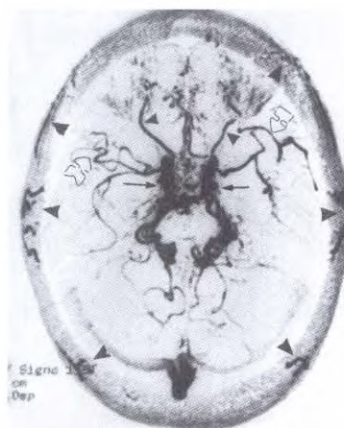


Fig. 16: RM angiográfica en proyección axial en síndrome de moyamoya. Gran cantidad de arterias neoformadas en la zona de la base craneal (flechas delgadas) y alrededor del tronco cerebral, engrosamiento de las dos arterias oftálmicas (puntas de flechas pequeñas), gran cantidad de circulación transcraneal proveniente de las arterias principales de las carótidas externas (puntas de flechas grandes) y gran cantidad de circulación intracerebral centripeta proveniente de la carótida externa (flechas vacías).

TABLA N° 1

MALFORMACIONES VASCULARES CONGENITAS¹⁶⁷

- 1- ANOMALÍAS ARTERIALES
 - Malformaciones congénitas de las paredes arteriales: Aneurismas, Displasia fibromuscular, Síndrome de moyamoya
 - Anormalidades no patológicas en la salida de las arterias en el polígono de Willis.
 - Anormalidades morfológicas de las arterias extra e intracraneales no patológicas: Kinking de carótidas internas o vertebrales en el cuello, fenestración o duplicación arterial, megadolicoarterias, hipoplasia de una carótida o de una arteria vertebral.
 - Persistencia de arterias embrionarias: Arteria trigeminal, arteria hipoglosa, arteria ótica o estapedial, arteria de Bernasconi-Cassinari.
 - Agenesia de arterias cerebrales principales: Arterias carótidas, arterias vertebrales.
- 2- MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS (MAV): ANEURISMA DE LA VENA DE GALENO
- 3- ANOMALÍAS VENOSAS:
 - Cavernomas intracraneales
 - Alteraciones de las venas en los trastornos de la migración neuronal
 - Angiomas venosos
 - Malformaciones de los senos venosos
 - Alteraciones de las venas y de los senos venosos tentoriales asociados a colecciones de LCR intracraneal: Sinus pericranii, Síndrome de Dandy-Walker, Síndrome de Sturge-Weber.
 - Anomalías venosas leptomeníngeas:
 - Dilatación aneurismática de la tórcula

BIBLIOGRAFIA

1. Adams R, Mckie V, Nichols F, et al. The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 1992; 326:605-610.
2. Adams RJ, Nichols FT, McVie V, et al. Cerebral infarction in sickle cell anaemia: mechanism based on CT and MRI. *Neurology.* 1988; 38:1012-1017.
3. Aicardi J, Goutieres F. Les tromboses veineuses intra-craniennes. Complication des deshydratations aiguës du nourrisson. *Arch Franc Pediatr.* 1973; 30: 809-830.
4. Alhalabi M, Moore PM. Serial angiography in isolated angitis of the central nervous system. *Neurology.* 1994; 44: 1221-1226.
5. Alrawi A, Trobe JD, Blaivas M, Musch DC. Brain biopsy in primary angitis of the central nervous system. *Neurology.* 1999; 53: 858-860.
6. Amitai Y, Blieden L, Shemtov A, Neufeld HN. Cerebrovascular accidents in infants and children with congenital cyanotic heart disease. *Isr J Med Sci.* 1984; 20:1143
7. Anderson SC, Shah CP, Murtagh FR. Congested deep subcortical veins as a sign of dural venous thrombosis. MR and CT correlations. *J Comp Assist Tomogr.* 1987; 11: 1059-1061.
8. Andrew M, deVeber G, (eds.): *Pediatric Thromboembolism and Stroke Protocols.* Hamilton: BC Decker. 1999.
9. Andriola M, Stolfi J. Sturge-Weber syndrome: Report of an atypical case. *Am J Dis Child.* 1975; 123: 223-240.
10. Annesley WH, Leonard BC, Shields JA, Tasman WS. Fifteen year review of treated cases of retinal angiomas. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1977; 83: 446-453.
11. Arima T, Motomura M, Nishiura Y, et al. Cerebral infarction in a heterozygous with variant antithrombin III. *Stroke.* 1992; 23:1822-1825.
12. Barge M, Chirossel JP, Pasquier B, et al. A propos de deux observations de sinus péricranicns. *Neurochirurgie.* 1978; 24: 133-136.
13. Barinagarrementeria F, Cant A, Cant-Brioc C, et al. Prothrombotic states in young people with idiopathic stroke. A prospective study. *Stroke.* 1994; 25:287-290.
14. Barsky SH, Rosen S, Geer D, Noe JM. The nature and evolution of port wine stains. *J Invest Dermatol.* 1980; 74: 154-157.
15. Becker PS, Miller VT. Heparin-induced thrombocytopenia. *Stroke.* 1989; 20:1449-1459.
16. Belkin RN, Kisslo J. Atrial septal aneurysm: recognition and clinical relevance. *Am Herat J.* 1990; 120:948
17. Benito-León J, Guerrero AL, Simón R, Matros F. Ictus isquémico en la edad pediátrica. *Rev Neurol.* 1998; 27(158):631-635.
18. Bertina RM, Koelman BPC, Rosendall FR, et al. Mutation in the blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature.* 1994; 369:64-67.
19. Biesecker LG, Peters KK, Darling TN, et al. Clinical differentiation between Proteus syndrome and hemihyperplasia: description of a distinct form of hemihyperplasia. *Am J Med Genet.* 1998; 79: 311-318
20. Biesecker LG. The multifaceted challenges of Proteus syndrome. *JAMA.* 2001; 285: 2240-2243.
21. Bigazzi R, Bianchi S, Quilici N, et al. Bilateral fibromusculat dysplasia in identical twins. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32: E4.
22. Bitzer , Topka H. Progressive cerebral occlusive disease after radiation therapy. *Stroke.* 1995; 26:131
23. Blankenberg FG, Norbash AM, Lane B, et al. Neonatal intracranial ischemia and hemorrhage: diagnosis with US, CT and MR imaging. *Radiology.* 1996; 199: 253-259.
24. Bock SC, Harris JF, Balazs I, et al. Assignment of the human antithrombin III structural gene to chromosome Iq23-q25. *Cytogenet Cell Genet.* 1985; 39:67-70.

25. Bosch J, Rovira A, Alvarez-Sabin J, et al. Valor de la RM craneal en el seguimiento de las trombosis de senos derales. *Rev Neurol (Barcelona)*. 1998; 26: 971-973.
26. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenu GS. A quantitative assesment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA*. 1995; 274:1049-1057.
27. Breuner RP, Sharbrough FW. (1976). Electroencephalographic evaluation in Sturge-Weber syndrome. *Neurology*. 26: 629-632.
28. Brey RL, Hart RG, Sherman DG, et al. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischaemia in young people. *Neurology*. 1990; 40:1190-1196.
29. Broderick J, Talbot GT, Prenger E, Leach A, Brott T. Stroke in children within a major metropolitan area: the surprising importance of intracerebral hemorrhage. *J Child Neurol*. 1993; 8:250-255.
30. Broekmans AW, Van der Linden IK, Jansen Y, et al. Prevalence of protein C (PC) and protein S (PS) deficiency in patients with thrombotic disease. *Thromb Res, (suppl VI)* 1986; 268.
31. Browder J, Kaplan HA, Krieger AJ. Anatomical features of the straight sinus and its tributaries. *Clinical correlations*. *J Neurosurg*. 1976; 44: 55-61.
32. Browne TR, Adams RD, Roberson GH. Hemangioblastoma of the spinal cord: Review and report of five cases. *Arch Neurol*. 1976; 33: 435-441.
33. Calabrese LH, Duna GF, Lie JT. Vasculitis in the central nervous system. *Arthritis Rheum*. 1997; 40: 1189-1201.
34. Campi A, Rodesch G, Scotti G, Lasjaunias P. Aneurismal malformation of the vein of Galen in three patients: clinical and radiological follow-up. *Neuroradiology*. 1998; 40: 816-821.
35. Campos-Castelló J, Canelón de López MS, Santiago-Gómez R. Accidentes vasculares isquémicos y hemorrágicos cerebrales del recién nacido a término. Protocolo de estudio y orientaciones terapéuticas. *Rev Neurol (Barcelona)*. 2000; 31: 632-644.
36. Campos-Castelló J. Seguimiento neuro-evolutivo del niño de alto riesgo. Criterios de selección. En: Fejerman N, Fernández-Alvarez E, eds. *Neurología Pediátrica*. 2 ed. Buenos Aires: Panamericana. 1997; p. 199-203.
37. Cardoso RD, Brockhurst RJ.. Perforating diathermy coagulation for retinal angiomas. *Arch Ophthalmol*. 1976; 94: 1702-1715.
38. Caserta MT, Breese Hall C, Schnabel K, et al. Neuroinvasion and persistence of human herpesvirus 6 in children. *J Infect Dis*. 1994; 170: 1586-1589.
39. Catto A, Carter A, Ireland H, et al. Factor V Leiden gene mutation and thrombin generation in relation to the development of acute stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995; 15:783-785.
40. Ciricillo SF, Edwards MSB, Schmidt KG, Hieshima GB, et al. Interventional neuroradiological management of vein of Galen malformations in the neonate. *Neurosurgery*. 1990; 27: 22-28.
41. Coplin WM, Cochram MS, Levine SR, Crawford SW. Stroke after bone marrow transplantation: frequency, aetiology and outcome. *Brain*. 2001; 124:1043-1051.
42. Coull BM, Clark WM. Abnormalities of haemostasis in ischaemic stroke. *Med Clin*. 1993; 77:77-94.
43. Cupido CM, de Veber G, Adams M. A prospective clinical study of congenital heart disease in pediatric stroke. *Ann Neurol*. 1996; 40:338.
44. Dan NG, Smith DE. Pituitary hemangioblastoma in a patient with von Hippel-Lindau disease. Case report. *J Neurosurg*. 1975; 42: 232-235.
45. D'Angelo A, Landi G, Vigano d'Angelo S, et al. Protein C in acute stroke. *Stroke*. 1988; 19:579-583.
46. Daniels DL, Czervionke LF, Hendrix LE, et al. Gradient recalled echo MR imaging of superior sagittal sinus occlusion. *Neuroradiology*. 1989; 31: 134-136.
47. Davous P, Horelloy M, Conard J, et al. Cerebral infarction and familial protein S deficiency. *Stroke*. 1990; 21:1760-1761.

48. de Veber G, Monagle P, Chan A. Prothrombotic disorders in infants and children with cerebral thromboembolism. *Arch Neurol*. 1998; 55:1539-1543.
49. Den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GMJ, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1996; 334:759-762.
50. Di Fazio M, Hinds SR, Depper M, et al. Intracranial fibromuscular dysplasia in a six-year-old child: a rare cause of childhood stroke. *J Child Neurol*. 2000; 15: 559-562.
51. Díaz JM, Schiffman JS, Urban ES, Maccario M. Superior sagittal sinus thrombosis and pulmonary embolism: a syndrome rediscovered. *Acta Neurol Scand*. 1992; 86: 390-396.
52. Dietrich RB, Glidden DE, Roth GM, et al. The Proteus syndrome: CNS manifestations. *AJNR*. 1998; 19: 987-990.
53. Dobousky J, Zabramski JM, Spetzler RF, et al. A gene responsible for cavernous malformations of the brain maps to chromosome 7q. *Hum Mol Genet*. 1995; 4: 453-458.
54. Ehlers N, Jensen OA. Juxtapapillary retinal hemangioblastoma (angiomatosis retinae) in an infant; light microscopical and ultrastructural examination. *Ultrastruct Pathol*. 1982; 3: 325-333.
55. Einhaupl KM, Villringer A, Meister W, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet*. 1991; 338: 597-600.
56. Fernandez-Alvarez E, Pineda M, Royo C, et al. Moya-moya disease caused by cranial trauma. *Brain Dev*. 1979; 1:133.
57. Filling-Katz MR, Choyke PL, Patronas NJ, et al. Radiologic screening for von Hippel-Lindau disease: The role of Gd-DTPA enhanced MR imaging of the CNS. *J Comp Ass Tomogr*. 1989; 13: 743-755.
58. Finman NL, Yakovac WC. Neurofibromatosis in childhood. *J Pediatrics*. 1970; 76: 339-346.
59. Ford FR. Diseases of the Nervous System in Infancy, Childhood and Adolescence. 4th Edition. Charles C. Thomas Publishers Springfield, Illinois. pp 1960; 523-528 y 886-892.
60. Frieden IJ, Reese V, Cohen D. PHACE syndrome. The association of posterior fossa malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. *Arch Dermatol*. 1996; 132: 307-311.
61. Fukui M (Chairman). Guideline for the diagnosis of spontaneous occlusion of the circle of Willis. In Fukui M (ed): Annual Report (1994) by Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis (Moyamoya Disease). Ministry of Health and Welfare, Japan. 1995; 136
62. Fukui M, Kawano T. Follow-up study of registered cases in 1995. In Fukui (ed): Annual Report (1995) by Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis (Moyamoya Disease). Ministry of Health and Welfare, Japan. 1996; 12.
63. Fukuyama Y, Kanai N, Osawa M. Clinical genetic analysis on Moyamoya disease. In Yonekawa Y (eds). Annual Report (1991) by Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis. Ministry of Health and Welfare, Japan. 1992; 141
64. Fukuyama Y, Sugahara N, Osawa M. A genetic study of idiopathic spontaneous multiple occlusion of the circle Willis. In Yonekawa Y (eds). Annual Report (1990) by Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis. Ministry of Health and Welfare, Japan. 1991; 139
65. Giovanini MA, Eskin TA, Mukherji SK, Mickle JP. Granulomatous angitis of the spinal cord: a case report. *Neurosurgery*. 1994;34: 540-543.
66. Giroud M, Lemesle M, Gouvyon JB, et al. Cerebrovascular disease in children under 16 years of age in the city of Dijon. France: a study of incidence and clinical features from 1985 to 1993. *J Clin Epidemiol*. 1995; 48:1343-1348
67. Gladson CL, Scharrer I, Hach V, et al. The frequency of type I heterozygous protein S and protein C deficiency in 141 unrelated young patients with venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 1988; 59:18-22.

68. Glauser TA, Siegel MJ, DeBaun MR. Accuracy of neurologic examination and history in detecting evidence of MRI-diagnosed cerebral infarctions in children with sickle cell haemoglobinopathy. *J Child Neurol.* 1995; 10:88-92.
69. Goto Y, Yonekawa Y. Worldwide distribution of moya-moya disease. *Neurol Med Chir.* 1992; 32:883.
70. Gowers WR. *A Manual of Disease of the Nervous System.* London. Churchill. 1888; 416.
71. Graham JA, Daly HM, Carson PJ. Anti-thrombin III deficiency and cerebrovascular accidents in young adults. *J Clin Pathol.* 1992; 45:921-922.
72. Green D, Otoyá J, Oriba H, et al. Protein S deficiency in middle-aged women with stroke. *Neurology.* 1992; 42:1029-1033.
73. Greene JF, Fitzwater JE, Burgess J. Arterial lesions associated with neurofibromatosis. *Am J Clin Pathol* 1974; 62: 481-487.
74. Grimbert P, Fiquier Kempf B, Coudol L, et al. Genetic study of renal artery fibromuscular dysplasia. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1998; 91: 1069-1071.
75. Günel M, Awad IA, Anson J, Lifton RP. Mapping a gene causing cerebral cavernous malformation to 7q 11.2-q21. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995; 92: 6620-6624.
76. Hahn S, Cho K, Ryu K, et al. Identification of four novel mutation in classical Menkes disease and successful prenatal diagnosis. *Mol Genet Metab.* 2001; 73: 86-90.
77. Halbmayer WM, Haushofer A, Schon R, et al. The prevalence of poor anticoagulant response to activated protein C (APC resistance) among patients suffering from stroke or venous thrombosis and healthy subjects. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1994; 5:54-59.
78. Handin RI. Disorders of coagulation and thrombosis. In: Issenbacher KJ, Braundwell E, Wilson JD, et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine.*, 13th ed. New York. McGraw Hill. 1994; 1804-1813.
79. Handin RI. Disorders of the platelet and vessel wall. In: Issenbacher KJ, Braundwell E, Wilson JD et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine.*, 13th ed. New York. McGraw Hill. 1994; 1798-1803.
80. Happle R, Steijlen PM, Theile U, et al. Patchy dermal hypoplasia as a characteristic feature of Proteus syndrome. *Arch Dermatol.* 1997; 133: 77-80.
81. Hart RG, Kanter MC. Haematological disorders and ischaemic stroke: a selective review. *Stroke.* 1990; 21:1111-1121.
82. Hathaway WE. Clinical aspects of anti-thrombin III deficiency. *Semin Haematol.* 1991; 28:19-23.
83. Herter T, Brandt M, Szuwart V. Cavernous hemangiomas in children. *Childs Nerv Syst.* 1988; 4: 123-127.
84. Hilal SK, Solamon GE, Gold AP, Carter S. Primary cerebral arterial occlusive disease in children. Part II. Neurocutaneous syndromes in children. *Radiology.* 1971; 99: 87-93.
85. Hoffman HJ, Chuang S, Hendrick EB, Humphreys RP. Aneurysm of the vein of Galen. Experience at the Hospital For Sick Children, Toronto. *J Neurosurg.* 1982; 57: 316-322.
86. Hosoda Y. A pathomorphological analysis of so-called "spontaneous occlusion of the circle of Willis" (cerebrovascular moyamoya disease). *No To Shinkei* 1974; 26:471
87. Hosoda Y. Pathology of ology of so-called "spontaneous occlusion of the circle of Willis". *Pathol Annu.* 1984; 19:221
88. Houtteville JP. Les cavernomes intracrâniens. *Résumé introductif. Neurochirurgie.* 1989; 35: 75-77.
89. Hsich GE, Robertson RL, Irons M, et al. Cerebral Infarction in Menkes Disease. *Pediatric Neurology.* 2000; 23: 425-428.
90. Hubert P, Choux M, Houtteville JP. Cavernomes cérébraux de l'enfant et du nourrisson. *Neurochirurgie.* 1989; 35: 104-105.
91. Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome: 10 years on. *Lancet.* 1993; 342:341-344.
92. Hulcelle PJ, Doods DG, Mathurin P, Cornelis G. MRI assessment of unsuspected

- dural sinus thrombosis. *Neuroradiology*. 1989; 31: 217-221.
93. Huson SM, Harper PS, Hourihan MD, et al. Cerebellar haemangioblastoma and von Hippel-Lindau disease. *Brain*. 1986; 109: 1297-1310.
94. Ilhan A, Budak F. Primary angiitis of the central nervous system: unusual clinical presentation. *Int J Angiol*. 2000; 9: 23-26.
95. Imes RK, Monteiro ML, Hoyt WF. Incipient hemangioblastoma of the optic disk. *Am J Ophthalmol*. 1984; 98: 116.
96. In S, Miyagi J, Kojho N, Kuramoto S, Uchara M. Intraorbital optic nerve hemangioblastoma with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg*. 1982; 56: 426-429.
97. Israels SJ, Seshia SS. Childhood stroke associated with protein C or protein S deficiency. *J Pediatr*. 1987; 111:562-564.
98. Jaeger JR, Fober RP, Dandy WE. Bilateral congenital cerebral arteriovenous communications aneurysm. *Trans Am Neurol Assoc*. 1937; 63: 173-176.
99. Jeffreys R. Clinical and surgical aspects of posterior fossa haemangioblastomata. *J Neurol Neurosurg Psychiat*. 1975; 38: 105-111.
100. Johnson EW, Iyer LM, Rich SS, et al. Refined localization of the cerebral cavernous malformation gene (CXMI) to a 4-cM interval of chromosome 7q contained in a well-defined YAC coting. *Genome Res*. 1995; 5: 368-380.
101. Karasawa J, Kikuchi H, Furuse S. A surgical treatment of moyamoya disease. *Encephalomyosynagiosis*. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1977; 17:29.
102. Kasai N, Fujiwara S, Kodama N, et al. The experimental study on casual genesis of moyamoya disease: correlation with immunological reaction sympathetic nerve influence for vascular changes. *No Shinkei Geka*. 1982; 10:251.
103. Katsicas MM, Russo R, Taratuto A, Pocięcha J, Zelazko M. Primary angiitis of the central nervous system presenting as a mass lesion in a child. *J Rheumatol*. 2000; 27: 1297-1298.
104. Keith CG. Angiomatosis retinae. *Br J Ophthalmol*. 1973; 57: 593-594.
105. Kennedy CR, Warner G, Kai M, et al. Protein C deficiency and stroke in early life. *Dev Med Child Neurol*. 1995; 37:723-730.
106. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujie F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med*. 1995; 332:993-997.
107. Khosla VK, Banerjee AK, Mathuriya SN, Metha S. Giant cystic cavernoma in a child. Case report. *J Neurosurg*. 1984; 60: 1297-1299.
108. Kitabara T, Ariga N, Yamamura A, et al. (1979). Familial occurrence of moyamoya disease: repost of three Japanese families. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 42:208.
109. Kitamura K, Fukui M, Oka K, et al. Moyamoya disease. In Toole JF (ed): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 11 (55). *Vascular Diseases*. Part III. Elsevier, Amsterdam. 1989; 293.
110. Klatte EC, Franken EA, Smith JA. The radiographic spectrum of neurofibromatosis. *Sem Roentgenol*. 1976; 11: 17-33.
111. Koné-Paut I, Chabrol B, Riss JM, et al. Neurologic onset of Behçet's disease: a diagnostic enigma in childhood. *J Child Neurol*. 1997; 12: 237-241.
112. Kumar R, Wijdicks EFM, Brown Jr RD, Parisi JE, Hammond CA. Isolated angiitis of the CNS presenting as subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997; 62: 649-651.
113. Lamas E, Diez Lobato R, Cabello A, et al. Multiple intracranial arterial occlusion (moyamoya disease) in patients with neurofibromatosis: one case report with autopsy. *Acta Neurochir (Wien)*. 1978; 45:133.
114. Lamiell JM, Salazar FG, Hsia E. von Hippel-Lindau disease affecting 43 members of a single Kindred. *Medicine*. 1989; 68: 1-29.
115. Lane DA, Caso R. Antithrombin: structure, genomic organisation, function and inherited deficiency. *Clin Haematol*. 1989; 2:961-998.

116. Lanthier S, Carmant L, David M, Larbrisseau A, de Veber G. Stroke in children. The coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. *Neurology*. 2000; 54:371-378.
117. Lasjaunias P, García Mónaco R, Rodesch G, et al. Vein of Galen malformation. Endovascular management of 43 cases. *Childs Nerv Syst*. 1991; 7: 360-7.
118. Lasjaunias P, Ter Bruge K, López Ibor L, Chiu M, et al. The role of dural anomalies in vein of Galen aneurysms: report of six cases and review of the literature. *Am J Neuroradiol*. 1987; 8: 185-192.
119. Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duch F-M, Orcutt ML, et al. Identification of the von Hippel Lindau disease tumor suppressor gene. *Science*. 1993; 260: 1317-1320.
120. Lennox IM, Zeeh J, Currie N, et al. Malignant angioendotheliosis an unusual cause of stroke. *Scot Med J*. 1989; 34:407-408.
121. Levisohn PM, Mikhael MA, Rothman SM. Cerebrovascular changes in neurofibromatosis. *Dev Med Child Neurol*. 1978; 20: 789-793.
122. Lie JT. Primary (granulomatous) angitis of the central nervous system: a clinicopathological analysis of 15 new cases and review of the literature. *Hum Pathol*. 1992; 23: 164-171.
123. Loftus CM, Marquardt MD, Stein BM. Hemangioblastoma of the third ventricle. *Neurosurgery*. 1984; 15: 67-72.
124. Lubarsky Da, Gallagher CJ, Berend JL. Secondary polycythaemia does not increase the risk of perioperative haemorrhagic or thrombotic complications. *J Clin Anest*. 1991; 3:99-103
125. Marchuk DA, Gallione CJ, Morrison LA, et al. A locus for cerebral cavernous malformation maps to chromosome 7q in two families. *Genomics*. 1995; 28: 311-314.
126. Markus HS, Hambley H. Neurology and the blood: haematological abnormalities in the ahaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 64:150-159
127. Markus HS, Zhang Y, Jeffery S. Screening for the factor-V Arg 506 Gln mutation in patients with TIA and stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1996; 6:360-362.
128. Marsden HB. Basilar artery thrombosis and giant cell arteritis. *Arch Dis Child*. 1974; 49: 75.
129. Martinez RA, Rangel-Guerra HR, Marfil LJ. Ischaemic stroke due to deficiency of coagulation inhibitors. Report of 10 young adults. *Stroke*. 1993; 24:19-25.
130. Mas JL, Meder JF, Meary E, Bousser MG. Magnetic resonance imaging in lateral sinus hypoplasia and thrombosis. *Stroke*. 1990; 21: 1350-1356.
131. Massey EW, Riggs JE. Neurologic manifestations of haematologic disease. *Neurol Clin*. 1989; 7:549-560.
132. Masuda J, Ogata J, Yamaguchi T. Moyamoya disease. In Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM (eds): *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. 3rd Ed. Churchill Livingstone, New York. 1998; 815-839.
133. Matsell DG, Keene DL, Jimenez C, Humphreys P. Isolated angitis of the central nervous system in childhood. *Can J Neurol Sci*. 1990; 17: 151-154.
134. Matsushima Y, Inaba Y. Moyamoya disease in children and its surgical treatment. Introduction of a new surgical procedure and its follow-up angiograms. *Childs Brain*. 1984; 11:155.
135. Mayer SA, Sacco RL, Hurlet A, et al. Free protein S deficiency in acute ischaemic stroke. *Stroke*. 1993; 24:224-227.
136. Mc Murdo SK, Brant-Zawadski M, Bradley WG, Chang GY, Berg BO. Dural sinus thrombosis: study using intermediate field strength MR imaging. *Radiology*. 1986; 161: 83-86.
137. Medlock MD, Olivero WC, Hanigan WC, Wright RM, Winek SJ. Children with cerebral venous thrombosis diagnosed with magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography. *Neurosurgery*. 1992; 31: 870-876.
138. Menache D. Replacement therapy in patients with hereditary antithrombin III deficiency. *Semin Hematol*. 1991; 28:31-38.

139. Merrill JD, Piecuch RE, Fell SC, et al. A new pattern of cerebellar hemorrhages in preterm infants. *Pediatrics*. 1998; 102: E62.
140. Miletich J, Sherman L, Broze G. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. *Semin Thromb Hemost*. 1990; 16:166-176.
141. Miller MH, Tucker WS, Bilbao JM. Supratentorial hemangioblastoma associated with von Hippel-Lindau disease: case report and review of the literature. *J Canad Assoc Radiol*. 1986; 37: 35-37.
142. Mito T, Becker LE. Vascular dysplasia in Down Syndrome: a possible relationship to moyamoya disease. *Brain Dev*. 1992; 14:248.
143. Mizuno Y, Kurokawa T, Numaguchi Y, Goya N. Facial hemangioma with cerebrovascular anomalies and cerebellar hypoplasia. *Brain Dev*. 1982; 4: 375-378.
144. Monod N, Pajot N, Guidasci S. The neonatal EEG; Statistical Studies and Prognostic value in the full-term and pre-term babies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1972; 32: 529-544.
145. Montalban J, Khamashta M, Davalos A, et al. Value of immunologic testing in stroke patients. A prospective multicentre study. *Stroke*. 1994; 25:2412-2415.
146. Moore PM, Richardson B. Neurology of the vasculitides and connective tissue diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 65: 10-22.
147. Moore PM. Diagnosis and management of isolated angiitis of the central nervous system. *Neurology*. 1989; 39: 167-173.
148. Mudd SH, Skouby F, Levy HI, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet*. 1985; 37:1-31.
149. Muir KW, Squire IB, Alwan W, et al. Anticardiolipin antibodies in an unselected stroke population. *Lancet*. 1994; 344:452-456.
150. Nagaratnam N, James WE. Isolated angiitis of the brain in a young female on the contraceptive pill. *Postgrad Med J*. 1987; 63: 1085-1086.
151. Neumann HPH, Eggert HR, Scheremet R, et al. Central nervous system lesions in von Hippel-Lindau syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1992; 55: 898-901.
152. Nicholson AA, Hourihan MD, Hayward C. Arteriovenous malformations involving the vein of Galen. *Arch Dis Child*. 1989; 64: 1653-1655.
153. Nishikawa M, Sakamoto H, Katsuyama J, Hakuba A, Nishimura S. Multiple appearing and vanishing aneurysms: primary angiitis of the central nervous system. *J Neurosurg*. 1998; 88: 133-137.
154. Norton KK, Xu J, Gutmann DH. Expression of the neurofibromatosis 1 gene product, neurofibramin, in blood vessels, endothelial cells and smooth muscle. *Neurobiol Dis*. 1995; 2: 13-21.
155. Nottidge VA, Familusi JB. Bilateral cavernous sinus thrombosis in sickle cell anemia. Report of a case and its successful management. *Nig J Pediatr*. 1976; 3: 29-32.
156. O'Brien MS, Schechter MM. Arteriovenous malformations involving the Galenic system. *Am J Roentgenol*. 1970; 110: 8: 185-192.
157. Pannier Moreau I, Grimbert P, Fiquet Kempf B, et al. Possible familial origin of multifocal renal artery fibromuscular dysplasia. *J Hipertens*. 1997; 15: 1797-1801.
158. Pascual-Castroviejo I. Von Hippel-Lindau disease. En: Roach ES, ed. Oxford. En prensa. 2002.
159. Pascual-Castroviejo I, Díaz-Gonzalez C, García-Melian RM, et al. Sturge-Weber Syndrome: Study of 40 Patients. *Pediatric Neurology*. 1993; 9: 283-288.
160. Pascual-Castroviejo I, Lopez-Martín V, Rodríguez-Costa T, Pascual-Pascual SI. Radiological and anatomical aspects of the cranial metastases of neuroblastoma. *Neuroradiology*. 1975; 9: 33-38.
161. Pascual-Castroviejo I, Martínez-Bermejo A, Lopez-Martín V, et al. Optic gliomas in neurofibromatosis type 1 (NF1). Presentation of 31 cases. *Neurología*. 1994; 9: 173-177.

162. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Viaño J, et al. Sturge-Weber Syndrome Without Facial Nevus. *Neuropediatrics*. 1995; 26: 220-222.
163. Pascual-Castroviejo I, Roche Herrero MC, Lopez-Terradas JM, Lopez Martin V. Síndrome de Sturge-Weber. Hallazgos en 22 casos infantiles. *Ann Pediatr*. 1978; 11: 281-294.
164. Pascual-Castroviejo I, Santolaya JM, Lopez-Martín V, Rodríguez-Costa T. Quistes aracnoideos de la fosa posterior. Sobre su variabilidad anatomorradiológica. *An Esp Pediatr*. 1977; 10: 520-531.
165. Pascual-Castroviejo I, Velez A, Pascual-Pascual SI, et al. Dandy-Walker malformation: analysis of 38 cases. *Child's Nerv Syst* 1991; 7: 88-97.
166. Pascual-Castroviejo I, Viaño J, Moreno F, et al. Hemangiomas of the head, neck and chest with associated vascular and brain anomalies: a complex neurocutaneous syndrome. *Am J Neuroradiol*. 1996; 17: 461-471.
167. Pascual-Castroviejo I, Viaño J, Pascual-Pascual SI, Martínez V. Malformaciones vasculares congénitas en la infancia. *Rev Neurol (Barcelona)*. 1999; 29: 217-230.
168. Pascual-Castroviejo I, ed. Neurofibromatosis. Escuela Libre Editorial de la Fundación ONCE. Madrid. 2001; 17-79.
169. Pascual-Castroviejo I. Vascular and nonvascular intracranial malformations associated with external capillary hemangiomas. *Neuroradiology*. 1978; 16: 82-84.
170. Pascual-Castroviejo I. Síndrome de Dandy-Walker. En: Pascual-Castroviejo I (ed): *Neurología Infantil*. Barcelona. Científico-Médica. 1983; 1042-1047.
171. Perloff JK, Rosove MH, Child JS, Wright GB. Adults with cyanotic congenital heart disease: haematologic management. *Ann Intern Med*. 1988; 109:406.
172. Peyman GA, Redman KRV, Mottow-Lippa L, Flood T. Treatment of large von Hippel tumors by eye resection. *Ophthalmology*. 1983; 90: 840-847.
173. Pou Serradell A, Masó E, Roquer J, et al. Angéite isolée du système nerveux central: étude clinique et neuropathologique de deux cas. *Rev Neurol (Paris)*. 1995; 151: 258-266.
174. Press RD, Liu X-Y, Beamer N, et al. Ischaemic stroke in the elderly. Role of the common factor V mutation causing resistance to activated protein C. *Stroke*. 1996; 27:44-48.
175. Rajakulasingam K, Cerullo LJ, Raimondi AJ. Clidhood moyamoya syndrome: postradiation pathogenesis. *Child Brain*. 1979; 5:469.
176. Ramina R, Ingunza W, Vonofakos D. Cystic cerebral cavernous angioma with dense calcification. *J Neurosurg*. 1980; 52: 259-562.
177. Raybaud CA, Strother CM, Hald JK. Aneurysms of the vein of Galen: embryonic considerations and anatomical features relating to the pathogenesis of the malformation. *Neuroradiology*. 1989; 31: 109-128.
178. Rebolleda Fernandez G, Muñoz FJ, Padron C, Muñoz M. Microphthalmos, facial capillary hemangioma and Dandy-Walker malformation. *Acta Ophthalmol Scand*. 1995; 73: 173-175.
179. Rhodes RH, Madelaire NC, Petrelli M, Cole M, Karaman BA. Primary angiitis and angiopathy of the central nervous system and their relationship to systemic giant cell arteritis. *Arch Pathol Lab Med*. 1995; 119: 334-349.
180. Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, et al. Interrelation of hyperhomocysteinemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. *Circ J Am Heart Assoc*. 1997; 95:1777-1782.
181. Ridker PM, Miletich JP. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1995; 332:912-917.
182. Ridolfi RL, Bell WR. Thrombotic thrombocytopenic purpura; report of 25 cases and review of the literature. *Medicine*. 1981; 60:413-428.

183. Riikonen R, Santavuori P. Hereditary and acquired risk factors for childhood stroke. *Neuropediatrics*. 1994; 25: 227-233.
184. Rivkin MJ, Anderson ML, Kaye EM. Idiopathic cerebral venous thromboses: A frequent, unrecognized cause of transient seizures or lethargy in neonates. *Ann Neurol*. 1991; 30: 642.
185. Robinson JR, Awad IA, Little JR. Natural history of the cavernous angioma. *J Neurosurg*. 1991; 75: 709-714.
186. Rosenberg RD. Actions and interactions of antithrombin and heparin. *N Engl J Med*. 1975; 202:146-151.
187. Rosove MH, Hocking WG, Canobbio MM, et al. Chronic hypoxaemia and decompensated erythrocytosis in cyanotic congenital heart disease. *Lancet*. ii: 1986; 313-315.
188. Ruggieri PM, Masaryk TJ, Ross JS, Modic MT. Magnetic resonance angiography of the intracranial vasculature. *Top Magn Reson Imaging*. 1991; 3: 23-33.
189. Sacco RL, Owen J, Mohr JP, et al. Free protein S deficiency: a possible association with cerebrovascular occlusion. *Stroke*. 1989; 20:75-80.
190. Salyer WR, Salyer DC. The vascular lesions of neurofibromatosis. *Angiology*. 1974; 25: 510-519.
191. Sanchez Pina C, Pascual-Castroviejo I, Martínez Fernández V, et al. Burkitt's lymphoma presenting as Tolosa-Hunt syndrome. *Pediatr Neurol*. 1993; 9: 157-158.
192. Satoh S, Shirane R, Yoshimoto T. Clinical survey of ischemic cerebrovascular disease in children in a district of Japan. *Stroke*. 1991; 22:586-589.
193. Schalenbourg A, Piguet B, Zografos L. Indocyanine green angiographic findings in choroidal hemangiomas: A study of 75 cases. *Ophthalmologica*. 2000;214: 246-252.
194. Schievink WI, Katzmann JA, Piepgras DG. Alpha-1-antitrypsin deficiency in spontaneous intracranial arterial dissections. *Cerebrovasc Dis*. 1998; 8: 42-44.
195. Schievink WI, Meyer FB, Parisi JE, Wijndicks EF. Fibromuscular dysplasia of the internal carotid artery associated with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Neurosurgery*. 1998; 43: 229-233.
196. Schilling H, Sauerwein W, Lommatzsch A, et al. Long-term results after low dose ocular irradiation of choroidal hemangiomas. *Br J Ophthalmol*. 1997; 81: 267-273.
197. Schnyder UW. Zur klinik and histologie der angiome des kleinkindes. *Arch Klin Exp Dermatol*. 1957; 204: 457-471.
198. Schoenberg BS, Mellinger JF, Schoenberg DG. Cerebrovascular disease in infants and children. A Study of incidence, clinical features, and survival. *Neurology*. 1978; 28:763-778.
199. Sébire G, Meyer L, Chabrier S. Varicella as a risk factor for cerebral infarction in childhood: a case-control study. *Ann Neurol*. 1999; 45: 679-680.
200. Seeler RA, Royal JE, Powe L, et al. Moyamoya disease in children with sickle cell anemia and cerebrovascular occlusion. *J Pediatr*. 1978; 93:808.
201. Seizinger BR, Rouleau GA, Ozelius LJ, et al. von Hippel-Lindau disease maps to the region of chromosome 3 associated with renal cell carcinoma. *Nature*. 1988;332: 268-269.
202. Selhub J, Jaques PF, Bostom AG, et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid artery stenosis. *N Engl J Med*. 1995; 268:877-881.
203. Sener RN. Sturge-Weber syndrome: a patient with a cervical port-wine nevus. *Comput Med Imaging Graph*. 1997; 21: 359-360.
204. Sfaello ZM. Encefalopatía hipóxico-isquémica. En: Fejerman N, Fernández-Alvarez E, eds. *Neurología Pediátrica*. 2 ed. Buenos Aires. Panamericana, p:1997; 489-507.
205. Shamayita Y, Abe Y, Ohara N, Maruoka T, et al. Successful treatment of neonatal aneurysmal dilatation of the vein of Galen: the role of prenatal diagnosis and transarterial embolization. *Neuroradiology*. 1992; 34: 457-459.

206. Sheets RM, Ashwal S, Szer IS. Neurologic manifestations of rheumatic disorders of childhood. In: Swaiman KF, Ashwal S, eds. *Pediatric neurology: principles and practice*. St. Louis: Mosby. 1999; 1125-1146.
207. Sherman DG, Dyken ML, Gent M, et al. Antithrombotic therapy for cerebrovascular disorders: an update. *Chest*. 1995; 108: S444-456.
208. Shetty AK, Gedalia A. Sarcoidosis in children. *Curr Probl Pediatr*. 2000; 30: 153-176.
209. Shuangshoti S. Localized granulomatous (giant cell) angitis of brain with eosinophil infiltration and saccular aneurysm. *J Med Assoc Thai*. 1979; 62: 281-289.
210. Sigal R, Halini P, Doyon D, Blas C, Chan KY. Imagerie des cavernomes de l'encéphale. Tomodensitomètre (TDM) et imagerie par résonance magnétique (IRM). *Neurochirurgie*. 1989; 35: 89-94.
211. Silverstein A. Thrombotic thrombocytopenic purpura; the initial neurological manifestations. *Arch Neurol*. 1968; 18:358-362.
212. Simioni P, Zanardi S, Saracino A, et al. Occurrence of arterial thrombosis in a cohort of patients with hereditary deficiency of clotting inhibitors. *J Med*. 1992; 23:61-64.
213. Slavotinek AM, Vacha SJ, Peters KF, Biesecker LG. Sudden death caused by pulmonary thromboembolism in Proteus syndrome. *Clin Genet*. 2000; 58: 386-389.
214. Sobata E, Ohkuma H, Suzuki S. Cerebrovascular disorders associated with von Recklinghausen's neurofibromatosis: a case report. *Neurosurgery*. 1998; 22: 544-549.
215. Solder B, Streif W, Ellemunter H, et al. Fibromuscular dysplasia of the internal carotid artery in a child with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Dev Med Child Neurol*. 1997; 39: 827-829.
216. Steinheil SO. Uber einen Fall von Varix aneurysmaticus im Bereich der Gehirngefäße. *Diss Würzburg*. 1995.
217. Stocker KM, Baizer L, Coston T, et al. Regulated expression of neurofibramin in migrating neuronal crest cells of avian embryos. *J Neurobiol*. 1995; 27: 535-552.
218. Stromeyer L. Ueber Sinus pericranii. *Dtsch Klin*. 1850; 2: 160-161.
219. Stübgen JP. Isolated angitis of the central nervous system. *S Afr Med J* 1993; 83: 618-619. (Letter).
220. Suzuki J, Kodama N. Moyamomaya disease: a review. *Stroke*. 1983; 14:104.
221. Suzuki J, Takaku A. Cerebrovascular "Moyamoya disease": a disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol*. 1969; 20:288.
222. Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis to venous thrombosis. *N Engl J Med*. 1994; 330:517-522.
223. Taboada D, Alonso A, Moreno J, et al. Occlusion of the cerebral arteries in Recklinghausen's disease. *Neuroradiology*. 1979;18: 281-284.
224. Tait RC, Walker ID, Islam SIAM, et al. Protein C activity in healthy volunteers: influence of age, sex, smoking, and oral contraceptives. *Thomb Haemost*. 1993; 70:281-285.
225. Tatemichi TK, Mohr JP. Migraine and stroke. In Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, eds. *Stroke. Pathophysiology, diagnosis and management*. New York: Churchill Livingstone. 1992; 761-785.
226. The Antiphospholipid Antibodies Stroke Study Group (APASS). Anticardiolipin antibodies and the risk of recurrent thromboocclusive events and death. *Neurology*. 1997; 48:91-94.
227. Tomsick TA, Lukin RR, Chambers AA, Benton C. Neurofibromatosis and intracranial arterial occlusive disease. *Neuroradiology*. 1976; 11: 229-234.
228. Torres-Mohedas J, Verdú A, Vidal B, Jdraque R. Presentación conjunta de hemangioma facial, malformación de fosa posterior e hipoplasia carótido-vertebral (síndrome de Pascual-Castroviejo II): aportación de dos nuevos casos. *Rev Neurol (Barcelona)*. 2001; 32: 50-54.
229. Van Beynum IM, Smeitink JAM, den Heijer M, et al. Hyperhomocysteinemia. A risk

- factor for ischemic stroke in children. *Circulation*. 1999; 99:2070-2072.
230. Van Damme H, Quaniers J, Limet R. La dysplasie fibromusculaire. *Rev Med Liege*. 1999; 54: 935-942.
231. Van Damme H, Sakalihasan N, Limet R. Fibromuscular dysplasia of the internal carotid artery. Personal experience with 13 cases and literature review. *Acta Chir Belg* 1999; 99: 163-168.
232. Van Kuijk MAP, Rotteveel JJ, Van Oostrom CG, et al. Neurological complications in children with protein C deficiency. *Neuropaediatrics*. 1994; 25:16-19.
233. Vannucci RC, Solamon GE, Dock MD. Cerebral arterial occlusion in headaches in neurofibromatosis. *Am J Dis child*. 1974; 127: 422-426.
234. Vaquero J, Leunda G, Martínez R, Bravo G. Cavernomas of the brain. *Neurosurgery*. 1983; 12: 208-210.
235. Verdú Perez A, Camarero G, Falero Gallego F, et al. Hemorragia peri-intraventricular idiopática en el recién nacido a término. *An Esp Pediatr*. 1988; 49: 188-190.
236. Vila N. Cometario: Ictus isquémico en la edad pediátrica. *Rev Neurol (Barcelona)*. 1998; 27:634-635.
237. Villarejo F, Pascual-Castroviejo I. Sinus pericranii. *An Esp Pediatr*. 1977; 10: 661-664.
238. Virapongse C, Cazenave C, Quisling R, et al. The empty delta sign: frequency and significance in 76 cases of dural sinus thrombosis. *Radiology*. 1987; 162: 779-785.
239. Voci A, Panzarasa G, Fromaggio G, Arrigoni M, Geuna E. Les cavernomes de localisation rare. 4 observatons personnelles. *Neurochirurgie*. 1989; 35: 99-101.
240. Voight K, Yasargil MG. Cerebral cavernous hemangiomas or cavernomas. Incidence, pathology, localization, diagnosis, clinical features and management. *Neurochirurgie*. 1976; 19: 59-68.
241. Volkmann J. Ein Beitrag zum sogenannten Sinus pericranii (Stromeyer). *Zentralbl Chir*. 1950; 75: 1389-1394.
242. Volpe JJ. Neurology of the Newborn. Hypoxic-ischemia encephalopathy: Clinical aspects. Philadelphia: WB Saunders. 1995; 314-372.
243. Vomberg PP, Breederveld C, Flucry P, et al. Cerebral thromboembolism due to antithrombin III deficiency in two children. *Neuropaediatrics*. 1987; 18:42-44.
244. Vuia O, Alexianu M, Gabor S. Hypoplasia and obstruction of the circle of Willis in a case of atypical cerebral hemorrhage and its relationship to Nishimoto's disease. *Neurology*. 1970; 20: 361-367.
245. Wakai K, Tamakoshi A, Ohno Y, et al. Epidemiology of moyamoya disease in Japan: findings from nationwide survey. In Fukui M (ed): *Annual Report (1995) by Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis (Moyamoya Disease)*. Ministry of Health and Welfare, Japan. 1996; 33
246. Welch RB. von Hippel-Lindau disease: The recognition and treatment of early angiomas of retinae and the use of cryosurgery as an adjunct to therapy. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1970; 68: 367-424.
247. Wen F, Wu D. Indocyanine green angiographic findings in diffuse choroidal hemangioma associated with Sturge-Weber syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2000; 238: 625-627.
248. Williams LS, Garg BP, Cohen M, Fleck JD, Biller J. Subtypes of ischemic stroke in children and young adults. *Neurology*. 1997; 49:1541-1545.
249. Wood DH. Cerebrovascular complications of sickle cell anaemia. *Stroke*. 1978; 9:73-75.
250. Yamada H, Deguchi K, Sakai N, et al. Relationship between moyamoya disease and anaerobic bacterium propionibacterium acnes infection. In Handa H (eds): *Annual Report (1987) by Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis (Moyamoya Disease)*. Ministry of Health and Welfare, Japan. 1988; 33.

251. Yamada H, Tanigawara T, Iwamura M, et al. Studies on cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection in moyamoya disease. In Fukui M (ed): Annual Report (1995) by Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis (Moyamoya Disease). Ministry of Health and Welfare, Japan. 1996; 136.
252. Yamasaki T, Handa H, Yamashita J, Paine JT, et al. Intracranial and orbital cavernous angioma. A review of 30 cases. *J Neurosurg.* 1986; 64: 197-208.
253. Yamashita M, Oka K, Tanaka K. Cervicocephalic arterial thrombi and thromboemboli in moyamoya disease- possible correlation with progressive intimal thickening in the cranial major arteries. *Stroke.* 1983; 15:264.
254. Yasargil MG. *Microsurgery Applied to Neurosurgery.* Thieme, Stuttgart. 1969.
255. Yonekawa Y, Goto Y, Ogata N. Moyamoya disease: diagnosis, treatment, and recent achievement. In Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM (eds): *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Management.* 2nd Ed. Churchill Livingstone, New York. 1992; 721.
256. Zografos L, Egger E, Bercher L, et al. Proton beam irradiation of choroidal hemangiomas. *Am J Ophthalmol.* 1998; 126: 261-268.