Arch Neurocien (Mex)
Vol. 15, No. 4: 252-259; 2010
©INNN, 2010

Artículo de revisión

Etiopatogenia y fisiopatología de las malformaciones arteriovenosas cerebrales

Gerardo López-Flores, Ramsés Fernández-Melo, Orlando Cruz-García

RESUMEN

Las malformaciones cerebrovasculares afectan a más del 3 % de la población, exponiéndolas a riesgos de hemorragias, epilepsia y déficit neurológicos. Las malformaciones arteriovenosas cerebrales (MAV) fueron descritas desde la antigüedad, y hasta la fecha continúan representando una importante entidad causal de alta morbilidad. Se ha avanzado en el conocimiento de la historia natural, su entorno patológico y en el seguimiento clínico. Aun se conoce poco sobre los mecanismos relacionados con la génesis de estas lesiones, así como el comportamiento clínico en pacientes individuales. En este trabajo se presenta una revisión actualizada de la etiopatogenia y fisiopatología de las MAV, demostrando la importancia de su conocimiento para el mejor manejo de los pacientes afectados.

Palabras clave: malformación arteriovenosa, angiogenesis, manejo, tratamiento.

Etiopathogenesis and physiopathology of cerebral arteriovenous malformations

ABSTRACT

Cerebrovascular malformations appear in 3% of the population subjecting it to the risk of hemorrhage, epilepsy and neurological deficits. Cerebral arteriovenous malformations (AVM) have been described since antiquity and continue to represent a cause of high morbidity. Not very much is known to explain the genesis of these lesions, as well as the clinical behavior of many individual patients. We present an updated review of the etiopathogenesis and physiopathology of AVMs, proving that understanding them is important to provide better treatment of affected patients.

Key words: arteriovenocis malformations, angiogenesis, management, treatment.

Las primeras descripciones de malformaciones vasculares de piel y órganos visibles se encontraron en manuscritos antiguos. El papiro de Ebers de 1500 a.C, ya contenía algunas observaciones de lesiones vasculares como: hemorroides, tumores de piel, hidrocele, venas varicosas y aneurismas. Pioneros de la medicina dentro de los que destacan Galeno, Hipócrates, Avicena estuvieron ligados al diagnóstico y tratamiento de diferentes tipos de malformaciones vasculares externa. Con el surgimiento de la disciplina quirúrgica se necesitó de un detallado conocimiento sistémica y de la circulación cerebral, estos trabajos fueron iniciados por Harvey en 1628 y Willis en 1664; respectivamente, y luego se complementaron con el descubrimiento del sistema capilar en 1661 por Malpighi. En la siguiente centuria William Hunter en 1757 fue capaz de identificar las características clínicas y algunos detalles hemodinámicos de las malformaciones arteriovenosas cerebrales (MAV) extracraneales. A lo que inicialmente se llamó *tumores eréctiles* se fueron sumando nuevos términos y un número importante de publicaciones se recogieron después de 1850. Para 1894, Wagner había

Recibido: 13 abril 2010. Aceptado: 29 abril 2010.

Unidad de Desarrollo en Neurocirugía, Centro Internacional de Restauración Neurológica. (CIREN), Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas. (CIMEQ). Correspondencia: Gerardo López Flores. Junta de Gobierno de la Sociedad Cubana de Neurología y Neurocirugía E-mail: Leticia@denpses.co.cu

compilado de la literatura 24 denominaciones diferentes donde predominaban los términos *angioma* introducido por Hughes Bennet en 1854, *cavernoma* atribuido a Plenck en 1776, bien recogidos en la literatura germana.

Las primeras observaciones clínicas de las MAV se realizaron por Pfannenstiel en 1887 y Kaufmann en 1897, se trataba de una paciente embarazada que murió con síntomas neurológicos agudos y en la autopsia se encontró una *lesión varicosa* intracerebral. Otros casos de MAV reportados en la literatura fueron atribuidos a D'Arcy Power en 1888 y a Steinheil en 1894, los cuales fueron iniciadores de la descripción de la enfermedad aunque el primer diagnóstico clínico se debe a Hoffmann en 1898. Entre 1890 y 1936 se realizaron más de 90 reportes de alrededor de 120 casos de MAV.

Giordano en 1889; tiene el crédito de haber intervenido quirúrgicamente la primera MAV y el francés Pean en mayo de 1889, la primera resección completa de una MAV. Krause en 1908 publica sus primeras descripciones prácticas de las MAV. Cushing y Dandy, publican sus series de pacientes con diagnostico de MAV en 1928. Después de la introducción de la angiografía por Moniz en 1927, se destacaron otros autores con publicaciones sobre el tema, Dott en 1929, Olivecrona y Tonnis en 1936, Penfield y Ericsson en 1941. Desde 1932 a 1957 se realizaron aproximadamente 500 intervenciones en pacientes con MAV. Fue en 1957 durante el primer congreso de cirugía neurológica en Bruselas que se discutió profundamente sobre el tema, llegándose la conclusión sobre el tratamiento quirúrgico radical como forma más efectiva de tratamiento de las MAV. Otros sucesos desde esa fecha han contribuido a mejorar el tratamiento de estas lesiones, destacando entre ellos la introducción de la técnicas de cateterización arterial (Seldinger 1953 y Djindjian 1962), introducción y desarrollo de microtécnicas (incluido el microscopio quirúrgico, la coagulación bipolar, microinstrumentos y material de sutura) y el surgimiento en la década del 70 de técnicas de embolización y tratamiento de radioterapia para el manejo de estas lesiones. En la actualidad en búsqueda de evidencias de mayor calidad evaluando la historia natural *vs* resultados después de la aplicación de los tratamiento estándar como la microcirugía, embolización y radiocirugía y las variantes de tratamiento combinados o multimodales, han permitido junto a la profundización del conocimiento de la etiopatogenia y patofisiología mejorar los resultados y brindar algoritmos más eficaces y personalizados para el manejo de esta enfermedad.

Descripción histopatológica

Las MAV son anomalías vasculares complejas compuestas por arterias y venas, ellas incluyen primariamente vasos de las leptomeninges, con extensión dentro de los surcos y fisuras. Estas pueden incluir territorios vasculares profundos de la corteza, cerebro medio, cerebelo y plexos coroides. En las MAV participan vasos perforantes regionales, los que podrían también formar parte del complejo malformativo. Desde el punto de vista macroscópico se evidencia la presencia de canales venosos marcadamente dilatados y de paredes engrosadas que conforman una masa piramidal con el vértice penetrando en el parénquima y dirigido hacia la pared ventricular donde es imposible diferenciar arteria y venas al estar ambas engrosadas y llenas de sangre oxígenada. El nido constituye el epicentro de la MAV y está compuesto por un conglomerado vascular cuya descripción se mantiene en la controversia al desglosarse en canales vasculares anormales, venas embrionarias o venas normales arterializadas. Las MAV revelan en su composición, vasos con paredes maduras y fenotipos alterados por el alto flujo y estrés hemodinámica, incluyendo aneurismas arteriales, nidales y venosos. El alto flujo sanguíneo predispone al reclutamiento vascular, arterialización de estructuras venosas y gliosis del tejido cerebral adyacente. Las MAV son susceptibles a la hemorragia por ruptura de vasos nidales, aneurismas asociados o por obstrucción del flujo venoso de salida.

Muchos sistemas de clasificación histológicos, han sido reportados a través del tiempo, desde los históricos términos descriptivos basados en observaciones morfológicas, hasta las más modernas clasificaciones demostrando la evolución del pensamiento alrededor de esta patología. Algunas de estas clasificaciones mostraron nuevos conceptos y otras retomaron términos antiguos. Virchow en 1863; realizó su propio estudio definiendo 4 tipos fundamentales de malformaciones y describió que *un tipo de angioma puede transformarse en otro por cambios en la lesión, flujo o proliferación celular*; la clasificación de Bailey y Cushing en 1928 donde por primera vez se separaron en 2 grupos las verdaderas neoplasias vasculares de los de origen malformativo, aunque mantenía al angioma cavernoso como una neoplasia; la clasificación histológica de Russel-Rubinstein en 1963 tuvo una gran aceptación mundial siendo una de las más empleadas en la actualidad, aunque se le criticó la desventaja de intentar diferenciar histológicamente entre muchas malformaciones sin incluir formas mixtas y la amplia y completa clasificación de Yarsagil en 1987.

Una de las más simples y con más frecuencia utilizada es la clásica clasificación histopatológica de McCormick que fue después ampliada por Awad, en la cual las malformaciones vasculares cerebrales comprenden las siguientes variedades: malformaciones arteriovenosas propiamente dicha, angiomas cavernosos, malformaciones venosas, telangiectasias capilares, transicionales y mixtas. En estas

últimas se incluyen la combinación de dos o más de las variantes antes mencionadas histológicamente distinguibles en regiones separadas de la misma lesión.

Las MAV constituyen la segunda variedad más común y la mejor conocida de las malformaciones vasculares, sólo precedida en frecuencia por las malformaciones venosas.

Microscópicamente se evidencia un conglomerado anormal de arterias y venas cuyas paredes contienen elastina y músculo liso, típicamente engrosados (arterias hipertrofiadas y venas arterializadas) con mínima intervención de tejido gliótico, no existiendo tejido nervioso viable dentro de los límites de la MAV, sólo algunas neuronas en fase de degeneración. Existen además evidencias de trombosis y sangramientos antiguos con macrófagos cargados de hemosiderina, aracnoide engrosada e hialinizada y paredes vasculares calcificadas. Se describe un subtipo específico conocido como malformación arteriovenosa difusa, reportada primariamente en niños, en las cuales se ha visto neuronas en su interior de apariencia normal, con un grado variable de gliosis.

Las MAV exhiben una intensa expresión de laminin, localizada en y alrededor de la lámina elástica interna y fallan al demostrar expresión significativa de fibronectin. El colágeno tipo IV es expresado intensamente a nivel de la lámina basal. El smoothelin presenta una expresión ligera o moderada en la media de algunos grandes vasos de la MAV, en las venas arterializadas esta expresión es baja y significativamente menor que la observada en los vasos cerebrales normales. Este hallazgo puede reflejar la desaparición de propiedades contráctiles de las células musculares lisas de los vasos de la MAV, debido al estrés hemodinámica por el flujo sanguíneo turbulento que se presenta a través de estas lesiones.

Epidemiología

La verdadera prevalencia de las MAV en cualquier población es difícil de estimar. No existe en Cuba ningún estudio epidemiológico conocido sobre la incidencia de malformaciones arteriovenosas, es por esta razón que nos remitiremos a datos de otros países. Al revisar varios estudios epidemiológicos encontramos grandes variaciones en la incidencia estimada proveniente de las autopsias hospitalarias, lo cual hace poco confiables estos datos, oscilando entre 5 a 613 casos por cada 100,000 habitantes. Si tomamos como promedio el estudio publicado por McCormick en 1984; donde en 5,754 autopsias se encontraron 30 MAV, obtenemos una prevalencia del 0,52%. Está mejor definido el número de casos que se hacen sintomáticos cada año oscilando en distintas ciudades de los Estados Unidos de Norteamérica entre 0.14-1.2 por cada 100,000 habitantes. Este dato fue con claridad establecido por Stein en 1985 cuando planteó que las MAV representaban un 1/10 de la frecuencia de los aneurismas intracraneales, haciéndose un estimado de la aparición de 2,500 casos nuevos cada año. De manera general estas lesiones cerebrales constituyen un problema de salud, pues representan entre el 1 y el 8% de las causas de *ictus,* estimándose un riesgo de sangramiento anual del 2 al 4%, una edad de aparición más temprana y un índice de incapacidad por sangramiento alrededor del 50%. La distribución por sexo varía muy poco aunque parece existir un ligero predominio por el sexo masculino constatándose en varias series un radio: hombre/mujer de 1.09 a 1.94.

Etiopatogenia y genética de la MAV

Las malformaciones vasculares cerebrales se presentan por errores congénitos en morfogénesis vascular causadas por fallos o disfunción del proceso embrionario de maduración capilar que resultan en formación anormal de canales arteriales, venosos o capilares con o sin la presencia de comunicaciones arteriovenosas directas.

La patogénesis de las MAV se atribuyen por lo general al desarrollo anómalo del propio sistema vascular cerebral aunque la anomalía responsable o desencadenante de la malformación vascular continúa siendo un motivo de controversia. El desarrollo del sistema vascular comienza durante la semana 3 y llega a conformarse con el patrón arterial y venoso del adulto hacia las semanas 10 y 11, continuando su maduración hasta después del periodo posnatal. Durante la mitad de la semana 3 el inicial disco germinal bilaminar se transforma en trilaminar al migrar células epiblásticas y formarse el mesodermo. Estas células mesodérmicas comienzan a diferenciarse en islas de sangre que coalecen y se canulan formando una red difusa de canales vasculares primitivos tanto arteriales como venosos en la superficie del sistema nervioso embrionario. En la semana siete estos vasos emiten ramas que penetran en el cerebro en desarrollo llegando a la unión de la sustancia gris y blanca para luego volver atrás hacia la superficie pial o continuar atravesando completamente al tubo neural y terminar en la capa subependimaria formándose con ello la circulación epicerebral y transcerebral**.** La posterior maduración consiste en pequeñas ramas emergidas en ángulo recto a estos vasos, continúando luego dividiéndose permitiendo la eventual interconexión del sistema arterial y venoso a través de una fina red de canales capilares lo cual continúa hasta las 12 semanas. Los procesos interrelacionados de vasculogénesis y angiogénesis, concluyen con la formación de los vasos sanguíneos donde las células endoteliales juegan el papel central, siendo junto a otros elementos de la pared vascular el blanco de estos procesos. La formación, maduración y remodelación de los vasos sanguíneos es regulada por un balance de señales paracrinas

estimulantes o inhibitorias y actúan a través de ligandos (factores de crecimiento y moléculas de crecimiento de adhesión célula-célula dentro de matríz extracelular) y receptores (receptores de los factores de crecimiento y la matríz celular).

Durante este periodo embriológico de la formación de vasos sanguíneos que transcurre entre las semanas 7 a la 12 es más probable que se formen las MAV, quizás resultante de un error angioblástico local o por persistencia de las conexiones directas entre los futuros lados arterial y venoso del plexo vascular primitivo con un fallo en el desarrollo de la red capilar interpuesta. Existen estudios más recientes que ponen en duda el origen de las MAV en esta etapa embriológica y se basan en el gran número de detecciones prenatales de malformaciones aneurismáticas de la vena de Galeno con el uso de la ultrasonografía y resonancia magnética a la par de la ausencia de reporte alguno en el cual se haya podido identificar una MAV en la etapa intrauterina. De la misma manera el concepto del origen congénito de las MAV como única causa ha sido recién cuestionado, lo cual ha tomado más fuerza desde la observación por angiografía del surgimiento de novo de una MAV.

Por otro lado, estas lesiones comúnmente asientan en las ramas arteriales dístales, principalmente en las zonas limítrofes entre grandes territorios vasculares, sugiriendo que la lesión inicial se origina en el periodo fetal final o posparto inmediato cuando estas áreas se forman. Los mecanismos moleculares inherentes a la génesis y mantenimiento de este fenotipo vascular anormal no están bien esclarecidos. Recientemente se ha identificado que dos sistemas fundamentales de *factores de crecimiento angiogénicos* y sus *receptores* específicos tirosino kinasa (FLT1) para las células endoteliales, median varias fases de la formación de los vasos sanguíneos durante vasculogénesis y respuesta vascular a la injuria. Estos son los receptores para los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) que median la proliferación endotelial, migración, adhesión y formación tubular y el grupo de las citokinas (angiopoietin-ANGPT) con sus receptores (TEK) que median la interacción de la matríz extracelular, proceso esencial en la fase de maduración y remodelación vascular, que son los más invocados. Otros candidatos propuestos son: el factor del crecimiento transformador B-1 (TGFB1), factor de crecimiento fibroblástico 2 (FGF2) y la enzima óxido nítrico sintetaza). El VEGF es expresado fundamentalmente en la pared subendotelial y media de los vasos de una MAV y el FGF2 es detectado fundamentalmente en la pared media. La proporción de receptores FLT1-TEK en vasos inmunopositivos fue significativamente mayor en MAV que en el cerebro normal.

Las MAV de forma típica se presentan como lesiones solitarias, excepto en la telangiectacia hemorrágica hereditaria (HHT) también conocida como enfermedad de Osler-Weber-Rendu. Esta enfermedad es heredada como displasia vascular multisistémica autosómica dominante; las MAV se han encontrado en el 10 al 25% de estos pacientes. Dos genes son conocidos como causa de la HHT: el ENG en el cromosoma 9q y el ACVR1 en el cromosoma 12q. Mutaciones en el gen ENG produce la HHT tipo 1, la misma se asocia con alta prevalencia de MAV además de lesiones de iguales características en pulmones. La HHT tipo 2, tiende a ser más ligera con una edad de presentación más tardía. Estos genes codifican proteínas de los complejos receptores TGFB1. Aproximadamente 46 diferentes mutaciones han sido descritas para el gen ENG y 23 para el gen ACVR1, produciendo pérdida de la proteína o cambios en los aminoácidos que fueron todos identificados en los pacientes con HHT. Existe una heterogeinidad entre familias, observado en la HHT tipo 1 y 2, apoyando la hipótesis que la penetrancia clínica y severidad de la enfermedad es dependiente de factores genéticos y adicionalmente ambientales. Parece ser que parte de la variabilidad clínica puede ser resultado de la diferencias en los genes implicados, en la misma enfermedad u otros genes relacionados con el desarrollo o mantenimiento de los vasos cerebrales. La expectativa de que igualmente la vasculogénesis, angiogénesis y genes relacionados a la enfermedad; son diferentemente expresados en las malformaciones vasculares, fue parcialmente confirmado.

Localización

Las MAV se pueden encontrar en cualquier parte del sistema nerviosos central (SNC) con una frecuencia proporcional al volumen del tejido cerebral presente. Entre el 70 al 93% son supratentoriales y por lo general deriva de la irrigación arterial de la arteria cerebral media, aunque en menor frecuencia por la arteria cerebral anterior y posterior.

Geshwind y Galaburda han sugerido que las MAV son más comunes en el hemisferio izquierdo de pacientes masculinos, para ello se basaron en la observación clínica y en la teoría del desarrollo de la lateralidad cerebral. Los autores han hipotetizado que en los hombres existe un retraso en la maduración del hemisferio izquierdo dependiente de testosterona, que condiciona que dicho hemisferio sea más vulnerable al deterioro del desarrollo. Esta hipótesis generó una seria investigación con el objetivo de examinar las predicciones ya mencionadas. Barr, Jaffe y Bennett Stein; extrapolaron esta teoría en una gran muestra de MAV con lateralización clara, probando la interacción del sexo, manualidad y localización de la MAV. Ellos concluyen que la hipótesis tiene sobre todo un valor heurístico, no obstante, encuentran que las mujeres tuvieron una mayor proporción de MAV en el hemisferio izquierdo, mientras que los hombres mostraron una tendencia opuesta y no obtuvieron relación alguna en cuanto a la lateralidad de la lesión y a la manualidad.

La forma más común de clasificar las malformaciones arteriovenosas según su localización es la empleada por Yarsagil[1], el cual las divide en superficiales, o corticales y profundas y que han sido seguidas por otras como la de Voogd (1988), que mantiene los mismos preceptos pero prima su sencillez. Con el advenimiento de la imagen de resonancia magnética y su correlación con los estudios angiográficos Valavanis (1996) define con más exactitud la topografía de las MAV en relación con el área del parénquima cerebral involucrado. Existen otras clasificaciones de las MAV basadas en la descripción de la angioarquitectura y sus particularidades, tomando como referencia las aferencias arteriales, conformación del nido, y venas de drenaje, algunas de ellas se describen en el acápite siguiente.

Patofisiología

Por la compleja naturaleza de la fisiología vascular cerebral, y las dificultades para el estudio de estas lesiones en vivo, el conocimiento de los patrones de flujo en la MAV y del tejido cerebral circundante permanece limitado. Muchos estudios experimentales han sido realizados en modelos matemáticos por la falta de modelos animales idonios.

Desde el punto de vista fisiopatológico al faltar teóricamente la red capilar en la MAV se produce disminución de la presión en las arterias aferentes, esto crea un efecto *sumidero* con el consiguiente aumento del flujo, que en sí mismo puede producir mayor reclutamiento de flujo hacia la MAV, con disminución de la presión regional. Es conocido además, que las MAV se expresan clínicamente como respuesta a una situación hemodinámica anormal por la existencia de vasos de alto flujo y baja resistencia. Hay algunas evidencias obtenidas de modelos matemáticos que confirman una adaptación estructural de la circulación extranidal, que trae consigo una mejoría de la hipotensión de vasos circundantes a la MAV. Ante la ausencia de un sistema capilar normal el tejido englobado por la MAV está pobremente oxigenado, pero gracias a la inherente plasticidad del sistema nervioso embrionario la función cerebral normal de ese tejido afectado se suele desplazar al parénquima adyacente lo cual pudiera explicar el por qué las MAV son típicamente asintomáticas al nacimiento.

En relación al nido, estas pueden dividirse en aquellas con un nido único (monocompartimental) en que los canales vasculares están todos de alguna manera interrelacionados, las que tienen más de un nido en áreas adyacentes (multicompartimental) pero son componentes individuales dentro de la lesión y las difusas que son arterias y venas patológicamente diseminadas entre las que no pueden reconocerse angiográficamente una conexión. Igualmente se ha establecido una relación entre el número de compartimentos y aferencias. Las arterias aferentes también se clasifican en relación con origen en cinco tipos: piales, durales, anastomóticas, perforantes y coroidales. Estas arterias pueden estar relacionadas con la MAV de tres formas: arteria terminal, indirecta o de tránsito con participación y arteria pseudoterminal o de transito sin participación. El drenaje venoso puede ser superficial o profundo y puede envolver una o múltiples venas en dependencia de la angioarquitectura), en las MAV de muy alto flujo la vena de drenaje principal tiende a experimentar una dilatación varicosa significativa. Anatopatológicamente en las MAV se observan áreas de trombosis, acompañadas en ocasiones de marcada inflamación. En cuanto a su tamaño, Yasargil las divide en: ocultas (invisibles en la angiografía, no encontrada durante la cirugía y no demostrada en anatomía patológica), crípticas (invisibles en angiografía y cirugía), pueden ser reconocidas en el examen anatomopatológico de un hematoma evacuado, micro de 0.5-1 cm, pequeñas de 1 a 2 cm, medianas de 2 a 4 cm, grandes de 4 a 6 cm y gigantes mayores de 6 cm. En su forma se reconocen las variantes cónicas, esféricas, ameboide, oval, globular, entre otras, siempre su forma se relaciona con su real localización y la misma puede variar desde la apreciación por imágenes a la real forma obtenida después de su resección.

Crecimiento y regresión de las MAV

Existen algunos aspectos en la historia natural de una MAV que hacen pensar en su crecimiento, entre estos se destaca lo relacionado a la aparición de los síntomas. La mayoría de las MAV no se tornan sintomáticas hasta la tercera década de vida, habiendo estudios que señalan que el 80% lo hacen después de los 15 años de vida.

Las MAV son lesiones dinámicas que pueden cambiar con los años. A medida que pasa el tiempo, el tamaño y la complejidad de la lesión puede incrementarse, pues las fuerzas hemodinámicas provocan los siguientes efectos:

- Las arterias aferentes se dilatan, adquieren áreas de hiperplasia focal y en ocasiones se desarrollan aneurismas
- Los vasos de drenaje, también con alto flujo y alta presión intraluminal, se dilatan y engruesan.
- El nido, con los vasos displásicos en su interior se dilatan tanto por la simple dilatación vascular como por el reclutamiento de aferencias adicionales.

Otros autores consideran que las MAV pueden sufrir un crecimiento que se debe diferenciar del pseudocrecimiento, corroborado tanto por estudios de imagen estructural como angiográficos, y apuntan a que el verdadero crecimiento debe llevar incluido un aumento del tamaño del compartimento (componente plexiforme), dilatación en arterias y

venas como un incremento del número de vasos aferentes; también distinguen otra categoría para MAV previamente tratadas con radioterapia donde encontraron aumento de venas y arterias refiriéndose a agrandamiento de la MAV, más que a crecimiento.

Cuando existe crecimiento de la MAV este puede manifestarse con un incremento en los síntomas y esto a la vez se relaciona con el aumento de volumen, flujo sanguineo, presencia de robo vascular, e hipertensión venosa.

Muchas MAV muestran apariencia microscópica de hemorragias. La trombosis de una MAV puede ser dramática, produciendo importante obliteración de la MAV, con desaparición angiográfica de la misma. Durante el periodo en que una MAV presenta una hemorragia es precisamente cuando más, pueden verse signos angiográficos de trombosis. Se han postulado varios mecanismos que expliquen la regresión espontánea de una MAV:

- Trombosis aguda por hemorragia intracraneal (mecanismo de compresión *vs* vasoespasmo).
- Trombosis subaguda.
- Oclusión de las arterias aferentes por ateromas o trombos.
- Oclusión de venas de drenage y senos.
- Destrucción de una MAV cryptica, oculta o micro.

Aneurismas y MAV

El incremento del flujo a través de la comunicación arteriovenosa y cambios patológicos en las arterias aferentes son responsables de la presencia de aneurismas saculares en un 2.7 a 23% de los pacientes portadores de MAV; del 40 al 70% de estos, se localizan en arterias relacionadas con el flujo, pudiendo ser la causa de sangramiento tanto el uno como el otro. Cuando se realiza un estudio angiográfico superselectivo completo, la incidencia de aneurismas en las MAV puede llegar hasta el 58%. Estos aneurismas se originan en arterias relacionadas hemodinámicamente con la suplencia de la MAV y se denominan aneurismas de flujo y los que se originan en arterias no relacionadas hemodinámicamente con la MAV se denominan aneurismas no relacionados con el flujo, estos últimos pueden ten diferentes etiologías y su incidencia es similar a los aneurismas de la población general.

En su relación topográfica con el nido de la MAV los aneurismas también se clasifican en proximales y dístales, estos últimos pueden estar situados en segmentos dístales de las arterias aferentes (extranidales) dentro del nido de la MAV (intranidales), pudiendo ser únicos o múltiples. Los aneurismas de flujo son observados en localizaciones inusuales en relación con el origen de los aneurismas intracraneales típicos, estos son encontrados con frecuencia en grupos de pacientes de mayor edad, pudiéndose interpretar que la cronicidad de la MAV predispone al desarrollo de estos aneurismas. La presencia y número de aneurismas de flujo se correlaciona de manera significativa con la presentación de hemorragia. Esta asociación parece ser aún más fuerte ante la presencia de aneurismas múltiples. La demostración angiográfca de aneurismas de flujo empeora el pronóstico de pacientes con diagnóstico de MAV. No se encontró una relación directa entre el tamaño de la MAV y el aparente grado del flujo (evaluado por angiografía) con la presencia de aneurismas de flujo. Los aneurismas de flujo pueden involucionar después obliteradas o resecadas las MAV.

Gliosis cerebral

Los cambios en el tejido ocurren dentro y alrededor de las MAV pueden ser divididos en glióticos e isquémicos. La gliosis es un fenómeno reactivo local que invariablemente afecta el tejido contenido dentro del intersticio vascular de las MAV aunque ocasionalmente se extiende fuera de los bordes de la misma, formando una delgada pseudocápsula irregular que rodea la lesión. Esta zona ofrece un aspecto hipodenso en estudios de tomografía computalizada. Se especula que esta zona de gliosis puede estar relacionada con la propia reacción del cerebro a: microhemorragias, necrosis por anoxia, reducción de la circulación de líquido cefalorraquídeo, empeoramiento del drenaje venoso o simplemente secundario a metabolitos liberados de los vasos de la MAV.

Fenómeno de robo vascular

El concepto de robo fue descrito por Murphy en 1954. La idea de robo vascular se origina de la observación de la sangre normalmente destinada para estructuras neurales es derivada por una comunicación arteriovenosa, entonces las estructuras neurales pudieran estar deprivadas de su flujo sanguíneo vital. En el fenómeno conocido como robo vascular la hipoxia puede afectar áreas cerebrales, tanto adyacentes como distantes a la MAV. Parte de la controversia desde la introducción del término *robo vascular* es de naturaleza semántica, pues es usado de manera simultánea para describir el fenómeno clínico, radiológico y fisiopatológico. Este fenómeno que ocurre cuando la sangre es derivada del tejido normal adyacente para nutrir a una MAV de alto flujo y baja presión se caracteriza angiográficamente por pobre llenado de los vasos adyacentes a la MAV y clínicamente por provocar un déficit neurológico progresivo de grado variable. En ocasiones después de la trombosis parcial la MAV tanto espontánea como secundaria al tratamiento endovascular, desarrollan vasos colaterales de la circulación adyacente por donde se deriva sangre desde

el tejido normal a la MAV haciendo que la misma se torne clínicamente sintomática nuevamente.

Se ha mantenido el debate sobre la existencia pura de este fenómeno, pues si bien es cierto que se ha demostrado la disminución de la presión de perfusión cerebral en las ramas que nutren al cerebro y que nacen de las aferencias de una MAV, el flujo sanguíneo cerebral (FSC) esta preservado en límites normales, por lo que en general las áreas de hipoxia en la corteza adyacente a la MAV son raras, siendo sólo más frecuentes en pacientes con tendencia a las complicaciones hiperémicas. Los mecanismos compensatorios funcionales y estructurales de la microcirculación invocados en la estabilidad del FSC son: dilatación e incremento de densidad arteriolar y reducción del metabolismo del oxígeno y glucosa en el tejido perilesional, sin incremento de la extracción de oxígeno.

Fenómeno de la "ruptura de la presión de perfusión cerebral normal" (complicaciones hiperémicas)

Este fenómeno ocurre en fases tardías de la resección de una MAV de gran volumen o en el posoperatorio inmediato, cuando se desarrolla edema y/o hemorragia en el lecho quirúrgico y tejido adyacente, que no se explican por presencia de restos del nido u obliteración temprana de las venas de drenaje. La teoría de ruptura del límite de la presión de perfusión normal fue descrita por Spetzler y Wilson en 1978. Los autores postulan que la elevación mantenida del flujo de la MAV induce hipotensión crónica reactiva en el parénquima cerebral normal adyacente, y como consecuencia de ello se producen en este tejido cambios tales como dilatación arteriolar crónica y pérdida de la autorregulación normal. Estos vasos crónicamente hipoperfundidos muestran cambios estructurales con reducción de la capa media e incremento del diámetro luminar. Así, una MAV es resecada quirúrgicamente o cuando se realiza el cierre de aferencias (bien por microcirugía o tratamiento endovascular) se produce un aumento del flujo hacia el área isquémica vecina, la cual es incapaz de regularlo, y puede ocurrir edema cerebral maligno y/o hemorragias incontrolables. Está bien demostrado que existen varios factores clínicos, funcionales e imagenológicos que predisponen a este fenómeno, entre ellos se pueden destacar los siguientes: presencia de déficit neurológico progresivo asociado a hipoperfusión por robo vascular, nido y vasos aferentes de gran tamaño, flujo preferencial a la MAV con relativa pausa en el llenado de los vasos adyacentes cerebrales, flujo carotideo aumentado demostrado por Doppler transcraneal, trastorno de la autorregulación medido por la disminución de la reactividad al CO2, incremento significativo de la presión en la aferencia proximal y del FSC adyacente después de la oclusión distal de los vasos aferentes. Algunos estudios más recientes afirman que la reperfusión hacia los capilares no protegidos en áreas corticales severamente hipóxicas y que resultan en la ruptura de la barrera hematoencefálica no es resultado de la vasoparálisis sino de un desacople metabólico en las áreas isquémicas, donde ocurre una reperfusión incontrolada.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

1. Sekhar LN, Biswas A, Hallam D, Kim LJ, Douglas J, Ghodke B. Neuroendovascular management of tumors and vascular malformations of the head and neck. *Neurosurg Clin N Am* 2009; 20(4):453-85.
2. Leblanc GG, Golanov E, Awad IA, Young WL; Biology of Vascular Malformations of the Brain NINDS Workshop Collaborators. *Stroke* 2009;40(12):e694-702. Epub 2009 Oct 15. Review.
3. Bansal A, Gailloud P, Jordan L, Ruiz DS. Regression of cerebral calcifications after endovascular treatment in a case of vein of Galen arteriovenous malformation. *J Neurosurg Pediatr* 2009; 4(1):17-20.
4. Achrol AS, Guzman R, Varga M, Adler JR, Steinberg GK, Chang SD. Pathogenesis and radiobiDbgyóf brain arteriovenous malformations: implications for risk stratification in natural history and posttreatment course. *Neurosurg Focus* 2009;26(5):E9. Review.
5. Ducruet AF, Kellner CP, Connolly ES Jr, Meyers PM. Endovascular occlusion of a ruptured transitional aneurysm associated with a developmental venous anomally. Case report. *Neurosurg Focus* 2009;26(5):E8.
6. Zipfel GJ, Shah MN, Refai D, Dacey RG Jr, Derdeyn CP. Cranial dural arteriovenous fistulas: modification of angiographic classification scales based on new natural history data. *Neurosurg Focus* 2009;26(5):E14. Review.
7. Moftakhar P, Hauptman JS, Malkasian D, Martin NA. Cerebral arteriovenous malformations. Part 2: physiology. *Neurosurg Focus* 2009;26(5):E11.
8. Moftakhar P, Hauptman JS, Malkasian D, Martin NA. Cerebral arteriovenous malformations. Part 1: cellular and molecular biology. *Neurosurg Focus* 2009;26(5):E10.
9. Zhu Y, Peters C, Hallier-Neelsen M, Miller D. Pagenstecher A, Bertalanffy H, *et al.* Phosphatese and tensin homolog in cerebral cavernous malformation: apotential role in pathological angiogenesis. *J Neurosurg* 2009;110(3):530-9.
10. Wilson M, Enevoldson P, Menezes B. Intracranial dural arteriovenous fistula. *Pract Neurol* 2008;8(6):362-9. Review.
11. Pereira VM, Geibprasert S, Krings T, Aurboonyawat T, Ozanne A, Toulgoat F, *et al.* Pathomechanisms of symptomatic developmental venous anomalies. *Stroke* 2008;39(12):3201-15. Epub 2008 Nov 6.
12. Tonnarelli GP, Minotti M, Griner A, Roccucci P. Management of nontraumatic intracranial hemorrhage. *Neurol Sci* 2008;29 Suppl 2:S274-6. Review.
13. Yamada S, Takagi Y, Nozaki K, Kikuta K, Hashimoto N. J Neurosurg. 2007; 107(5):965-72. Risk factors for subsequent hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformations.
14. McLaughlin N, Bojanowski MW. Symptomatic superficial siderosis due to an intracranial arteriovenous malformation. *Can J Neurol Sci* 2007 Aug;34(3):386-9.
15. Storer KP, Tu J, Karunanayaka A, Morgan MK, Stoodley MA. Thrombotic molecule expression in cerebral vascular malformations. *J Clin Neurosci* 2007;14(10):975-80. Epub 2007 Jul 23.
16. Inoue S, Liu W, Inoue K, Mineharu Y, Takenaka K, Yamakawa H, Abe M, Jafar JJ, Herzig R, Koizumi A. Combination of linkage and association studies for brain arteriovenous malformation. *Stroke* 2007;38(4):1368-70. Epub 2007 Feb 22.
17. Spears J, Terbrugge KG, Moosavian M, Montanera W, Willinsky

RA, Wallace MC, Tymianski M. A discriminative prediction model of neurological outcome for patients undergoing surgery of brain arteriovenous malformations. *Stroke* 2006;37(6):1457-64. Epub 2006 May 11.
18. Ferro JM. Update on intracerebral haemorrhage. *J Neurol* 2006; 253(8):985-99. Epub 2006 May 6. Rev.
19. Choi JH, Mast H, Sciacca RR, Hartmann A, Khaw AV, Mohr JP, *et al. Stroke* 2006;37(5):1243-7. Epub 2006 Apr 13.
20. Cockroft KM. Unruptured cerebral arteriovenous malformations: to treat or not to treat. *Stroke* 2006 May;37(5):1148-9. Epub 2006 Apr 13. No abstract available.
21. Sandalcioglu IE, Wende D, Eggert A, Muller D, Roggenbuck U, Gasser T, Wiedemayer H, Stolke D. Vascular endothelial growth factor plasma levels are significantly elevated in patients with cerebral arteriovenous malformations. *Cerebrovasc Dis* 2006;21(3):154-8. Epub 2005 Dec 23.