

Malformaciones arteriovenosas cerebrales: Desde el diagnóstico, sus clasificaciones y patofisiología, hasta la genética

López Flores Gerardo,* Gil Alberto,** López-Ibor Luis,** Boto Gregório R,*** Serna Candel Carmen*

* Médico-Neurocirujano, Unidad de Radiocirugía y Neurocirugía. Sanatorio San Francisco de Asís, Fundación Grupo IMO, Madrid, España.

** Médico-Neurorradiólogo Intervencionista, Departamento de Neurorradiología Intervencionista, *** Médico-Neurocirujano, Departamento de Neurocirugía. Hospital Clínico San Carlos. Madrid, España).

INTRODUCCIÓN

Las primeras observaciones clínicas de las malformaciones arteriovenosas cerebrales (MAVc) se realizaron por Pfannenstiel en 1887 y Kaufmann en 1897. Se trataba de una paciente embarazada y en el estudio de la autopsia se encontró una "lesión varicosa" intracerebral.¹ Otros casos de MAVc reportados fueron atribuidos a D'Arcy Power en 1888 y a Steinheil en 1894, los cuales fueron los iniciadores de la descripción de la enfermedad, aunque el primer diagnóstico clínico se debe a Hoffmann en 1898.¹ Entre 1890 y 1936 se realizaron más de 90 reportes de casi 120 casos de MAVc.

Giordano, en 1889, tiene el crédito de haber intervenido quirúrgicamente la primera MAVc; el fran-

cés Pean, en mayo de 1889, el de la primera resección completa de una MAVc.¹ Krause, en 1908, publica sus primeras descripciones prácticas de las MAVc.² Cushing y Dandy publican sus series de pacientes con diagnóstico de MAVc en 1928. Después de la introducción de la angiografía por Moniz en 1927, autores como Dott en 1929, Olivecrona y Tonnis en 1936, Penfield y Ericsson en 1941 diagnostican y tratan las MAVc. Desde 1932 a 1957 se realizaron aproximadamente 500 intervenciones en pacientes con MAVc.

En 1957 durante el Primer Congreso de Cirugía Neurológica en Bruselas, se sugiere el tratamiento quirúrgico radical como el más efectivo. Otros sucesos han contribuido a mejorar el tratamiento de estas lesiones, destacando la introducción de las técnicas de cateterización arterial (Seldinger 1953 y

RESUMEN

Las malformaciones arteriovenosas cerebrales (MAVc) revelan en su composición vasos con paredes maduras y fenotipos alterados. El alto flujo y el estrés hemodinámico predisponen al reclutamiento vascular, arterialización de las estructuras venosas y gliosis del tejido cerebral adyacente. Su patogénesis se atribuye al desarrollo anómalo del propio sistema vascular cerebral aunque la anomalía responsable o desencadenante continúa siendo un motivo de controversia. Las MAVc son lesiones dinámicas que pueden cambiar con los años y los estudios radiológicos revelan muchos de estos cambios. Los mecanismos moleculares inherentes a su génesis y mantenimiento no están bien esclarecidos. Se ha identificado para las células endoteliales, la existencia de dos sistemas de factores de crecimiento angiogénicos y sus receptores. Estos conocimientos permitirán diseñar estudios mejor estructurados en la búsqueda de evidencias con mayor repercusión en el tratamiento personalizado. Nuevas investigaciones sobre posibles alternativas de tratamiento en el campo molecular serán necesarias.

Cerebral arteriovenous malformations: From diagnosis, classifications, and pathophysiology up to genetics.

ABSTRACT

Cerebral arteriovenous malformations (cAVM) have vessels with mature walls and abnormal phenotypes. The high flow and hemodynamic stress predispose these vessels to additional vascular recruitment, arterializations of venous structures and gliosis of contiguous brain tissue. cAVM pathogenesis is attributed to the anomalous development of the cerebral vascular system, although the responsible factor or precipitating cause is still controversial. cAVM are dynamic lesions that may change in the course of the years as has been describe by neuroimaging studies. Although the molecular mechanisms inherent in their genesis are not well established, two systems of factors involved in the formation of the cerebral vessels has been identified in the endothelial cells: angiogenic growth factors and their receptors. This knowledge will allow to design better structured studies in order to find new evidences about the pathogenesis of cAVM, including new researches in the molecular field, that have repercussions for improving the management of this vascular malformations.

Palabras clave: Malformaciones arteriovenosas cerebrales, angiografía por sustracción digital, agentes moduladores de la angiogénesis.

Key words: Cerebral arteriovenous malformations, angiography digital subtraction, angiogenesis modulating agents.

Djindjian 1962). Estudios de evaluación de la historia natural vs. la aplicación de los tratamientos convencionales como la microcirugía, la embolización, la radiocirugía y las variantes de tratamientos combinados o multimodales, han permitido junto a la profundización del conocimiento de la etiopatogenia, la patofisiología y el seguimiento radiológico, mejorar los resultados y brindar algoritmos más eficaces y personalizados para el manejo de esta enfermedad.³

DESARROLLO

Descripción histopatológica

Las MAVc son anomalías vasculares complejas compuestas por arterias y venas, ellas pudieran incluir primariamente, vasos de las leptomeninges con extensión dentro de los surcos y fisuras. Se localizan en territorios vasculares profundos del cerebro medio, cerebelo y plexos coroides. En las MAVc participan vasos perforantes regionales, los que podrían también formar parte del complejo malformativo.¹

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 oxigenada.⁴

El nido constituye el epicentro de la MAVc 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 (Figura 1). Las MAVc revelan en su composición, vasos con paredes maduras y fenotipos alterados por el alto flujo y el estrés hemodinámico, incluyendo aneurismas arteriales, nidales y venosos. Las MAVc son susceptibles a la hemorragia por ruptura de vasos nidales, aneurismas asociados o por obstrucción del flujo venoso de salida.⁵

Han existido múltiples clasificaciones para las MAVc, algunas mostraron nuevos conceptos y otras retomaron términos antiguos. Virchow, en 1863, rea-

lizó su propio estudio definiendo cuatro tipos fundamentales 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 dos grupos las verdaderas neoplasias vasculares, de las de origen malformativo, manteniendo al angioma cavernoso como una neoplasia. La clasificación histológica de Russel-Rubinstein, en 1963, que 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. Además, la amplia y completa clasificación de Yarsagil en 1987.¹

Una de las más simples y más frecuentemente utilizadas, es la clásica clasificación histopatológica de McCormick^{6,7} que fue posteriormente ampliada por Awad.⁸ En ésta, las MAVc comprenden las siguientes variedades: malformaciones arteriovenosas propiamente dichas, angiomas cavernosos, malformaciones venosas, telangiectasias capilares, transicionales y

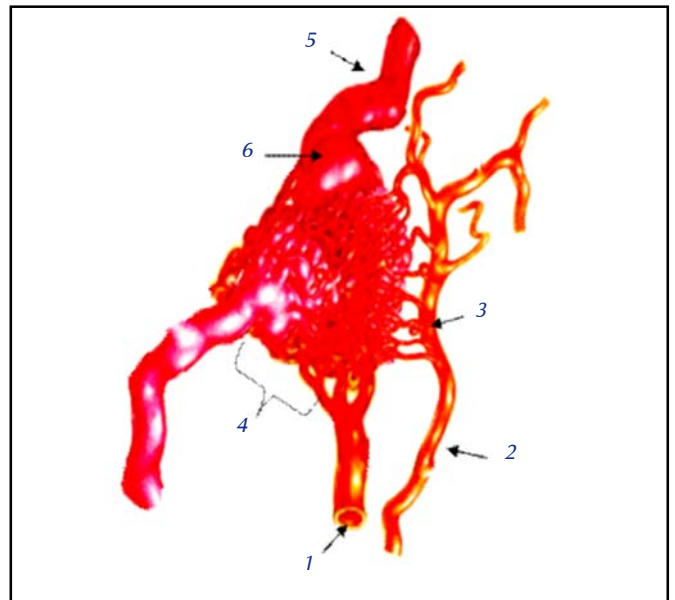


Figura 1. Esquema de una MAV. 1. Arteria aferente terminal. 2. Arteria aferente de tránsito con participación. 3. Aneurisma de flujo, 4. Nido de la MAV (plexiforme, multicompartimental). 5. Vena arterializada. 6. Pseudoaneurisma venoso.

mixtas. Estas últimas incluyen la combinación de dos o más de las variantes antes mencionadas histológicamente distinguibles en regiones separadas de la misma lesión.⁸

Las MAVc son las mejor conocidas de las malformaciones vasculares, sólo precedida en frecuencia por las malformaciones venosas.⁹ Las MAVc contienen en sus paredes 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 MAVc, sólo algunas neuronas en fase de degeneración. Además, existen evidencias de trombosis y sangrados antiguos con macrófagos cargados de hemosiderina, aracnoide engrosada, hialinizada y paredes vasculares calcificadas.^{4,7,9} Se describe un subtipo específico conocido como malformación arteriovenosa difusa, reportada principalmente en niños, en la cual se observan neuronas en su interior de apariencia normal, con un grado variable de gliosis.¹⁰

Las MAVc exhiben una intensa expresión de *laminina*, localizada en y alrededor de la lámina elástica interna y fallan al demostrar expresión significativa de fibronectina.¹¹ El colágeno tipo IV es expresado intensamente a nivel de la lámina basal. La *lisanina* presenta una expresión ligera o moderada en la media de algunos grandes vasos de la MAVc, 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 MAVc, debido al estrés hemodinámico por el flujo sanguíneo turbulento.¹¹

Epidemiología

Al revisar varios estudios epidemiológicos, se encontraron grandes variaciones en la incidencia estimada proveniente de las autopsias hospitalarias,^{12,13} lo cual hace poco confiables estos datos, oscilando entre 5-613 casos por cada 100,000 habitantes. Si se toma como promedio el estudio publicado por McCormick, en 1984, donde entre 5,754 autopsias se encontraron 30 MAVc, se obtiene una prevalencia de las MAVc del 0.52%.⁶ Está mejor definido el número de casos que se hacen sintomáticos cada año reportándose de 0.14 a 1.2 por cada 100,000 habitantes.^{13,14}

Stein en 1985 planteó que las MAVc representaban 1/10 de la frecuencia de los aneurismas intracra-neales, estimando 2,500 casos nuevos cada año.¹⁴

Estas lesiones cerebrales representan entre 1 y 8% de las causas de ictus, estimándose un riesgo de hemorragia anual de 2-4%, con una edad de aparición más temprana y un índice de incapacidad por hemorragia alrededor de 50%.^{1,15} La distribución por sexo varía muy poco aunque parece existir un ligero predominio del sexo masculino: hombre/mujer de 1.09-1.94.¹⁶

Etiopatogenia y genética de la MAVc

Las malformaciones vasculares cerebrales se presentan por errores congénitos en la morfogénesis vascular, causadas por fallas o disfunción del proceso embrionario de maduración capilar que resulta en la formación anormal de canales arteriales, venosos o capilares con o sin la presencia de comunicaciones arteriovenosas directas.¹²

La patogénesis de las MAVc se atribuye al desarrollo anómalo del propio sistema vascular cerebral, aunque la anomalía responsable o desencadenante de la malformación vascular continúa siendo un motivo de controversia.¹⁷ El desarrollo del sistema vascular comienza durante la tercera semana y llega a conformarse con el patrón arterial y venoso del adulto hacia las semanas 10 u 11, continuando su maduración hasta después del periodo posnatal.¹⁸ En la semana 7 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.¹⁹ La posterior maduración consiste en pequeñas ramas emergidas en ángulo recto a estos vasos y que continúan dividiéndose y permitir 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. 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 la matriz extracelular) y receptores (receptores de los factores de crecimiento y la matriz celular).²⁰

Durante este periodo embriológico de la formación de los vasos sanguíneos es más probable que

se formen las MAVc, posiblemente como resultado de un error angioblástico local o por la persistencia de las conexiones directas entre los futuros lados arterial y venoso del plexo vascular primitivo, con una falla en el desarrollo de la red capilar interpuesta.^{21,22} Existen estudios más recientes que ponen en duda el origen de las MAVc en esta etapa embriológica y que se basan en el gran número de detecciones prenatales de malformaciones aneurismáticas de la vena de Galeno, a la par de la ausencia de reporte alguno en el cual se haya podido identificar una MAVc en la etapa intrauterina.²³ Otros aportes provienen desde la observación por angiografía del surgimiento *de novo* de una MAVc.^{24,25}

Por otro lado, estas lesiones comúnmente asientan en las ramas arteriales distales, principalmente en las zonas limítrofes entre los grandes territorios vasculares, sugiriendo que la lesión inicial se origina en el periodo fetal final o posparto inmediato cuando estas áreas se forman.^{26,27} Los mecanismos moleculares inherentes a la génesis y mantenimiento de este fenotipo vascular anormal no están bien esclarecidos. Existen nuevas consideraciones genéticas en relación con la aparición de hemorragias como forma de presentación de una MAVc.²⁸

Recientemente se ha identificado que dos sistemas fundamentales de "factores de crecimiento angiogénicos" y sus "receptores" específicos tirosino cinasa (FLT1) para las células endoteliales, median varias fases de la formación de los vasos sanguíneos durante la vasculogénesis y la respuesta vascular a la lesión. Estos son los receptores para los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) que median la proliferación endotelial, la migración, la adhesión y la formación tubular y el grupo de las citocinas (angiopoetina-ANGPT) con sus receptores (TEK) que median la interacción de la matriz extracelular, proceso esencial en la fase de maduración y remodelación vascular.²⁸⁻³¹ Otros candidatos propuestos son el factor del crecimiento transformador B-1 (TGFB1), el factor de crecimiento fibroblástico 2 (FGF2) y la enzima óxido nítrico sintetasa.³² El VEGF es expresado fundamentalmente en las paredes subendotelial y media de los vasos de una MAVc y el FGF2 es detectado esencialmente en la pared media.³³ La proporción de receptores FLT1-TEK en vasos inmunopositivos fue significativamente mayor en MAVc que en el cerebro normal.³¹

Las MAVc de forma típica se presentan como lesiones solitarias, excepto en la telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH) también conocida como enfermedad de Osler-Weber-Rendu. Esta enfermedad

es heredada como displasia vascular multisistémica autosómica dominante y las MAVc se han encontrado en 10-25% de estos pacientes. Dos genes son conocidos como causa de la THH: el ENG en el cromosoma 9q y el ACVR1 en el cromosoma 12q.³⁴ Mutaciones en el gen ENG produce la THH tipo 1, que se asocia a alta prevalencia de MAVc, además de lesiones de iguales características en pulmones. La THH tipo 2, tiende a ser más leve con edad de presentación más tardía. Estos genes codifican proteínas de los complejos receptores TGFB1.³⁵ Aproximadamente 46 mutaciones diferentes se han descrito para el gen ENG y 23 para el gen ACVR1, produciendo pérdida de la proteína o cambios en los aminoácidos que fueron identificados en los pacientes con THH.

Existe una heterogeneidad entre familias con THH tipo 1 y 2, apoyando la hipótesis de que la penetrancia clínica y la severidad de la enfermedad es dependiente de factores genéticos y adicionalmente ambientales. Parece ser que parte de la variabilidad clínica puede ser resultado de las diferencias en los genes implicados, en la misma enfermedad u otros genes relacionados con el desarrollo o mantenimiento de los vasos cerebrales.³⁶ La expectativa de que igualmente la vasculogénesis, angiogénesis y los genes relacionados con la enfermedad se expresen de manera diferente en las malformaciones vasculares se ha confirmado parcialmente.³⁷

Topografía, patofisiología y angioarquitectura

Las MAVc se pueden encontrar en cualquier parte del sistema nervioso central.⁹ Entre 70-93% son supratentoriales.³⁸ Las localizaciones más frecuentes pueden apreciarse en la [tabla 1](#).⁹ Geshwind y Galaburda^{39,40} sugirieron que las MAVc son más comunes

Tabla 1
Localizaciones más frecuentes de las malformaciones arteriovenosas cerebrales

- Hemisféricas
 - Parietal (27 %)
 - Frontal (22%)
 - Temporal (18%)
 - Occipital (5%)
- Fosa posterior
 - Cerebelosas (5%)
 - Tallo cerebral (2%)
- Intraventriculares (18%)
- Otras (3%)

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 plantean la hipótesis que en los hombres existe un retraso en la maduración del hemisferio izquierdo dependiente de testosterona, que condiciona que dicho hemisferio sea más vulnerable a alteraciones durante el desarrollo. Barr, Jaffe y Stein extrapolaron esta hipótesis en una gran muestra de MAVc con lateralización clara, probando la interacción del sexo, la manualidad y la localización de las MAVc.⁴¹ Ellos concluyen que la hipótesis tiene, sobre todo, un valor heurístico. No obstante, encuentran que las mujeres tuvieron una mayor proporción de MAVc 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 quien las divide en superficiales o corticales, y profundas; han sido seguidas por otras como la de Voogd (1988) que mantiene los mismos preceptos, pero prima su sencillez.¹ 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 MAVc en relación con el área involucrada del parénquima cerebral¹⁵ (Tabla 2).

Existen otras clasificaciones de las MAVc basadas fundamentalmente en la descripción de la angioarquitectura y sus particularidades, tomando como base las aferencias arteriales, la conformación del nido y las venas de drenaje.^{1,15} En relación con el nido, pueden dividirse en aquéllas con un nido único (monocompartimental), las que tienen más de un nido en áreas adyacentes (multicompartimental) y las difusas que son arterias y venas patológicamente diseminadas entre las que no puede reconocerse angiográficamente una conexión.¹ Igualmente se ha establecido una relación entre el número de compartimentos y aferencias.¹⁵

Las arterias aferentes también se clasifican en relación con su origen en cinco tipos: piales, dures, anastomóticas, perforantes y coroidales.¹⁵ Estas arterias pueden estar relacionadas con las MAVc de tres formas: como arteria terminal, como arteria indirecta o arteria de tránsito con participación en la MAVc y como arteria pseudoterminal o de tránsito sin participación.^{1,15} El drenaje venoso puede ser superficial o profundo y puede envolver una o múltiples venas.¹⁵

En relación con su tamaño, Yasargil las divide en: ocultas (invisibles en la angiografía, no encontrada durante la cirugía y no demostrada en la anatomía patológica), crípticas (invisibles en la angiografía y cirugía, pueden ser reconocidas en el examen anatómopatológico de un hematoma evacuado), micro de 0.5-1 cm, pequeñas de 1-2 cm, medianas de 2-4 cm, grandes de 4-6 cm y gigantes mayores > 6 cm.¹ En su forma se reconocen las variantes cónicas, esféricas, ameboideas, ovales y globulares, entre otras.^{1,15}

Se han realizado diversos estudios experimentales sobre el flujo en modelos matemáticos por la falta de modelos animales idóneos.⁴² Desde el punto de vista fisiopatológico al faltar teóricamente la red capilar en la MAVc se produce una disminución de la presión en las arterias aferentes, lo cual crea un efecto de "sumidero o tragadero" con el consiguiente aumento del flujo, que en sí mismo puede producir mayor reclutamiento de flujo hacia la MAVc, con disminución de la presión regional. Además es conocido que las MAVc se expresan clínicamente como respuesta a una situación hemodinámica anormal por la existencia de vasos de alto flujo y baja resistencia.⁴

Hay algunas evidencias obtenidas de modelos matemáticos que confirman una adaptación estruc-

Tabla 2

Clasificación topográfica de las malformaciones arteriovenosas cerebrales basado en imágenes de resonancia magnética y angiografía (Valavanis)

1. Malformaciones corticales o superficiales (72%)

- *Sulcal*
 - *Pura sulcal*
 - *Sulcal-subcortical*
 - *Sulcal-subcortical-ventricular*
- *Giral*
 - *Pura giral*
 - *Giral-subcortical*
 - *Giral-subcortical-ventricular*
- *Mixto*
 - *Sulcal-giral*
 - *Sulcal-giral-subcortical*
 - *Sulcal-giral-subcortical-ventricular*
- *Difuso (angiopatía proliferativa)*

2. Malformaciones subcorticales (1%)

3. Malformaciones profundas (27%)

- *Subaracnoidea*
- *Parénquima*
- *Plexo*
- *Mixto*

tural de la circulación extranidal, que trae consigo una mejoría de la hipotensión de vasos circundantes a la MAVc.⁴² Ante la ausencia de un sistema capilar normal el tejido englobado por la MAVc 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 MAVc son típicamente asintomáticas al nacimiento.^{9,43}

Crecimiento y regresión de las MAVc

Existen algunos aspectos en la historia natural de una MAVc que hacen pensar en su crecimiento, destacando lo relacionado con la aparición de los síntomas. La mayoría de las MAVc no se tornan sintomáticas hasta la tercera década de vida, estudios señalan que 80% lo hacen después de los 15 años de vida.⁴⁴ Las MAVc son lesiones dinámicas que pueden cambiar con los años. A medida que pasa el tiempo, el tamaño y la complejidad de la lesión puede incrementar, pues las fuerzas hemodinámicas provocan los siguientes efectos:^{6,45,46}

- Las arterias aferentes se dilatan, adquieren áreas de hiperplasia focal y ocasionalmente se desarrollan aneurismas.
- Los vasos de drenaje, también con alto flujo y alta presión intraluminal, se dilatan y se 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 MAVc pueden sufrir un crecimiento que se debe diferenciar del pseudocrecimiento y apuntan a que el verdadero crecimiento debe llevar incluido un aumento del tamaño del nido, dilatación en arterias y venas, así como incremento del número de vasos aferentes; también distinguen otra categoría para MAVc previamente tratadas con radioterapia donde encontraron aumento de venas y arterias refiriéndose a la amplificación de la MAVc, más que a crecimiento.¹

Muchas MAVc muestran evidencia microscópica de hemorragias.⁶ Fenómenos intranidales puede producir una importante obliteración de la MAVc, con desaparición angiográfica de la misma. Durante el periodo en que una MAVc presenta una hemorragia, es precisamente cuando más pueden verse signos angiográficos de trombosis.⁴ Se han postulado varios mecanismos que expliquen la regresión espontánea de una MAVc:¹

- 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 drenaje y senos venosos.
- Destrucción de una MAVc críptica, oculta o micro.

Aneurismas y MAVc

El incremento del flujo a través de la comunicación arteriovenosa y los cambios patológicos en las arterias aferentes son responsables de la presencia de aneurismas saculares en 3-23% de los pacientes portadores de MAVc;^{47,48} la frecuencia de aneurismas en las MAVc fue hasta de 58% en una serie,⁴⁹ pudiendo ser la causa de las hemorragias la ruptura de la MAVc o del aneurisma. En 40-70% de los casos los aneurismas se localizan en arterias hemodinámicamente relacionadas con el flujo que nutre la MAVc y se denominan aneurismas de flujo (Figura 1) y los que se originan en arterias sin relación hemodinámica se denominan aneurismas no relacionados con el flujo, los cuales pueden tener diferentes etiologías y su incidencia es similar a los aneurismas de la población general.

En relación con su topografía y el nido de la MAVc, los aneurismas también se clasifican en proximales y distales, estos últimos pueden estar situados en los segmentos distales de las arterias aferentes (extranidales) o dentro del nido de la MAVc (intranidales), pudiendo ser únicos o múltiples¹⁵ (Tabla 3).

Tabla 3
Tipos de aneurismas asociados con las malformaciones arteriovenosas cerebrales

1. Aneurismas relacionados con el flujo (40-70%)

- Proximal
 - Único
 - Múltiples
- Distal
 - Extranidal
 - Único
 - Múltiple
 - Intranidal
 - Único
 - Múltiple

2. Aneurismas no relacionados con el flujo (10-20%)

- Único
- Múltiples

Los aneurismas de flujo son encontrados con más frecuencia en grupos de pacientes de mayor edad, pudiéndose interpretar que la cronicidad de la MAVc predispone al desarrollo de estos aneurismas.⁵⁰ La presencia y número de los 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.⁴⁹ La demostración angiográfica de aneurismas de flujo empeora el pronóstico de pacientes con diagnóstico de MAVc.⁵⁰ No se encontró una relación directa entre el tamaño de la MAVc y el aparente grado del flujo (evaluado por la angiografía) con la presencia de aneurismas de flujo.¹ Los aneurismas de flujo pueden involucrar después de que las MAVc son obliteradas o resecaadas.

Gliosis cerebral

Los cambios en el tejido que ocurren dentro y alrededor de las MAVc pueden ser divididos en glióticos e isquémicos.⁹ La gliosis es un fenómeno reactivo local que de manera invariable afecta el tejido contenido dentro del intersticio vascular de las MAVc aunque ocasionalmente se extiende fuera de los bordes de la misma, formando una delgada pseudocápsula irregular que rodea la MAVc.⁷ Se especula que esta zona de gliosis puede estar relacionada con la propia reacción del cerebro a la presencia de microhemorragias, necrosis por anoxia, empeoramiento del drenaje venoso, reducción de la circulación de líquido cefalorraquídeo o simplemente secundario a metabolitos liberados de los vasos de la MAVc.¹

Fenómeno de robo vascular

En el fenómeno conocido como robo vascular, la hipoxia puede afectar áreas cerebrales, tanto adyacentes como distantes a la MAVc.^{4,51} Este fenómeno se caracteriza angiográficamente por pobre llenado de los vasos adyacentes a la MAVc y clínicamente por provocar un déficit neurológico progresivo de grado variable.⁵² Ocasionalmente después de la trombosis parcial de la MAVc ya sea espontánea o secundaria al tratamiento endovascular, se desarrollan vasos colaterales de la circulación adyacente por donde se deriva sangre desde el tejido normal a la MAVc haciendo que la misma se torne de nuevo clínicamente sintomática.⁹

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 perfu-

sión cerebral en las ramas que nutren al cerebro y que nacen de las aferencias de una MAVc,⁵³ el flujo sanguíneo cerebral (FSC) está preservado en límites normales, por lo que en general son raras las áreas de hipoxia en la corteza adyacente a la MAVc, siendo sólo más frecuentes en pacientes con tendencia a las complicaciones hiperémicas.⁵⁴ Los mecanismos compensatorios funcionales y estructurales de la microcirculación invocados en la estabilidad del FSC son la dilatación arteriolar, el incremento de la densidad arteriolar y la reducción del metabolismo del oxígeno y la glucosa en el tejido perilesional, sin incremento de la extracción de oxígeno.⁵⁵

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

Este fenómeno puede ocurrir en fases tardías de la resección de una MAVc de gran volumen o en el posoperatorio inmediato, cuando se desarrolla edema y/o hemorragia en el lecho quirúrgico y tejido adyacente.^{46,56} La teoría de la ruptura del límite de la presión de perfusión normal fue descrita por Spetzler y Wilson en 1978.⁵⁷ Ellos postulan que la elevación mantenida del flujo de la MAVc induce hipotensión crónica reactiva en el parénquima cerebral normal adyacente, y como consecuencia, se producen en este tejido cambios como dilatación arteriolar crónica y pérdida de la autorregulación normal. Los vasos crónicamente hipoperfundidos muestran cambios estructurales con reducción de la capa media e incremento del diámetro luminal.⁵⁸ Así, cuando una MAVc es resecaada 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.^{41,57}

Está bien demostrado que existen varios factores clínicos, funcionales y de neuroimagen que predisponen a este fenómeno, entre los que destacan: presencia de déficit neurológico progresivo asociado a hipoperfusión por robo vascular, nido y vasos aferentes de gran tamaño, flujo preferencial a la MAVc con relativa lentitud en el llenado de los vasos adyacentes cerebrales, flujo carotídeo 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 adya-

Tabla 4
Clasificación de las malformaciones arteriovenosas cerebrales
de acuerdo con Spetzler y Martin y la subclasificación de las grado III de Lawton

Spetzler y Martin	Tamaño			Drenaje venoso profundo		Elocuencia funcional		
	0-3 cm 1 pto	3-6 cm 2 ptos	> 6 cm 3 ptos	Sí 1 pto	No 0 ptos	Sí 1 pto	No 0 ptos	
Grado I (tipos)	1			1		1		
Grado II (tipos)	1 1	2		1		1		
Grado III (tipos)	1	2 2	3	1 1		1 1		LAWTON S1V1E1 S2V1E0 S2V0E1 S3V0E0
Grado IV (tipos)			3 3	1		1		
Grado V (tipos)			3	1		1		

cente después de la oclusión distal de los vasos aferentes.^{4,59,60} Algunos estudios afirman que la reperusión hacia los capilares no protegidos, en áreas corticales intensamente hipóxicas y que producen ruptura de la barrera hematoencefálica no son el resultado de una vasoparálisis sino del desacoplamiento metabólico en las áreas isquémicas, donde ocurre una reperusión incontrolada.⁵⁵

Sistema de gradación y riesgo de tratamiento

La escala de gradación más común en uso es el sistema descrito por Spetzler y Martin⁶¹ (Tabla 4). En 1986 se publicaron dos escalas en forma simultánea.^{61,62} La escala antes mencionada y el sistema propuesto por Shi y Chen⁶² basado en el tamaño, la localización, la profundidad, la complejidad de las arterias nutricias y la complejidad de las venas de drenaje, resultó ser muy complejo para el uso rutinario. El sistema de Spetzler y Martin, se basa en el tamaño, la localización y el drenaje venoso. La puntuación variaba entre 1 y 5, con un punto dado para una lesión (nido malformativo) < 3 cm, 2 puntos para una lesión entre 3 a 6 cm, y 3 puntos para una lesión > 6 cm. La localización dentro de la corteza elocuente adiciona un punto, al igual que el drenaje venoso profundo.

La puntuación final se calcula sumando los puntos para cada categoría y los grados de las MAVc van desde grado I a grado V, considerando que el riesgo es

mayor en forma progresiva después de las grado I y II. Lawton,⁶³ analiza en detalle el grado III de la escala de Spetzler y Martin, comunicando que este grado se puede subdividir en cuatro subgrados: S1V1E1 (pequeña, con vena profunda y elocuente), S2V1E0 (mediana y profunda), S2V0E1 (mediana y elocuente) y S3V0E0 (grandes). Este autor concluye que el riesgo es mayor en forma progresiva desde las pequeñas, medianas/profundas y medianas/elocuentes. No encontró en su serie el cuarto subgrupo (Tabla 4).

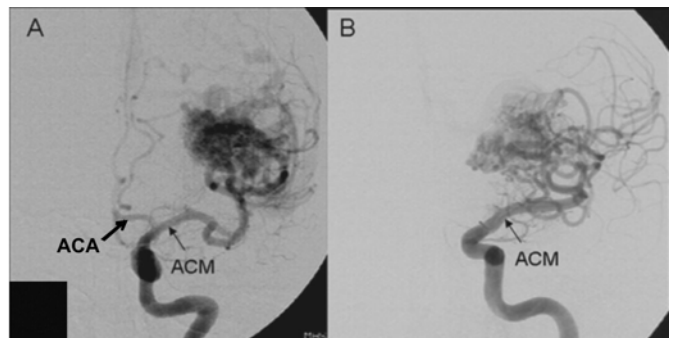


Figura 2. Imágenes de angiografía por sustracción digital en proyección antero-posterior de dos pacientes portadores de MAV de igual gradación (Grado II) de Spetzler y Martin pero con diferencias en su angioarquitectura y su hemodinámica. **A.** Se observa cómo al componente plexiforme llegan pedículos arteriales de la arteria cerebral media (ACM) izquierda y la arteria cerebral anterior (ACA) izquierda. **B.** Se observan sólo pedículos arteriales de la ACM izquierda y un efecto de "robo" sin llene de la ACA izquierda.

A pesar de las múltiples clasificaciones descritas, el sistema de gradación de Spetzler y Martin es el más usado para uso terapéutico por su simple aplicación en los procesos de análisis de riesgo y guía en la selección de la terapia más adecuada para cada MAVC, pero aún dista de ser considerado el sistema más adecuado en el contexto del manejo multimodal de esta patología (Figura 2). Aunque esta escala fue diseñada para predecir resultados quirúrgicos, también ha sido usada en series de embolización y radiocirugía. Un sistema de clasificación fácil de aplicar en el orden práctico, más integral, universal en el orden terapéutico y que sea aprobado por un comité de consenso será el camino más cercano a recorrer, con la intención de refinar, estandarizar y unificar la conducta terapéutica multimodal de las MAVC con un solo objetivo, la curación definitiva de la enfermedad.

CONCLUSIONES

El profundo conocimiento de las malformaciones arteriovenosas cerebrales nos permitirá diseñar estudios mejor estructurados en la búsqueda de nuevos conocimientos y su repercusión en el ámbito terapéutico; así, lograr una caracterización cada vez más ajustada, usando nuevos sistemas integrales de clasificación. Esto facilitará la búsqueda de mejores opciones de tratamiento multimodal para cada paciente.

REFERENCIAS

1. Yasargil MG. Arteriovenous Malformations of the Brain. In: Yasargil MG (Ed.). *Microneurosurgery*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1987, p. 3-239.
2. Tolosa CE. Malformaciones arteriovenosas cerebrales. En: Obrador AS, Ibáñez J (Eds.). *Tumores Intracraneales*. Madrid: Paz Montalvo; 1952, p. 423-49.
3. Geibprasert S, Pongpech S, Jiarakongmun P, Shroff MM, Armstrong DC, Krings T. Radiologic assessment of brain arteriovenous malformations: what clinicians need to know. *Radiographics* 2010; 30: 483-501.
4. Camarata PJ, Heros RC. Arteriovenous Malformations of the Brain. In Youmas JR. *Neurological Surgery*. Philadelphia: WB Saunders; 1996, p. 1372-404.
5. Challa VR, Moody DM, Brown WR. Vascular Malformations of the central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995; 54: 609-21.
6. McCormick WF. Pathology of vascular malformations of the brain. In: Wilson CB, Stein BM (Eds.). *Intracranial arteriovenous malformations*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1984, p. 44-65.
7. McCormick WF. The pathology of vascular arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1966; 24: 807-15.
8. Awad IA, Robinson JR, Mohanty S, Estes ML. Mixed vascular malformation of the brain: Clinical and pathogenic considerations. *Neurosurgery* 1993; 33: 179-88.
9. Holland M, Holland EC, Martin NA. Clinical presentation and diagnostic evaluation of intracranial arteriovenous malformation. In: Tindall GT, Cooper PR, Barrow DL (Eds.). *Practice of Neurosurgery*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997, p. 315-60.
10. Chin LS, Raffel C, Gonzalez-Gomez I, Giannotta SL, McComb JG. Diffuse arteriovenous malformations: A clinical, radiological, and pathological description. *Neurosurgery* 1992; 31: 863.
11. Wong JH, Awad IA, Kim JH. Ultrastructural pathological features of cerebrovascular malformation: A preliminary report. *Neurosurgery* 2000; 46: 1454-9.
12. Berman MF, Sciacca RR, Pile-Spellman J, Stapf Ch, Connolly ES, Mohr JP, et al. The epidemiology of brain arteriovenous malformation. *Neurosurgery* 2000; 47: 389-97.
13. Hofmeister C, Stapf C, Hartmann A, Sciacca RR, Mansmann U, Terbrugge K, et al. Demographic, morphological and clinical characteristics of 1289 patients with brain arteriovenous malformations. *Stroke* 2000; 31: 1307-10.
14. Ondra SL, Troupp H, George ED, Schwab K. The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: A 24 years follow-up assessment. *J Neurosurg* 1990; 73: 387-91.
15. Valavanis A. The role of angiography in the evaluation of cerebral vascular malformations. *Neuroimaging Clin N Am* 1996; 6: 679-704.
16. Forster DM, Steiner L, Hakanson S. Arteriovenous malformations of the brain. A long-term clinical study. *J Neurosurg* 1972; 37: 562-70.
17. Friedman JA, Pollock BE, Nichols DA. Development of a cerebral arteriovenous malformation documented in an adult by serial angiography. Case report. *J Neurosurg* 2000; 93: 1058-61.
18. McLone D, Naiditch T. Embryology of the cerebral vascular system in children. In: Edwards MSB, Hoffmann HJ (Eds.). *Cerebral vascular disease in children and adolescents*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1989, p. 10-60.
19. Duckett S. The establishment of internal vascularization in the human telencephalon. *Acta Anat* 1971; 80: 107-13.
20. Kontos CD, Annex BH. Angiogenesis. *Curr Atheroscler Rep* 1999; 1: 165-71.
21. Garretson HD. Vascular malformations and fistulas. In: Wilkins RH, Rengachary SS (Eds.). *Neurosurgery*. New York: McGraw-Hill; 1985, p. 120-50.
22. Parkinson D, Bachers G. Arteriovenous malformation. *J Neurosurg* 1980; 53: 285-99.
23. Campi A, Scotti G, Filippi M, Gerevini S, Strigimi F, Lasjaunias P, et al. Antenatal diagnosis of vein of Galen aneurysmal malformation: MR study of fetal brain and postnatal follow-up. *Neuroradiology* 1996; 38: 87-90.
24. Bulsara K, Alexander MJ, Villavicencio AT, Graffagnino C. De novo cerebral arteriovenous malformation. Case report. *Neurosurgery* 2002; 50: 1137-41.
25. Stapf C, Mohr JP. New concepts in adult brain arteriovenous malformation. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 63-7.
26. Nelson MD Jr, Gonzalez-Gomez I, Gilles FH. Dyke Award: The search for human telencephalic ventriculofugal arteries. *AJNR* 1991; 12: 215-22.
27. Stapf C, Mohr JP, Sciacca RR, Hartmann A, Aagaard BD, Pile-Spellman J, et al. Incident hemorrhage risk of brain arteriovenous malformation located in the arterial borderzone. *Stroke* 2000; 31: 2365-8.
28. Kim H, Marchuk DA, Pawlikowska L, Chen Y, Su H, Yang GY, Young WL. Genetic considerations relevant to intracranial hemorrhage and brain arteriovenous malformations. *Acta Neurochir* 2008;105(Suppl.): 199-206.
29. Grzyska U, Fiehler J. Pathophysiology and treatment of brain AVMs. *Klin Neuroradiol* 2009; 19: 82-90.
30. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J* 1999; 13: 9-22.
31. Uranishi R, Baev NI, Ng P-Y, Kim JH, Awad IA. Expression of endothelial cell angiogenesis receptors in human cerebrovascular malformations. *Neurosurgery* 2001; 48: 359-68.
32. Hashimoto T, Lam T, Boundreau NJ. Abnormal balance in the angiopoietin-tie2 system in human brain arteriovenous malformation. *Circ Res* 2001; 20: 111-3.
33. Rothbart D, Awad IA, Lee J, Kim J, Harbaugh R, Criscuolo GR. Expression of angiogenic factors and structural proteins in central nervous system vascular malformation. *Neurosurgery* 1996; 38: 915-25.
34. Wallace GM, Shovlin CL. A hereditary hemorrhagic telangiectasia family with pulmonary involvement is unlinked to the known HHT genes, endoglin and ALK-1. *Thorax* 2000; 55: 685-90.

35. McAllister KA, Lennon F, Bowles-Biesecker B, McKinnon WC, Helmbold EA, Markel DS, et al. Genetic heterogeneity in hereditary hemorrhagic telangiectasia: Possible correlation with clinical phenotype. *J Med Genet* 1994; 31: 927-32.
36. Gault J, Sarin H, Awadallah NA, Shenkar R, Awad IA. Pathobiology of human cerebrovascular malformations: basic mechanisms and clinical relevance. *Neurosurgery* 2004; 55: 1-17.
37. Shenkar R, Elliott JP, Diener K, Gault J, Hu L, Cohrs R, et al. Differential gene expression in human cerebral vascular malformations. *Neurosurgery* 2003; 52: 465-78.
38. Tew JM, Lewis AI, Reichert KW. Management strategies and surgical techniques for deep-seated supratentorial arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1995; 36: 1065-72.
39. Genschwind N, Galaburda AM. Cerebral lateralization: Biological mechanisms, associations, and pathology. I: A hypothesis and a program for research. *Arch Neurol* 1985; 42: 428-59.
40. Genschwind N, Galaburda A.M. Cerebral lateralization: Biological mechanisms, associations, and pathology. II: A hypothesis and a program for research. *Arch Neurol* 1985; 42: 521-52.
41. Barr WB, Jaffe J, Wasserstein J, Michelson WJ, Stein B. Regional distribution of cerebral arteriovenous malformations. Interactions with sex and handedness. *Arch Neurol* 1989; 46: 410-2.
42. Quick CM, Leonard EF, Young WL. Adaptation of cerebral circulation to brain arteriovenous malformation increases feeding artery pressure and decreases regional hypotension. *Neurosurgery* 2002; 50: 167-75.
43. Quick CM, Hashimoto T, Young WL. Lack of flow regulation may explain the development of arteriovenous malformation. *Neurol Res* 2001; 23: 641-4.
44. Millar C, Bissonnette B, Humphreys RP. Cerebral arteriovenous malformation in children. *Can J Anaesth* 1994; 41: 321-31.
45. Brown RD Jr, Wiebers DO, Forbes GS. Unruptured intracranial aneurysms and arteriovenous malformations: frequency of intracranial haemorrhage and relationship of lesions. *J Neurosurg* 1990; 73: 859-63.
46. Spetzler RF, Hargraves RW, McCormick PW, Zabramski JM, Flom RA, Zimmerman RS. Relationship of perfusion pressure and size to risk of haemorrhage from arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1992; 76: 918-23.
47. Redekop D, Terbrugge K, Montanera W, Willinsky R. Arterial aneurysm associated with cerebral arteriovenous malformations: Classifications, incidence, and risk of haemorrhage. *J Neurosurg.* 1998; 89: 539-46.
48. Thompson RC, Steinberg GK, Levy RP, Marks MP. The management of patients with arteriovenous malformations and associated intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1998; 43: 202-12.
49. Turjman F, Massoud TF, Viñuela F, Sayre JW, Guglielmi G, Duckwiler G. Aneurysms related to cerebral arteriovenous malformations: Superselective Angiographic assessment in 58 patients. *Am J Neuroradiol* 1994; 15: 1601-5.
50. Berenstein A, Lasjaunias P. Arteriovenous Malformations. In: Berenstein A, Lasjaunias P (Eds.) *Surgical Neuroangiography*. Berlin: Springer-Verlag; 1991, p. 150-70.
51. Spetzler R, Martin NA. Surgical management of large AVM's by staged embolization and operative excision. *J Neurosurg* 1987; 67: 17-28.
52. Batjer HH, Devous MD Sr, Seibert GB, Purdy PD, Ajmani AK, Delarosa M, et al. Intracranial arteriovenous malformation: relationships between clinical and radiographic factors and ipsilateral steal severity. *Neurosurgery* 1988; 23: 322-8.
53. Fogarty-Mack P, Pile-Spellman J, Haccin-Bey I, Osipov A, DeMeritt J, Jackson EC, et al. The effect of arteriovenous malformations on the distribution of intracerebral arterial pressure. *Am J Neuroradiol* 1996; 17: 1443-9.
54. Meyer B, Schaller C, Frenkel C, Schramm J. Physiological steal around AVMs of the brain is not equivalent to cortical ischemia. *Neurol Res* 1988; 20(Suppl. 1): 513-7.
55. Meyer B, Schaller C, Frenkel C, Ebeling B, Schramm J. Distributions of local oxygen saturation and its response to changes of mean arterial blood pressure in the cerebral cortex adjacent to arteriovenous malformations. *Stroke* 1999; 30: 2623-30.
56. Batjer HH, Devous MD, Sr Meyer YJ, Purdy PD, Samson DS. Cerebrovascular hemodynamics in arteriovenous malformation complicated by normal perfusion pressure breakthrough. *Neurosurgery* 1988; 22: 503-9.
57. Spetzler R, Wilson CB. Normal perfusion pressure breakthrough theory. *Clin Neurosurg* 1979; 25: 651-72.
58. Folkow B, Sivertsson R. Adaptive changes in "reactivity" and wall/lumen ratio in cat blood vessels exposed to prolonged transmural pressure difference. *Life Sci* 1968; 7: 1283.
59. Miyasaka Y, Kurata A, Irikura K, Tanaka R, Fujii K. The influence of vascular pressure and angiographic characteristics on haemorrhage from arteriovenous malformations. *Acta neurochir (Wien)* 2000; 142: 39-43.
60. Miyasaka Y, Yada K, Kurata A, Tokiwa K, Irikura K, Tanaka R. Correlation between intravascular pressure and risk of hemorrhage due to Arteriovenous Malformations. *Surg Neurol* 1993; 39: 370-3.
61. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986; 65: 476-83.
62. Shi YQ, Chen XC. A proposed scheme for grading intracranial arteriovenous malformation. *Neurosurgery* 1986; 65: 484-9.
63. Lawton MT. Spetzler-Martin grade III arteriovenous malformation: Surgical results and a modification of the grading scale. *Neurosurgery* 2003; 52: 740-9.



Correspondencia: Gerardo López Flores, M.D., PhD.
Plaza de la República Argentina No. 7
C.P. 2802, Madrid, España
Tel.: 9156-2613
Correo electrónico:gerardolf@yahoo.es