

Reporte de caso

SÍNDROME DE SUSAC: REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Dra. Lucía Schottlaender, Dra Marcela Fiol, Dr. Jorge Correale.

DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA.

DIRECCIÓN: FLENI. MONTAÑESES 2325 C1428AQK BUENOS AIRES. // EMAIL DE CONTACTO: lschottlaender@fleni.org.ar

RESUMEN

El síndrome de Susac es una enfermedad poco frecuente de etiología desconocida. Ha sido descrito como una endotelopatía autoinmune que afecta la microvasculatura de la retina, el cerebro y la cóclea. La tríada clínica clásica consiste en encefalopatía subaguda, déficit visual y auditivo aunque pueden no estar todos presentes desde el inicio, siendo más frecuente en mujeres.

Reportamos un paciente de sexo masculino, de 21 años de edad diagnosticado y tratado en nuestro centro.

Palabras clave: *Síndrome de Susac, retina, cóclea, encefalopatía, cuerpo calloso.*

ABSTRACT

Susac's syndrome is an unfrequent disease of unknown ethiology. It's been described as an autoimmune endotelopathy and consists on a microangiopathy affecting arterioles of the brain, retina, and cochlea. Its clinical manifestation

is the classic triad of subacute encephalopathy, visual loss, and sensorineural hearing loss. One or more of these features may not be present at onset. It's more frequent in women.

We report a 21 year old male diagnosed and treated at our centre.

Keywords: *Susac's syndrome; retina, cochlea, encephalopathy, corpus callosum*

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Susac (SS) es una endotelopatía autoinmune poco frecuente¹ descrito por primera vez en 1979² que afecta la microvasculatura del cerebro, retina y oído interno (cóclea y canales semicirculares). Se manifiesta por la tríada de encefalopatía, oclusiones de ramas de arteriolas retinianas (ORAR) e hipoacusia¹. Se manifiesta en pacientes jóvenes, preferentemente mujeres de 20 a 40 años, con una relación mujer/hombre de 3/1³. El rango de edad reportado es de 7 a 72 años¹.

Los principales diagnósticos diferenciales son

esclerosis múltiple (EM) y encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM). Esta consideración es de vital importancia ya que el tratamiento del SS difiere con el de dichas entidades¹.

Reportamos un caso de este síndrome y realizamos una revisión de la literatura.

CASO CLÍNICO

Presentamos un paciente masculino, de 21 años de edad, sin antecedentes de relevancia, que comienza con un síndrome febril vespertino

de 20 días de evolución. Permanece 2 semanas asintomático y días más tarde despierta con inestabilidad en la marcha, mareos, náuseas, vómitos, visión borrosa en ojo derecho y trastornos esfinterianos. Refiere además cefalea intensa de difícil caracterización. Es internado en otra institución para su evaluación diagnóstica.

En la resonancia magnética (RM) de cerebro se observan múltiples imágenes pequeñas, puntiformes y redondeadas, hiperintensas en T2 y Flair, supra e infratentoriales, bihemisféricas, con marcado compromiso de cuerpo calloso y realce nodular en algunas de ellas luego de la administración de gadolinio. La RM de médula

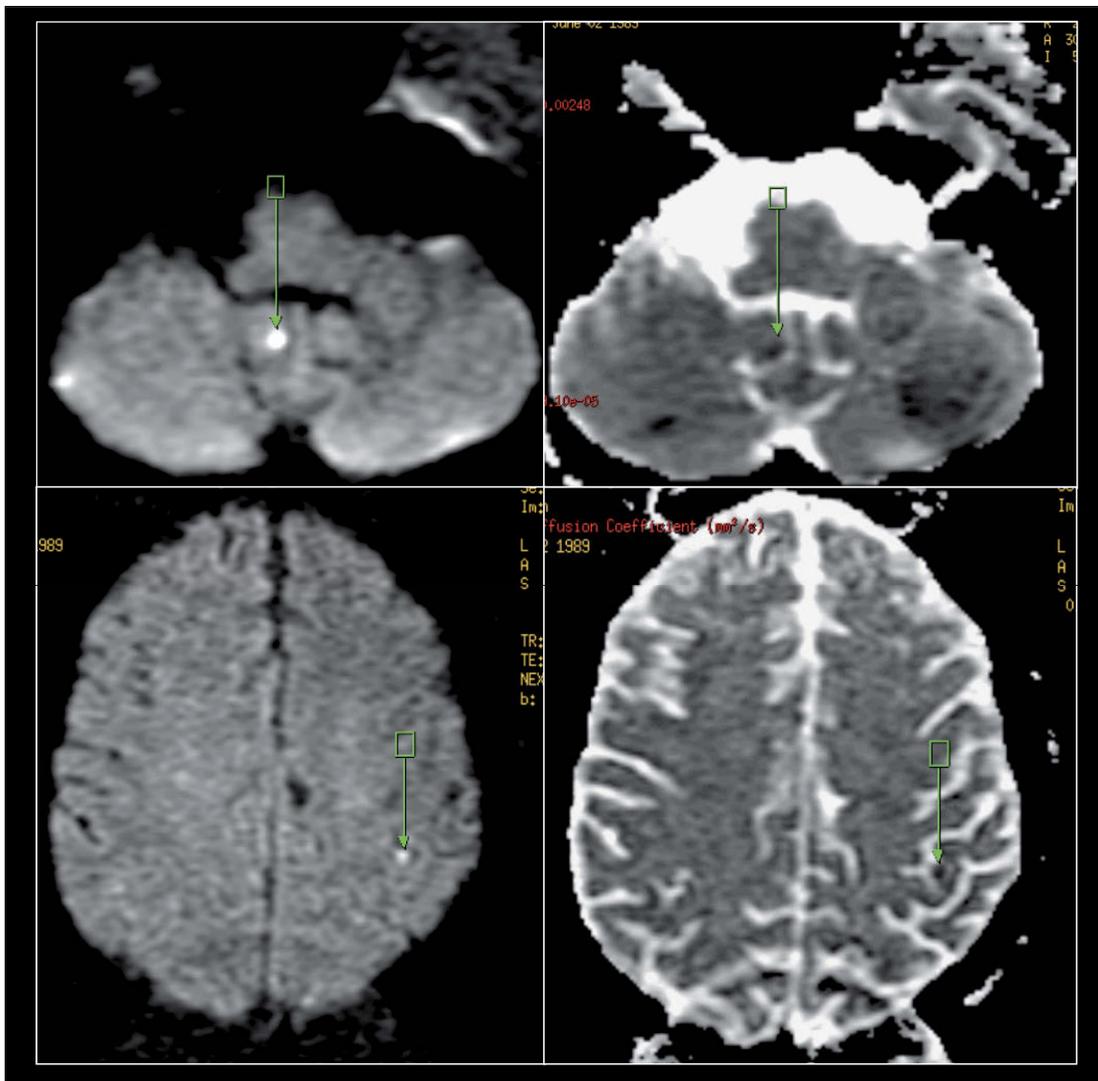


Figura 1: Cortes axiales mostrando imágenes hiperintensas en difusión con caída en mapa de ADC en vermis cerebeloso y región parietal cortical izquierda.

cervical y el estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) fueron normales. Fue estudiado con serología para HIV y VDRL, las cuales fueron negativas.

Fue interpretado como EM, recibió 3 pulsos de metilprednisolona y posteriormente inició tratamiento con interferón β con mala tolerancia y sin mejoría de los síntomas.

A pesar del tratamiento evoluciona progresivamente. Tres meses después comienza con conducta desinhibitoria e inapropiada. En los dos meses siguientes se hace evidente un cuadro confusional asociado a trastornos del lenguaje. Posteriormente agrega compromiso motor hasta la prostración por cuadriparesia y ataxia.

Seis meses luego del inicio de su enfermedad ingresa a FLENI para ser estudiado nuevamente.

Al momento de la admisión se encontraba desorientado, irritable, inatento, impersistente, con labilidad emocional e ideas paranoides. Presentaba afasia mixta moderada. En los pares craneales tenía defecto pupilar aferente en ojo derecho, agudeza visual de 3/10 en ojo derecho y de 6/10 en ojo izquierdo y afinamiento arterial difuso bilateral a predominio derecho con múltiples oclusiones arteriales segmentarias en el fondo de ojo, y una hemorragia en hora 3 y un exudado en hora 9. Tenía asimismo paresia facial supranuclear izquierda leve y cuadriparesia espástica leve a predominio

derecho con hiperreflexia generalizada, signos de Hoffman y Babinski bilateral. Presentaba reflejo palmomentoniano bilateral, grasping y reflejo mentoniano vivo. Asimismo presentaba una ataxia de tronco severa mientras que la taxia apendicular y la sensibilidad se hallaron conservadas.

Los exámenes de laboratorio, de rutina, HIV y PPD fueron todos normales. El LCR tenía una presión de apertura de 20 cm de H₂O, 0 células, glucorraquia 44 mg/dl y proteinorraquia de 107 mg/dl.

La RM de cerebro con angioRM intracraneana y gadolinio presentaba múltiples imágenes puntiformes, algunas de ellas confluentes, hiperintensas en T2 y Flair, supra e infratentoriales comprometiendo predominantemente sustancia blanca. Algunas lesiones eran hiperintensas en difusión y otras hipointensas en T1 lo cual sugería diferentes estadios evolutivos. Se observó marcado compromiso del cuerpo calloso, a predominio central. Con el contraste endovenoso algunas lesiones presentaron leve realce (Figuras 1-5). La secuencia angiográfica fue normal.

Se realizó una retinofluoresceínografía (RFG) que mostró algunas ORAR e hiperfluorescencia de las paredes arteriales. (Figura 6 y 7)

La angiografía digital (AD) de vasos intracraneanos y de cuello fue normal.

Se realizaron potenciales evocados auditivos

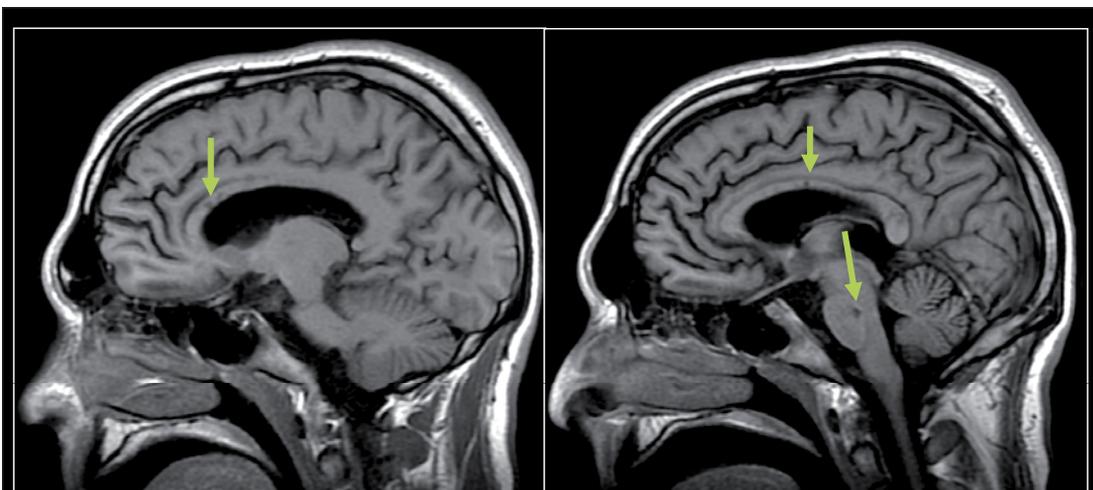


Figura 2: Cortes sagitales en T1 mostrando múltiples imágenes hipointensas centro callosas y una redondeada en parte posterior de protuberancia.

los cuales se encontraron alterados en forma bilateral. (Figura 8) Los potenciales evocados visuales por flash mostraron respuestas alteradas bilateralmente con baja amplitud y pobre

reproducibilidad. (Figura 9)

Sobre la base de la evaluación realizada se interpretó el cuadro del paciente como síndrome de Susac. Fue tratado con 5 pulsos

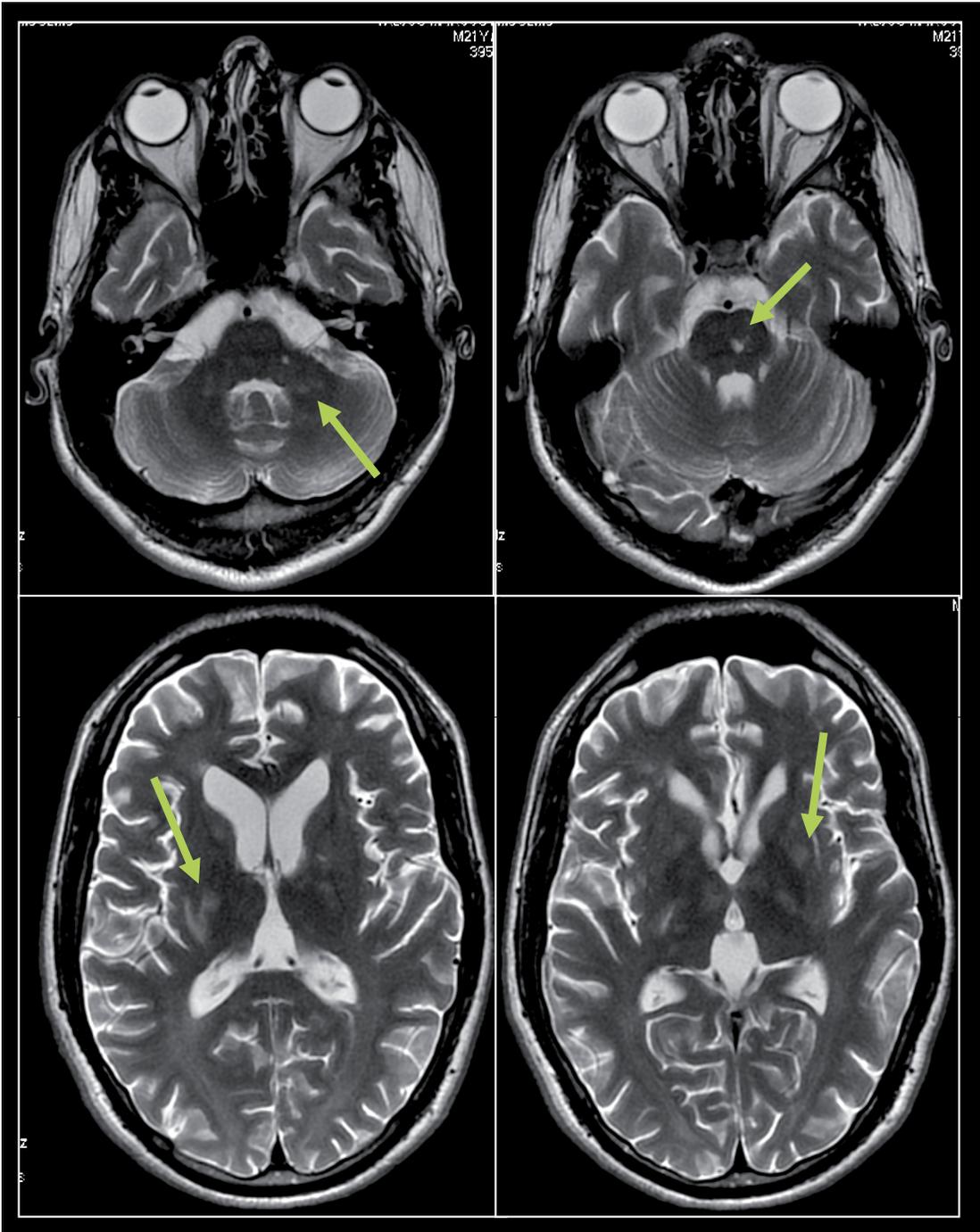


Figura 3: Cortes axiales en T2 mostrando múltiples imágenes hiperintensas supra e infra tentoriales con compromiso de sustancia gris profunda.

de metilprednisolona y posteriormente inició ciclofosfamida en dosis de 1 gr/m² de superficie corporal a intervalos mensuales.

Durante los primeros meses de tratamiento el paciente evolucionó con una leve y lenta recuperación de los trastornos cognitivos, del lenguaje y de la marcha.

DISCUSIÓN

El epónimo síndrome de Susac fue inicialmente introducido por Hoyt en 1986⁴ haciendo referencia a la descripción original de J.O. Susac en 1979². Posteriormente, el SS fue llamado también vasculopatía retino-cócleo-cerebral⁵. Clínicamente consiste en la tríada de

encefalopatía, hipoacusia y déficit visual. Los tres componentes pueden no estar presentes al inicio del cuadro, lo que en muchos casos dificulta el diagnóstico¹. Se ha reportado que hasta un 97% de los casos pueden no tener la tríada completa al inicio⁵.

La evolución es aguda o subaguda. En la forma encefalopática el paciente habitualmente tiene otros síntomas asociados, generalmente multifocales, de vías largas y también psiquiátricos, particularmente cuadros de paranoia, como es el caso de nuestro paciente⁶. Los pacientes presentan cefalea, confusión, alteraciones en la memoria, cambios en el comportamiento, disartria, ocasionalmente, mutismo y ataxia. Si las ORAR comprometen el polo posterior de la retina, los pacientes refieren trastornos visuales⁴.

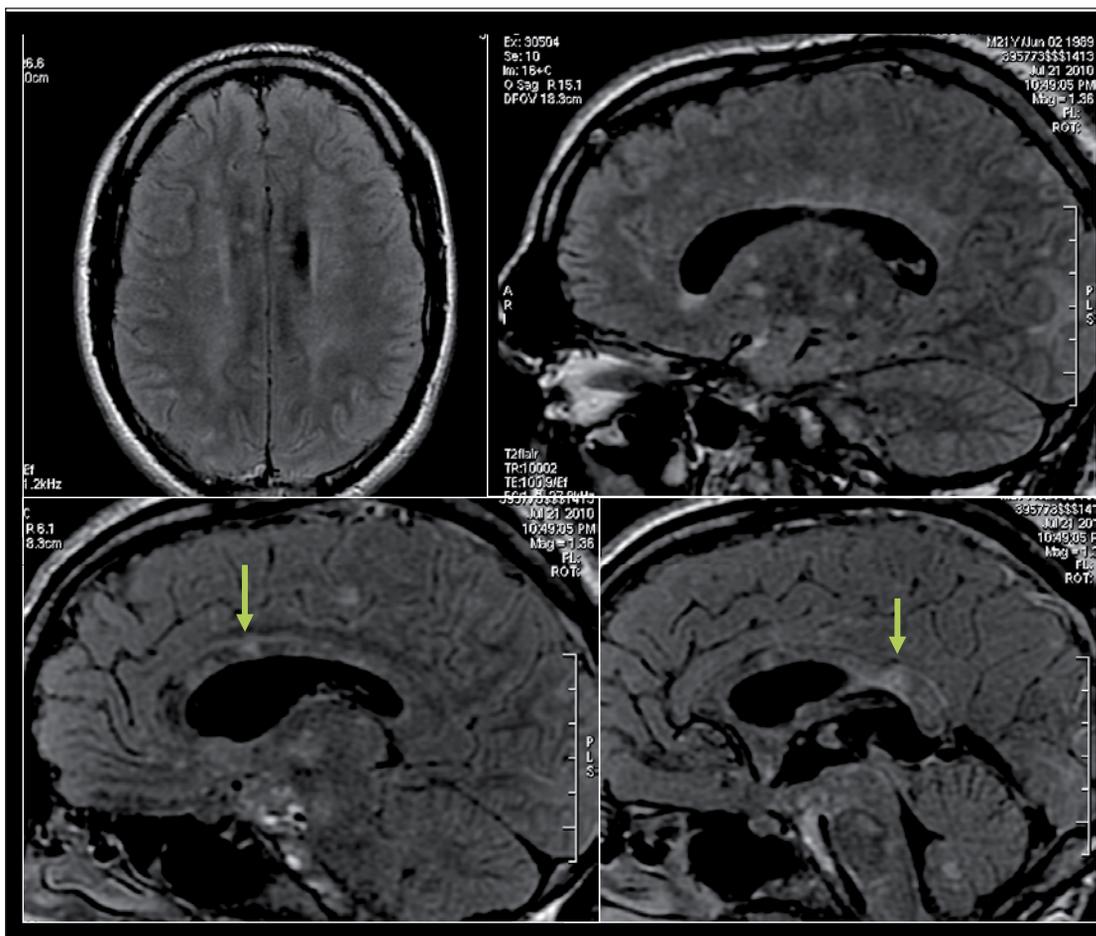


Figura 4: Cortes sagitales mostrando múltiples imágenes hiperintensas en Flair supra e infra tentoriales con compromiso de ganglios de la base. Se mencionan lesiones tipo “copo de nieve” en cuerpo calloso (flechas).

La hipoacusia generalmente es bilateral y está asociada a tinitus y vértigo^{3,7}.

Se han descrito 2 variantes de este síndrome: una encefalopática y otra donde predominan las oclusiones recurrentes de arteriolas retinianas, que deben ser tratadas con diferente agresividad¹.

La RM cerebral es el estudio complementario de elección⁷. Es invariablemente anormal en la forma encefalopática. Por el contrario, en la variante de ORAR recurrente, en algunos casos, puede no mostrar hallazgos significativos¹.

Las alteraciones en RM consisten en pequeñas lesiones (3-7 mm) afectando predominantemente la sustancia blanca periventricular, centros semioviales y áreas subcorticales (100% de los casos). Generalmente comprometen la porción central del cuerpo calloso (CC) (100% de los casos), pero también pueden reconocerse imágenes en el tronco del encéfalo y el cerebelo (8% de los casos). Involucran la sustancia gris cortical y profunda en un 70% de los pacientes y presentan realce con contraste, de las lesiones en el 70% y leptomeníngeo en un 33% de los casos^{3,7}. El realce leptomeníngeo y el compromiso de sustancia gris cortical podría diferenciar esta enfermedad de la EM el ADEM y otras entidades¹.

El hallazgo de lesiones centrocallosas ha sido propuesto como un marcador de oclusión de arteriolas precapilares debido al tipo de suministro vascular que presenta el CC³. Las lesiones habitualmente no comprometen la superficie ventricular del CC. Estas observaciones también

resultan útiles para diferenciar el SS de la EM¹.

En el SS las lesiones en RM presentan variada morfología. Así, han sido descritas lesiones como “copos de nieve” en el cuerpo calloso, en tanto otras son perpendiculares al mismo. Ambos tipos de imágenes pueden observarse en cortes sagitales Flair y T1. Otras lesiones adoptan la forma de “collar de perlas” en cortes axiales, en la secuencia de difusión en la corona radiata. Todos estos hallazgos denotan diferentes estadios evolutivos de la enfermedad¹.

Se ha propuesto que el diagnóstico de certeza del SS puede realizarse en un paciente con encefalopatía y lesiones centro callosas en “copos de nieve” aún en ausencia de ORAR e hipoacusia. La presencia concomitante de lesiones tipo “copo de nieve” en CC y “collar de perlas” en corona radiata sería patognomónica de la enfermedad¹.

La RFG debería realizarse en todos los pacientes con sospecha de SS aun cuando presenten un fondo de ojo normal. Si inicialmente la RFG fuera normal debería repetirse a intervalos sucesivos en el seguimiento del paciente¹. La afectación retiniana puede ser sutil o extensa⁴. Los hallazgos más característicos son oclusiones de rama de arteriolas retinianas. Recientemente se han descrito también placas en paredes de arterias retinianas llamadas placas de Gass, e hiperfluorescencia de paredes arteriales (HPA) que generalmente aparecen adyacentes a las oclusiones arteriolares de la retina⁸.

La presencia de HPA en la retina o de ORAR

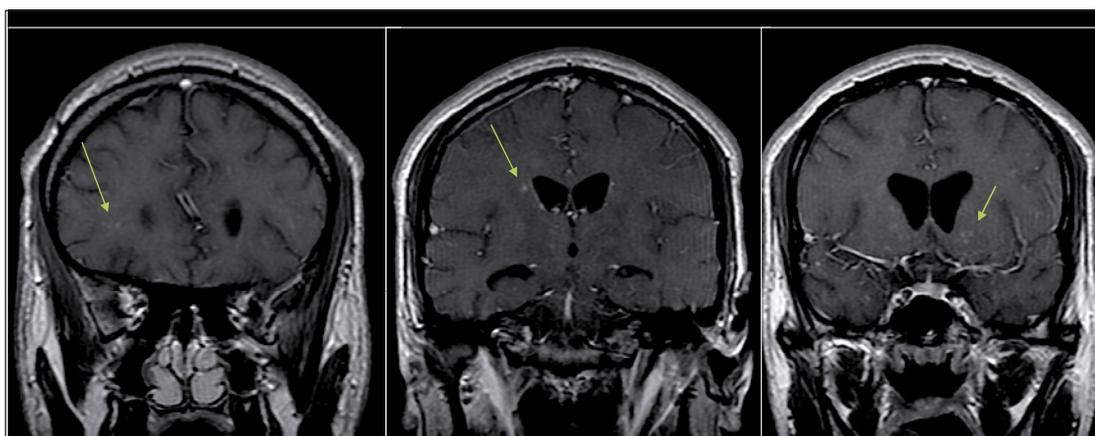


Figura 5: Corte coronal T1 con gadolinio mostrando leve realce de pequeñas lesiones.

es evidencia suficiente de retinopatía en el SS, aunque el paciente esté asintomático¹. La RFG en forma seriada podría ser utilizada como monitoreo de respuesta al tratamiento del paciente¹.

La hipoacusia puede ocurrir tanto en la forma encefalopática como en la variante ORAR recurrente. Se presume que es debida a microinfartos del ápice de la cóclea y se asocia frecuentemente a tinitus y vértigo⁶. Puede ser severa y ocasionalmente requerir implantes cocleares. Es necesario realizar audiometrías que generalmente muestran una pérdida auditiva neurosensorial a predominio de bajas frecuencias⁹. En pacientes encefalopáticos, como fue nuestro caso, los potenciales evocados de tronco cerebral resultan útiles en el abordaje diagnóstico¹.

La etiología del SS es desconocida. Se ha postulado una causa autoinmune y en algunos casos se ha reportado una infección viral precedente^{5,10}. Los reportes de anatomía patológica de estos

pacientes han sido en ocasiones inespecíficos y en otros muestran signos de microinfartos cerebrales con necrosis en sustancia blanca y corteza. Los hallazgos histopatológicos y de microscopía electrónica en tejido cerebral y muscular han sido reportados como similares a los observados en dermatomiositis juvenil (DMJ) y esto ha llevado a considerar al SS como una endotelopatía autoinmune con posible compromiso sistémico⁶. Recientemente, se ha reportado un caso donde se ha descrito la anatomía patológica de retina de una paciente, y aunque no se pueden descartar otras causas ya que tenía patologías concomitantes, los autores postulan sus hallazgos compatibles con una endotelopatía¹¹.

Además de la EM y el ADEM, existen otras entidades que deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial de estos pacientes. Entre ellas cabe mencionarse enfermedades de tejido conectivo, estados procoagulantes, infecciones, enfermedad de Menière y otras vasculitis^{5,6}.



Figura 6: Retinofluoresceinografía. Se observa oclusión de ramas arteriulares e hiperfluorescencia de paredes arteriales.

Los tejidos involucrados en el SS son elocuentes y las potenciales secuelas graves y discapacitantes. Es por esta razón que el tratamiento debe ser temprano, agresivo y sostenido, especialmente en la variante encefalopática. Las mayores recaídas y recurrencias ocurren cuando se disminuyen las dosis de esteroides. Como hemos mencionado previamente, el SS se asemeja a la DMJ y por lo tanto los tratamientos que se utilizan actualmente se basan en la limitada experiencia en el SS combinada con la de la DMJ⁶.

Un esquema sugerido es administrar durante la primera semana 1 gramo de metilprednisolona a intervalo diario durante 3 días consecutivos. Luego 60-80 mg por día de meprednisona por 2 a 4 semanas disminuyendo el 10% de la dosis cada 2 semanas hasta que la dosis sea 20 mg por día y posteriormente más lentamente, 10% cada 4 semanas hasta 5 mg por día. De manera concomitante, se ha sugerido iniciar

inmunoglobulina endovenosa a dosis de 2 gramos/kg cada 4 semanas durante un período de 6 meses⁶.

En casos encefalopáticos severos debería iniciarse durante la primera o segunda semana inmunosupresión con ciclofosfamida. Se recomienda la realización de 7 pulsos mensuales endovenosos según protocolo del NIH para tratamiento de lupus eritematoso sistémico severo¹² seguido de mantenimiento trimestral durante 2 años. En casos menos severos se puede utilizar micofenolato a dosis de 500 mg cada 12 hs por 1 semana, luego 750 mg cada 12 hs por otra semana, después 1000 mg cada 12 hs por 1 semana, con posteriores aumentos semanales hasta una dosis máxima de 3000 mg por día. Este esquema de tratamiento se debe mantener por 2 años y medio. En caso de falta de respuesta se puede adicionar metotrexate en dosis de 15-20 mg por semana⁶.



Figura 7: Retinofluoresceinografía. Se observa hiperfluorescencia de paredes arteriolares.

Asimismo ha sido descrita la adición de aspirina en dosis de 81 mg por día al tratamiento. No se recomienda el uso de anticoagulación. En casos extremadamente agresivos, que no responden al tratamiento, puede considerarse la utilización de plasmaféresis. Los pacientes con variante de ORAR recurrentes podrían ser tratados con inmunoglobulina, corticoides y micofenolato mofetilo por 2 años⁶.

El monitoreo del tratamiento debe realizarse con evaluaciones oftalmológicas, audiológicas, neuropsiquiátricas, imagenológicas y de laboratorio en forma seriada. La RFG podría ser el método complementario más sensible de detectar endotelopatía retiniana subclínica

tempranamente⁶.

El pronóstico de la enfermedad depende de la presencia de encefalopatía. En los casos en que la encefalopatía se presenta durante los primeros 2 años de la enfermedad el curso parecería ser autolimitado⁶. Se ha reportado un caso de recurrencia luego de 18 años en un paciente con un cuadro encefalopático¹⁰. En una serie de 9 casos con seguimiento medio de 6 años y 4 meses, la mayoría de los pacientes quedaron sin secuelas severas ni discapacitantes aunque puede existir compromiso arteriolar retiniano aislado como manifestación tardía. El embarazo puede producir recurrencia del cuadro en el post parto¹³.

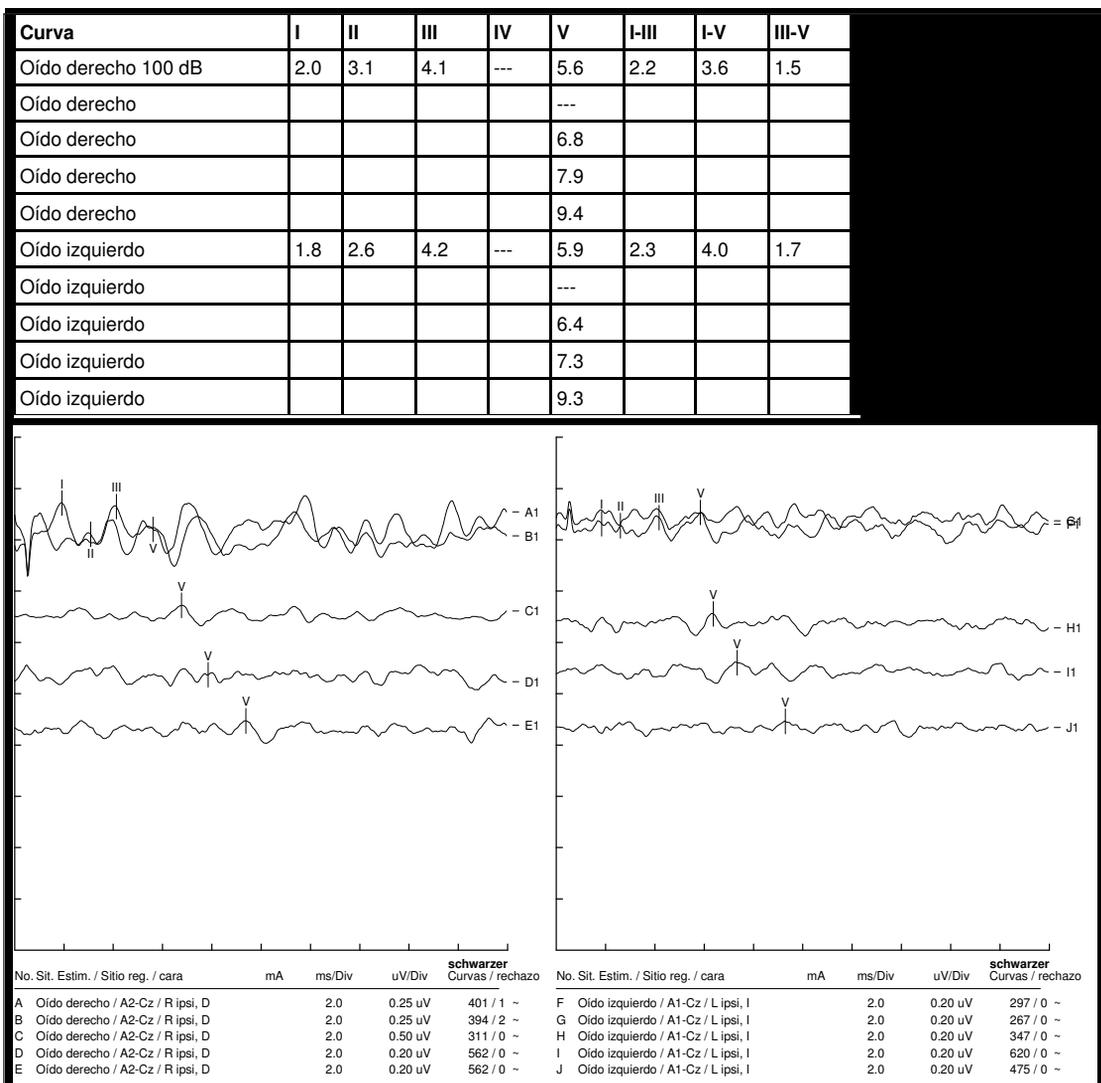
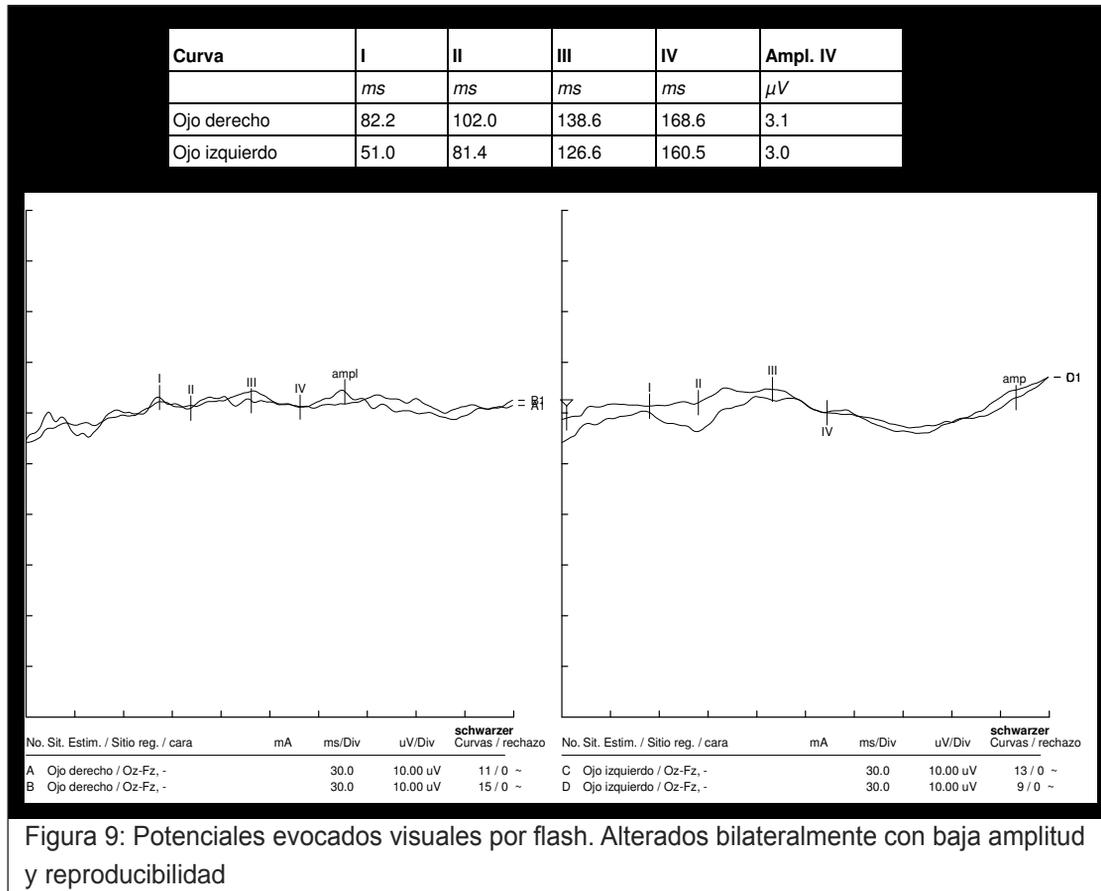


Figura 8: Potenciales evocados auditivos. Presentan respuesta irregular, latencias conservadas y umbral auditivo de 80 dB bilarteral para estímulos con click

CONCLUSIONES

El SS es una enfermedad poco frecuente de etiología desconocida. Se presume una causa autoinmune. Es importante tener en cuenta este diagnóstico diferencial en todos los pacientes con lesiones de sustancia blanca. En los casos sospechados, los mismos deberán ser

estudiados con resonancia magnética de cerebro y retinofluoresceinografía. Es fundamental el diagnóstico precoz ya que el tratamiento debe ser temprano, agresivo y sostenido durante un período prolongado.



REFERENCIAS

1. Rennebohm, R, Susac J. O, Eagan R. A, et al. Susac's syndrome – Update. J Neurol Sci 2010;299:86-91
2. Susac J.O, Hardman J. M, Selhorst J. B. Microangiopathy of the brain and retina. Neurology 1979; 29:313-316.
3. Susac J.O, Murtagh F.R, Egan R.A, et al. MRI finding's in Susac's syndrome. Neurology 2003;61:1783-1787.
4. Susac J.O. Susac's syndrome. The triad of microangiopathy of the brain and retina with hearing loss in young women. Neurology 1994; 44: 591-593.
5. Petty G.W, Engel A.G, Younge B.R, et al. Retinocochleocerebral vasculopathy. Medicine (Baltimore) 1998;77:12-40.
6. Rennebohm R.M, Egan R.A, Susac J.O. Treatment of Susac's syndrome. Current

Treatment Options in Neurology 2008, 10:67–74.

7. Do T.H, Fisch C, Evoy F. Susac syndrome: Report of four cases and review of the literature. *Am J Neuradiol* 2004; 25:382-388.

8. Egan R.A, Hills W.L, Susac J.O. Gass plaques and fluorescein leakage in Susac syndrome. *J Neurol Sci* 2010; 299:97-100.

9. Papo T, Biousse V, Lehoang P, et al. Susac syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77:3-11.

10. Petty G.W, Matteson E.L, Younge B.R, et al. Recurrence of Susac syndrome (retinocochleocerebral vasculopathy) after

remission of 18 years. *Mayo Mayo Clin Proc* 2001; 76:958-960.

11. McLeod DS, Ying HS, McLeod CA, et al. Retinal and optic nerve head pathology in Susac's syndrome. *Ophthalmology* 2010. Oct 2 [Epub ahead of print].

12. Austin III HA, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis: controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986;314:614–9.

13. Aubart-Cohen F, Klein I, Alexandra J.F. et al. Long-Term Outcome in Susac Syndrome. *Medicine* 2007;86:93–102.