

SÍNDROME DE SUSAC. UNA CAUSA POCO FRECUENTE DE ENCEFALOPATÍA

JUAN PABLO PAVIOLO¹, AGUSTÍN ARANDA MARTÍNEZ²¹Servicio de Neurología, Hospital SAMIC Eldorado, Misiones, ²Clínica de Ojos Aranda, Posadas, Misiones, Argentina

Resumen El síndrome de Susac es una enfermedad rara causada por oclusión autoinmune de la microvasculatura del cerebro, de la retina y del oído interno, lo que provoca la triada clínica característica de disfunción del sistema nervioso central, trastornos visuales y déficit vestibulo-coclear. El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas y en estudios complementarios que demuestren el compromiso de los tres sistemas. Existen diferentes tratamientos que incluyen combinaciones de varios fármacos inmunosupresores como corticoides, inmunoglobulina intravenosa, micofenolato mofetilo, entre otros. Presentamos el caso de una mujer de 26 años que manifestó hipoacusia izquierda, zumbidos y episodios de vértigo recurrente. Cuatro semanas después agregó visión borrosa bilateral, ataxia cerebelosa y encefalopatía. La resonancia magnética de cerebro mostró múltiples lesiones redondeadas hiperintensas en t2 y FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*), hipointensas en t1 a nivel medial del cuerpo caloso, cápsula interna, cerebelo y pedúnculo cerebeloso medio derecho. La audiometría evidenció hipoacusia perceptual bilateral a predominio del oído izquierdo y en la angiografía por tomografía de coherencia óptica se observó obstrucción de arterias de la capa profunda de la retina. Se diagnosticó síndrome de Susac y se inició tratamiento con pulsos de metilprednisolona por 5 días y mantenimiento con micofenolato, revirtiendo totalmente la encefalopatía, con persistencia de leve ataxia e hipoacusia. Es importante conocer la triada clínica característica y los estudios complementarios necesarios para arribar al diagnóstico, ya que muchas veces se puede demorar el tratamiento inmunosupresor. Nuestro caso tuvo una excelente respuesta a los corticoides.

Palabras clave: síndrome de Susac, retina, encefalopatía, hipoacusia

Abstract *Susac syndrome, a rare cause of encephalopathy.* Susac syndrome is a rare disorder caused by autoimmune-mediated occlusions of microvessels in the brain, retina and inner ear. These occlusions lead to a characteristic clinical triad of central nervous system dysfunction, visual disturbances and vestibulo-cochlear deficits. The diagnosis is based on clinical manifestations and complementary studies, which demonstrate the involvement of three systems. There are different treatments that include various immunosuppressive drugs combinations such as corticosteroids, intravenous immunoglobulin, mycophenolate mofetil, among others. We present the case of a 26-year-old woman with left hearing loss, tinnitus and episodes of recurrent vertigo, four weeks after bilateral blurred vision, cerebellar ataxia and encephalopathy. Magnetic resonance imaging of the brain showed multiple rounded hyperintense lesions in t2 and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), hypointense in t1, at the middle level of the corpus callosum, internal capsule, cerebellum and right middle cerebellar peduncle. The audiometry evidenced bilateral perceptual hearing loss, predominantly in the left ear. Angiography by optical coherence tomography showed obstruction in the deep layer retina arteries. The Susac syndrome was diagnosed and treatment started with methylprednisolone pulses therapy, intravenously 1000 mg/day for 5 days, followed by maintenance with mycophenolate, which completely reversed the encephalopathy, with persistence of mild ataxia and hearing loss. It is important to know the clinical triad characteristic and the complementary studies necessary to arrive at the diagnosis, since immunosuppressive treatment can often be delayed. Our case had an excellent response to corticosteroids.

Key words: Susac syndrome, retina, encephalopathy, hearing loss

El síndrome de Susac (SS) es una enfermedad rara causada por oclusión autoinmune de la microvasculatura del cerebro, de la retina y del oído interno. Esto provoca la triada clínica característica de disfunción del sistema

nervioso central (SNC), trastornos visuales y déficit vestibulococlear^{1, 2}.

Esta enfermedad afecta a personas jóvenes entre 16 y 40 años, con una media de edad de 31.6 años y una predilección por el sexo femenino (3.5:1)¹.

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas y estudios complementarios que demuestren el compromiso del SNC, vasculatura de la retina y el déficit del vestibulococlear³.

Con respecto a las neuroimágenes, la RM de cerebro con gadolinio es el método de elección para observar

Recibido: 17-I-2019

Aceptado: 8-IV-2019

Dirección postal: Juan Pablo Paviolo, Servicio de Neurología, Hospital SAMIC Eldorado, Dr. Prieto Km 10 S/N, 3380 Eldorado, Misiones, Argentina

e-mail: juampa_paviolo5@hotmail.com

las lesiones encefálicas típicas de la enfermedad³⁻⁵. Los estudios de la retina incluyen fondo de ojo, retinofluoreceinografía y, más recientemente, tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (OCT-SD)^{3, 6, 7}. El daño vestibulococlear se pone en evidencia mediante audiometría, pruebas calóricas vestibulares, nistagmografía y potenciales vestibulares miogénicos evocados^{3, 4, 8, 9}.

Existen diferentes tratamientos que incluyen combinaciones de varios fármacos: corticosteroides, inmunoglobulina intravenosa (IVIg), micofenolato mofetilo, azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida y rituximab, micofenolato mofetilo y rituximab⁹.

Presentamos un caso de SS que inició con síntomas vestibulococleares y después de 30 días agregó síntomas neurológicos y visuales.

Caso clínico

Mujer de 26 años sin antecedentes patológicos ni tóxicos. Inició su enfermedad cuatro semanas antes de la consulta a neurología con hipoacusia izquierda leve y progresiva, zumbidos en el mismo oído agregando posteriormente vértigos recurrentes. Por estos síntomas realizó varias consultas a servicios de emergencias recibiendo tratamiento sintomático con diagnóstico de vértigo periférico. A los 20 días del inicio de los síntomas auditivos-vestibulares comenzó con episodios de visión borrosa bilateral, inestabilidad postural, somnolencia, discurso incoherente, alteraciones cognitivas progresivas y episodios de incontinencia urinaria por lo que

consultó a neurología. Al examen neurológico estaba vigil, desorientada en tiempo y espacio, presentaba hemiataxia apendicular derecha, inestabilidad de la marcha con aumento de la base de sustentación y marcha en tándem alterada. La TAC de cerebro no mostró lesiones y la RM con gadolinio evidenció múltiples lesiones redondeadas hiperintensas en t2 y FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*) e hipointensas en t1 a nivel medial del cuerpo calloso, cápsula interna bilateral, hemisferios cerebelosos bilateral y pedúnculo cerebeloso medio derecho, algunas lesiones del cuerpo calloso captaban gadolinio (Fig. 1). En los estudios complementarios, las serologías microbiológicas (sífilis, virus hepatotropos, virus de la inmunodeficiencia humana) fueron negativas, el estudio fisicoquímico del LCR arrojó un aumento de las proteínas con conteo celular normal y los cultivos del mismo no desarrollaron gérmenes. Se descartó estado de hipercoagulabilidad. El estudio de autoinmunidad (anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos, factor reumatoide, anticuerpos anti Ro, anticuerpos anti La, FAN y anti ADN) no mostró alteraciones. En la audiometría se constató hipoacusia perceptual bilateral a predominio del oído izquierdo con principal compromiso de medianas y bajas frecuencias. Se realizó angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA) que mostró oclusiones vasculares de la capa profunda de la retina, asociadas a áreas de isquemia focal (ORAR) (Fig. 2). Con los datos clínicos más los estudios complementarios se diagnosticó SS definido, por lo que se inició tratamiento con pulsos de metilprednisolona 1g/día por 5 días, con recuperación total de la encefalopatía, persistiendo leve ataxia de tronco e hipoacusia a predominio izquierdo. Luego de los pulsos de corticoides recibió prednisona 1 mg/kg/día por 1 mes y posterior descenso progresivo hasta su suspensión. Como terapia inmunosupresora de mantenimiento recibe micofenolato mofetilo 1000 mg dos veces al día.

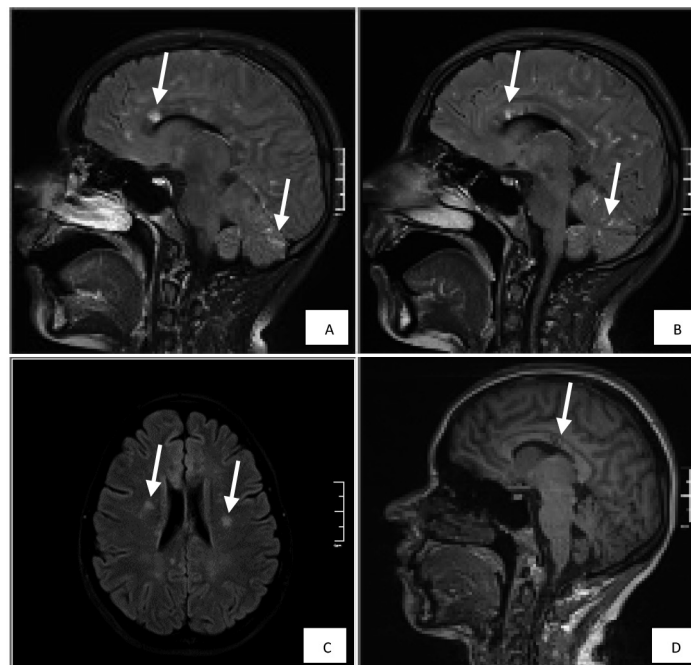


Fig. 1.— Resonancia magnética de cerebro. FLAIR sagital (A y B): se observan lesiones focales redondeadas y puntiformes hipeintensas a nivel del cuerpo calloso en “bola de nieve” y cerebelosas (flechas). En el corte axial del FLAIR (C) se observan imágenes puntiformes hiperintensas periventriculares (flechas). En secuencia t1 sagital (D) las lesiones del cuerpo calloso son hipointensas (flechas).

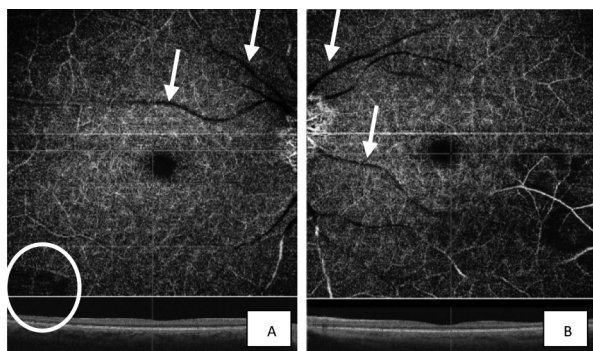


Fig. 2.– Angiografía por tomografía de coherencia óptica. Se observa oclusiones vasculares profundas de la retina (flechas), asociadas a áreas de isquemia focal (circulo). Ojo derecho (A) y ojo izquierdo (B).

Discusión

El SS es una microangiopatía que afecta al cerebro, retina y oído interno. En 1994, Robert Daroff sugirió que la condición se denomine John Susac, quien describió esta entidad en 1979¹⁰.

El SS es una enfermedad poco frecuente, en una revisión reciente donde evaluaron todos los casos publicados hasta ese momento, identificaron 304 pacientes con el diagnóstico de la enfermedad en 164 artículos¹. En la Argentina se han publicado 6 casos¹¹.

El curso clínico de la enfermedad y los resultados anatomopatológicos encontrados en las biopsias cerebrales sugieren fuertemente una causa autoinmune de la enfermedad². Se presume que el síndrome de Susac es una endotelopatía autoinmune. Esta hipótesis se apoya en el hecho de que se han publicado casos con la presencia de anticuerpos anti-células endoteliales. Enfermedades como dermatomiositis o síndrome de Sjögren muestran patrones similares de anticuerpos de células anti-endoteliales, los efectos de estos anticuerpos en el síndrome de Susac deben ser material de estudio a futuro².

La triada clínica ocurre en un bajo porcentaje de pacientes al inicio de la enfermedad (13%) y el retraso promedio entre los primeros síntomas y la aparición de la totalidad de la triada clínica es de 21 semanas. El curso de la afección puede transcurrir de forma monocíclica, policíclica o, con menos frecuencia, de forma crónica¹.

Los síntomas neurológicos incluyen cefalea de características migrañosas u opresivas, encefalopatía, ataxia cerebelosa, alteración de la marcha, déficit sensitivo motor, signos piramidales, disfunción urinaria, diplopía y disartria. La afectación oftalmológica incluye visión borrosa, déficit visual y fopsias. En cuanto al compromiso del oído interno generalmente se manifiesta por hipoacusia neurosensorial asociada o no a tinnitus y vértigo periférico^{1, 2, 4}.

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas y estudios complementarios que demuestren el compromiso del SNC, vasculatura de la retina y el déficit vestibulococlear. En base a esto, el Consorcio Europeo de Susac (EuSaC) publicó recientemente los criterios diagnósticos de esta enfermedad, clasificando al SS en definido, probable o posible³. El criterio 1 es el compromiso cerebral que incluye: a) síntomas y hallazgos clínicos; b) imágenes típicas en RM cerebral (lesiones multifocales pequeñas redondas y al menos uno de ellas en el cuerpo calloso). El criterio 2 corresponde a la afectación retiniana: a) al examen oftalmológico ORAR, o hiperfluorescencia de la pared arterial en la angiografía con fluoresceína, o signos característicos de isquemia de rama arterial de la retina en fundoscopia, u OCT-SD. Finalmente el criterio diagnóstico 3 es la afectación vestibulococlear: a) síntomas y hallazgos clínicos; b) examen de la función del oído interno alterada. El diagnóstico de SS es definitivo si se cumplen los 3 criterios, SS es probable si la tríada está incompleta (se cumplen 2 de los 3 criterios) y posible en los pacientes en los que el SS no es el diagnóstico más probable (solo 1 criterio)³. Nuestra paciente cumplía los 3 criterios principales de la enfermedad, compromiso neurológico (encefalopatía e imágenes en RM de cerebro características), afección retiniana (oclusión vascular evidenciada en OCTA) y el daño vestibulococlear (síntomas auditivos y vestibulares con evidencia de hipoacusia en la audiometría).

Las afecciones que pueden confundir y retrasar el diagnóstico son: enfermedades desmielinizantes del SNC (esclerosis múltiple, encefalomiелitis diseminada aguda y neuromielitis óptica), enfermedades cerebrovasculares (ataque isquémico transitorio, arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía, vasculitis y enfermedades del tejido conectivo), infecciones del SNC (enfermedad de Lyme, sífilis, tuberculosis y encefalitis virales), neoplasias (linfoma primario del SNC, metástasis cerebrales y síndromes paraneoplásicos) y otras como migrañas, enfermedad de Meniere, trastornos psicóticos, oclusión aislada de arterias de la retina¹.

No existen ensayos controlados aleatorizados y prospectivos que evalúen el tratamiento más adecuado. En base a la experiencia de expertos, según la bibliografía disponible, en 2017 se publicaron las guías para el tratamiento del SS⁹. Existen diferentes tratamientos que incluyen combinaciones de varios fármacos: corticosteroides, IVIg, micofenolato mofetilo, azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida y rituximab. Además se utilizaron tratamientos no farmacológicos como plasmaféresis y, en casos de hipoacusia grave refractaria al tratamiento médico, implante coclear^{9, 12, 13}. En las formas graves de encefalopatías se realiza potente inmunosupresión combinando pulsos de metilprednisolona, inmunoglobulina intravenosa (IVIg), ciclofosfamida, micofenolato mofetilo

y rituximab; y en las formas más leves, corticoides por vía oral asociados a IVIg y micofenolato mofetilo⁹.

Presentamos un caso típico de SS que inició con síntomas vestibulo-cocleares y después de 30 días agregó la totalidad de los síntomas de la enfermedad, síntomas visuales leves y una encefalopatía grave. El tiempo transcurrido hasta la aparición de los síntomas neurológicos es el que se demoró en sospechar y diagnosticar esta enfermedad. Es importante reconocer la tríada clínica característica de esta enfermedad y los estudios complementarios necesarios para arribar al diagnóstico de la misma, ya que muchas veces se puede retrasar el inicio del tratamiento. La OCTA permite una resolución lateral de 20 µm y 2.6 µm de profundidad¹⁴, lo que es suficiente para visualizar capilares en el área macular y detectar de forma precoz e inocua, como en nuestro caso, la pérdida de red vascular en la retina. Esto nos resultó de gran utilidad para realizar el diagnóstico de SS. Nuestro caso, a pesar de presentar una encefalopatía grave, respondió adecuadamente a los pulsos de corticoides sin asociar otra terapia inmunosupresora endovenosa, por esta evolución favorable decidimos tratamiento de mantenimiento solamente con micofenolato. Actualmente lleva 2 meses desde el inicio de los síntomas persistiendo asintomática del cuadro neurológico, sin síntomas oftalmológicos activos y con leve hipoacusia bilateral a predominio izquierdo.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Dörr J, Krautwald S, Wildemann B, et al. Characteristics of Susac syndrome: a review of all reported cases. *Nat Rev Neurol* 2013; 9: 307-16.
2. Kleffner I, Duning T, Lohmann H, et al. A brief review of Susac syndrome. *J Neurol Sci* 2012; 322: 35-40.
3. Kleffner I, Dörr J, Ringelstein M, et al. Diagnostic criteria for Susac syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 1287-95.
4. Mateena FJ, Zubkovic AY, Muralidharana R, et al. Susac syndrome: clinical characteristics and treatment in 29 new cases. *Eur J Neurol* 2012; 19: 800-11.
5. Susac JO, Murtagh FR, Egan RA, et al. MRI findings in Susac's syndrome. *Neurology* 2003; 61: 1783-7.
6. De Oliveira PR, Berger AR, Chow DR. Optical coherence tomography angiography in chorioretinal disorders. *Can J Ophthalmol* 2017; 52: 125-36.
7. García-Serrano JL, Muñoz de Escalona-Rojas JE, Callejas-Rubio JL, Barrero-Hernández FJ. Angiografía por tomografía de coherencia óptica en el diagnóstico precoz del síndrome de Susac. *Neurología* 2017. En: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2017.07.014>, consultado enero 2019.
8. Azevedo AG, Lima LH, Müller L, et al. Anatomical and functional correlation in Susac syndrome: multimodal imaging assessment. *Int J Retin Viitr* 2017; 3: 39.
9. Rennebohm RM, Asdaghi N, Srivastava S, Gertner E. Guidelines for treatment of Susac syndrome - An update. *Int J Stroke* 2018; 1747493017751737. doi: 10.1177/1747493017751737. [Epub ahead of print].
10. Susac JO. Susac's syndrome: the triad of microangiopathy of the brain and retina with hearing loss in young women. *Neurology* 1994; 44: 591-3.
11. Cosacov R, Villarreal G. Síndrome de Susac y revisión de casos en Argentina. *Neurología Argentina* 2016; 8: 71-142.
12. Egan RA. Diagnostic criteria and treatment algorithm for Susac syndrome. *J Neuroophthalmol* 2019; 39: 60-7.
13. Roeser MM, Driscoll CL, Shallop JK, Gifford RH, Kasperbauer JL, Gluth MB. Susac syndrome: a report of cochlear implantation and review of otologic manifestations in twenty-three patients. *Otol Neurotol* 2009; 30: 34-40.
14. Hasunuma-cho, Itabashi-ku. Tomografía de coherencia óptica en 3 D DRI OCT Triton, DRI OCT triton (plus). Manual de instrucciones. Tokio, Topcon corporation, 2015, p 7.

[...] A novel, according to my taste, does not come into the first class, unless it contains some person whom one can thoroughly love, and if it be a pretty woman all the better.

[...] Una novela, de acuerdo a mi gusto, no es de primera a menos que contenga alguna persona que uno pueda querer por completo y, si es una mujer bonita, mucho mejor.

Charles R. Darwin (1809-1895)

Charles Darwin (1876) and Thomas Henry Huxley (1889) Autobiographies. Edited with an Introduction by Gavin de Beer. Oxford: OUP, 1974, p 83