

Síndrome de Susac. Caso clínico y revisión

Susac syndrome. Clinical case and literature review

Phoebe Ramos Y¹, Leandro Rodríguez H², Carolina Peralta C², Francisca Montoya S³.

RESUMEN

El síndrome de Susac (SS) es una enfermedad autoinmune microangiopática poco frecuente, caracterizada por la tríada clínica: encefalopatía, alteraciones visuales e hipoacusia. Es una entidad de prevalencia desconocida dado su difícil diagnóstico debido a que la mayoría de las veces no se presenta con la tríada clínica clásica, y, dado que presenta múltiples diagnósticos diferenciales. Se reporta un caso de SS presentado en el Hospital del Salvador, con descripción de sus manifestaciones clínicas, estudio y manejo inicial. Además de una revisión en la literatura sobre la variabilidad de los hallazgos clínicos y el manejo de esta patología.

Palabras clave: Síndrome de Susac, autoinmune, hipoacusia, encefalopatía, alteraciones visuales.

ABSTRACT

Susac syndrome (SS) is a rare autoimmune microangiopathic disease, characterized by the clinical triad of, encephalopathy, visual impairment and hearing loss. It is a difficult entity to diagnose since most of the time it does not present itself with the classical clinical triad, and it may be confused with other differential diagnoses. One clinical case of a patient with SS is described, its clinical manifestations, diagnosis and initial treatment. In addition, a literature review about the multiple clinical findings and management of these disease.

Key words: Susac syndrome, autoimmune, hearing loss, encephalopathy, visual impairment.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Susac (SS) es una enfermedad autoinmune microangiopática poco frecuente, caracterizada por la tríada clínica: encefalopatía, alteraciones visuales e hipoacusia. Es una entidad de

prevalencia desconocida dado su difícil diagnóstico debido a que la mayoría de las veces no se presenta con la tríada clínica clásica, y, dado que presenta múltiples diagnósticos diferenciales. En esta revisión, se reporta un caso de SS presentado en el Hospital del Salvador, descripción de sus manifestaciones

1 Interna de Medicina, Universidad del Desarrollo, Clínica Alemana.

2 Médico Servicio de Otorrinolaringología del Hospital del Salvador, Santiago, Chile.

3 Médico Neurorradióloga del Instituto de Neurocirugía Dr. Asenjo.

clínicas, estudio y manejo inicial. Además de una revisión en la literatura sobre la variabilidad de los hallazgos clínicos y el manejo de esta patología.

CASO CLÍNICO

Paciente sexo femenino de 38 años sin antecedentes mórbidos. Inicia un cuadro caracterizado por cefalea, inestabilidad a los que se agregan disartria, alteraciones de memoria e hipoacusia asociada a tinnitus en oído derecho. Luego presenta incontinencia urinaria y un status convulsivo. Es hospitalizada por el equipo de Neurología del Hospital del Salvador para estudio. En el examen neurológico presenta un deterioro cognitivo multidominio con mayor afectación en la memoria, habilidades constructivas visuales y función ejecutiva. En la evaluación otorrinolaringológica

se realiza estudio con audiometría que muestra una hipoacusia sensorio-neural bilateral mayor en tonos graves, asimétrica mayor en oído izquierdo con discriminación normal en oído derecho, pero severamente alterada en oído izquierdo (Figura 1). La prueba calórica con video-oculografía (VOG) muestra una hiperrespuesta bilateral simétrica (Figura 2).

Se realizó una resonancia magnética (RM) inicial que demostró múltiples pequeñas lesiones de alta señal en secuencias ponderadas en T2 y FLAIR, algunas parcialmente confluentes, centradas en el puente, pedúnculo cerebeloso medio izquierdo, ganglios basales de predominio a izquierda, periventriculares y en ambas coronas radiadas frontoparietales (Figura 3).

A nivel del cuerpo caloso se observaron dos pequeñas lesiones de alta señal en secuencias ponderadas en T2 y FLAIR en el tercio medio y posterior del cuerpo caloso, de predominio centroinferior y una

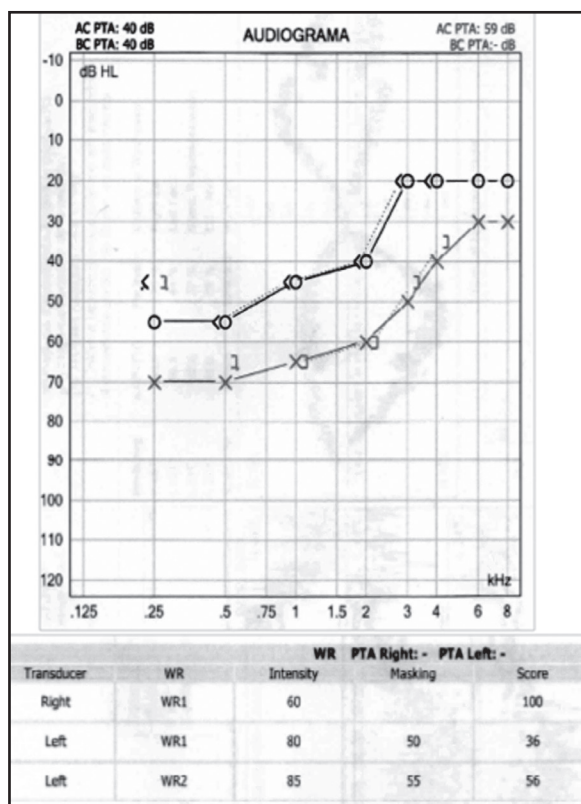


Figura 1. Audiometría evidencia hipoacusia sensorio-neural bilateral mayor en tonos graves, asimétrica mayor en oído izquierdo con discriminación normal en oído derecho (100% en WR1 a 60 dB), pero severamente alterada en oído izquierdo (36% en WR1 a 80 dB y 56% en WR2 a 85 dB).

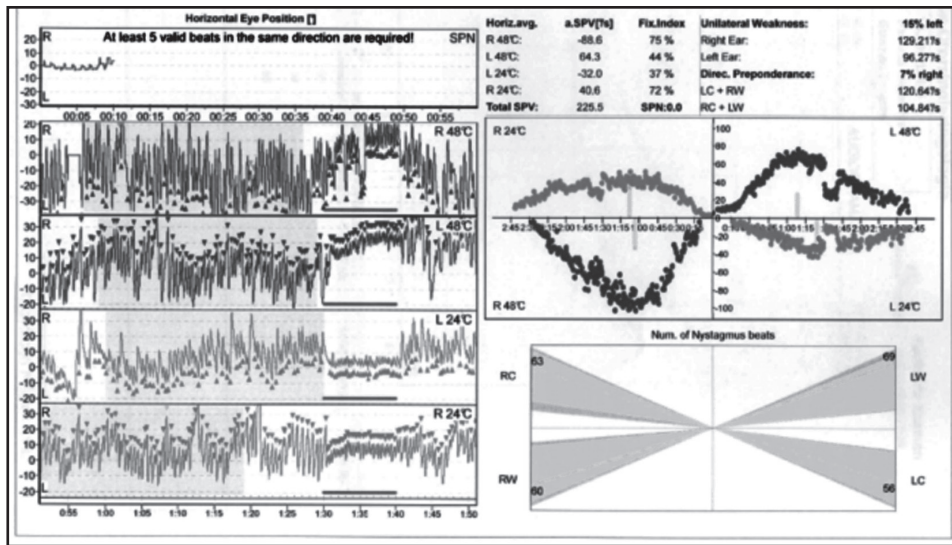


Figura 2. Prueba calórica con video-oculografía.

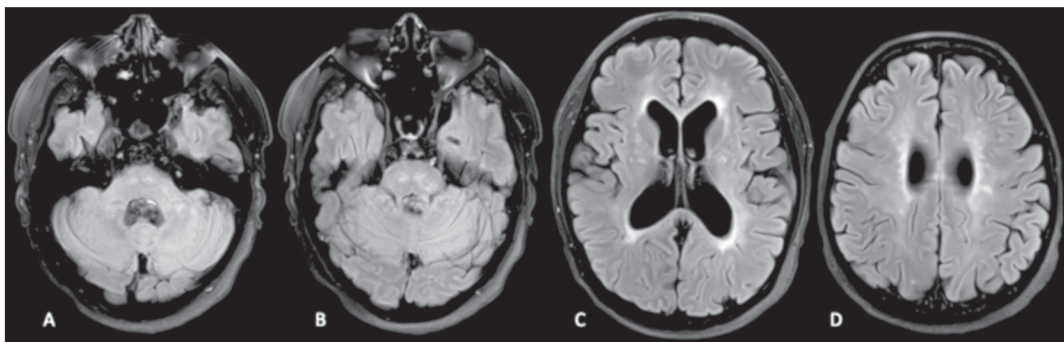


Figura 3. Resonancia magnética cerebral. T2-FLAIR Axial (A-D). Múltiples pequeñas lesiones de aspecto microangiopático en el puente, pedúnculo cerebeloso medio izquierdo, ganglionar bilateral, periventriculares y de ambas coronas radiadas frontoparietales.

pequeña lesión central parasagital derecho del tercio anterior del cuerpo calloso. Además, se observó incremento de señal de la unión callososeptal (Figura 4).

Ninguna de las lesiones presentó restricción de la difusión, artefacto de susceptibilidad ni impregnaciones anormales con el medio de contraste. Se realizaron RM de controles consecutivas al año y a los dos años, las cuales no presentaron cambios significativos. Se completó el estudio con una evaluación oftalmológica destacando ojo derecho normal y ojo izquierdo con depósito de exudados maculares céreos en forma de estrella macular inicial, sin signos de vasculitis periférica.

La paciente presenta la tríada clínica clásica del SS, se evidencia compromiso auditivo, alte-

raciones en angiografía de retina y lesiones del cuerpo calloso compatibles con SS por lo que se confirma el diagnóstico. Posterior al diagnóstico se inicia tratamiento médico con terapia corticoidal, prednisona 60 mg al día a dosis decrecientes, con buena respuesta. Hasta el momento paciente ha evolucionado favorablemente.

DISCUSIÓN

El síndrome de Susac descrito por primera vez en 1979 por J.O Susac¹, es una microangiopatía autoinmune que compromete arteriolas precapilares del cerebro, retina y oído interno (cóclea y canales

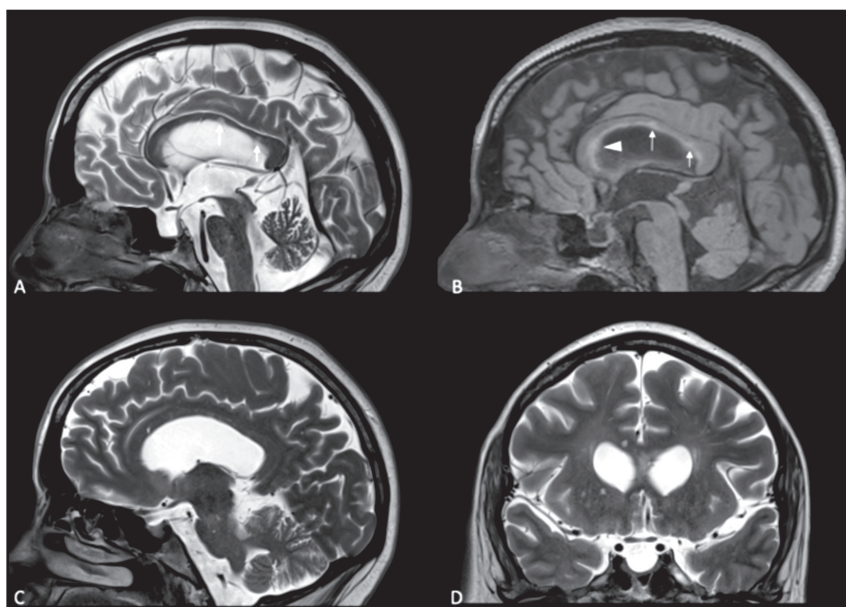


Figura 4. T2-SE y FLAIR sagital en línea media (A y B). Pequeñas lesiones hiperintensas del cuerpo calloso (flecha). Incremento de señal de la interfase callososeptal (punta de flecha). T2-SE parasagital derecho y coronal (C y D) con pequeña lesión hiperintensa de predominio central del cuerpo calloso (flechas).

semicirculares)²⁻⁵. Consiste en una triada clínica compuesta por encefalopatía, alteraciones visuales (secundario a oclusión de arteria retinal) y pérdida de la audición (hipoacusia neurosensorial)². La mayoría de los pacientes debuta con sintomatología neurológica que precede a la encefalopatía. El síntoma inicial más frecuente es cefalea, pueden presentar deterioro cognitivo, confusión y pérdida de memoria entre otros. Además, puede asociarse a alteraciones visuales y auditivas. Es una entidad de difícil diagnóstico dado que la mayoría de los casos debuta sólo con encefalopatía, no con la triada clínica por lo que es fácil el diagnóstico erróneo²⁻⁴.

El SS se considera una enfermedad poco frecuente, sin embargo, debe ser considerado como un diagnóstico diferencial relevante en numerosas patologías neurológicas, psiquiátricas, oftalmológicas y auditivas³. Los primeros reportes de esta enfermedad fueron descubiertos en el año 1973, en ese entonces descrito también con el acrónimo SICRET *Small Infarctions of Cochlear, Retinal and Encephalic Tissue*³. Existe limitada información con respecto a su epidemiología³, sin embargo, el número de casos reportados ha aumentado, sobre todo los publicados en América del Norte y Europa^{1,3}. Se describe en la literatura que es más frecuente en mujeres que en

hombres⁶, relación hombre mujer 1:3 a 1:5,5 estimado⁴. La edad media de inicio de la enfermedad es de 31,6 años (16-40 años), debutando la mayor parte entre los 21 a 35 años³. La prevalencia actual es desconocida dado que la mayoría de las veces no se diagnostica de forma correcta¹.

La etiopatogenia del SS aún no está del todo clara¹. Se considera una enfermedad microangiopática autoinmune^{1,7,8}. Se presume que las oclusiones microvasculares a nivel encefálico, retinal y del oído medio están mediadas por respuesta inmune antígeno anticuerpo, por anticuerpos antiendoteliales no específicos. Sin embargo, aún se desconoce el mecanismo específico por el cual el antígeno causa injuria microvascular^{1,4,7}. Se han establecido diversas hipótesis. Algunos autores han comparado SS con el síndrome antifosfolípido, otros lo han asociado al embarazo y a otras entidades como infecciones virales, vasoespasmos idiopáticos, fenómenos de hipercoagulación, pero aún falta evidencia⁴.

Se han descrito tres cursos clínicos posibles de la enfermedad. (i) Curso monocíclico que consiste en un periodo activo de menos de dos años de duración, fluctuante y autolimitado, sin recurrencias^{3,7}. (ii) Curso policíclico que consiste en recaídas que continúan posterior a un periodo de dos años. Por

último, (iii) el curso crónico continuo. En mujeres es más frecuente el curso monocíclico y policíclico, en cambio en hombres es más frecuente el monocíclico³. Pacientes que cursan con enfermedad leve, autolimitada, obtienen un buen control con medicamentos y usualmente no desarrollan secuelas severas¹. Sin embargo, las exacerbaciones pueden estar presentes y pueden llevar a ceguera, demencia entre otras alteraciones neurológicas¹. La presentación clínica de estos pacientes es variada, la tríada completa sólo se presenta en 13% de los casos³, el tiempo en que aparezcan los otros síntomas y se complete la tríada desde la primera manifestación es en promedio de 21 semanas². La mayoría de los pacientes debutan con sintomatología del sistema nervioso central (SNC) seguido por síntomas visuales y alteraciones auditivas³. Las alteraciones visuales y auditivas asociadas al SS pueden preceder, acompañar o aparecer después de la encefalopatía⁷.

El primer síntoma manifestado es cefalea en 80% de los casos, esta cefalea es similar a una migraña pudiendo aparecer meses antes del desarrollo de la encefalopatía^{1,4}. Otros síntomas neurológicos asociados descritos son: deterioro cognitivo (defectos de memoria, concentración y funciones ejecutivas) o confusión y/o desorientación pudiendo progresar a demencia; trastornos psiquiátricos como cambios de personalidad, comportamiento paranoide y psicosis^{3,4}. Otras manifestaciones incluyen ataxia, vértigo, alteraciones sensoriales, parestesias, náuseas, vómitos, disartria, disfunción óculo-motora, disfunción urinaria y diplopía⁷.

Las oclusiones de las ramas de la arteria retinal presentes la mayoría de las veces tienden a ser bilaterales, múltiples, diseminadas físicamente en la retina, además de presentarse separadas temporalmente por muchos meses⁴. La fisiopatología que explicaría este fenómeno es la agregación de material intraluminal de complejos inmunes o debrí de endotelio llamados "Gass" encontrados lejos de las bifurcaciones arteriales produciendo oclusión arterial. Además, se produce una pérdida de las uniones estrechas (*tight junctions*) que produce extravasación y pérdida de la integridad de las paredes arteriales⁴. Como consecuencia clínica causan escotomas o fopsias¹. Estos cambios anatómicos se pueden evidenciar en la angiografía retinal fluorescente (FA) a pesar de que el paciente sea asintomático. Este es el examen más sensible para detectar la enfermedad^{4,7}.

La pérdida auditiva se caracteriza por una hipoacusia neurosensorial que puede ser unilateral o bilateral, generalmente es asimétrica e involucra frecuencia medias y graves⁴. Se produce por oclusión de las arteriolas terminales cocleares (microinfartos) especialmente en la porción apical de ésta⁶. Puede presentarse de forma súbita, comprometiendo un oído y luego el otro en un par de días resultando en una pérdida de audición catastrófica². Además, se puede asociar a síntomas vestibulares (compromiso periférico o central) y tinnitus. La videonistagmografía puede mostrar déficit de la respuesta calórica del oído afectado^{4,5}. En caso presentado reveló una hiperrespuesta vestibular bilateral simétrica. La pérdida de audición es el síntoma principal de inicio en 22% de los pacientes y las alteraciones visuales se presentan en 18% como sintomatología principal⁶. Se han descrito casos asociados a mialgias y/o artralgiás. Además, lesiones dermatológicas como livedo reticularis descrito en un caso⁹, los autores lo relacionan a alteraciones del flujo sanguíneo en las arterias dermales.

Siempre debe sospecharse a pesar de que la tríada clínica no esté presente inicialmente porque el síndrome puede presentarse completo en semanas hasta incluso 2 años posterior al síntoma inicial⁶. La presentación clínica inicial con la tríada completa es infrecuente, por lo que el diagnóstico no se debe hacer solo en la presencia de la tríada^{3,9}. La confirmación clínica de este síndrome se basa en la realización de diversos exámenes, como RM, angiografía fluorescente de la retina y audiometría entre otros³. Además, se debe considerar que estos exámenes son importantes para descartar diagnósticos diferenciales como esclerosis múltiple (EM), ADEM (encefalomielitis desmielinizante), vasculitis del SNC, encefalitis infecciosa, accidente cerebro vascular (ACV), migraña con aura, pérdida de audición súbita idiopática, tumores del ángulo pontocerebeloso entre otros⁶.

Dentro de los hallazgos imagenológicos más frecuentes descritos por Susac JO y cols se encuentran las lesiones de alta señal de sustancia blanca que se ubican en regiones subcorticales, centros semiovais y periventriculares, así como en el cuerpo caloso¹⁰. Nuestra paciente presenta desde la primera RM múltiples lesiones de alta señal en secuencias ponderadas en T2 y FLAIR de la sustancia blanca supratentorial, de predominio periventricula-

res y de ambas coronas radiadas frontoparietales, sugerentes de lesiones microangiopáticas. Presenta además lesiones en los núcleos de la sustancia gris profundos e infratentoriales, tanto en los pedúnculos cerebelosos medios como troncoencéfalo, hallazgos descritos en el 70% y 30% de los pacientes de la serie de Susac JO y cols, respectivamente¹⁰. Las lesiones del cuerpo calloso descritas por Susac JO y cols, corresponden a pequeñas lesiones de las fibras centrales, con respecto de la periferia y realce variable. Cuando estas lesiones se presentaban de forma aguda, conformaban las típicas *snowball* o bolas de nieve, las cuales corresponden a grandes lesiones redondeadas y centrales en el cuerpo calloso¹⁰. Nuestra paciente presentó lesiones de morfología variable en el cuerpo calloso; la anterior correspondía a una lesión redondeada central, más característica de las descritas en el SS, mientras que las dos posteriores contactan el margen inferior del cuerpo calloso. Este hallazgo ha sido observado en pacientes con un SS que cursan con hallazgos sutiles en la RM¹¹. Nuestra paciente presentó además incremento de señal de la interfase callososeptal, el cual es un hallazgo que se ha descrito en patologías desmielinizantes, principalmente en esclerosis múltiple; sin embargo, no es exclusivo de ésta. Además nuestra paciente no presentó ninguna otra lesión de aspecto desmielinizante que sugiriera ésta u otra etiología^{11,12}. Ninguna de las lesiones de los 3 estudios se impregnaba con el medio de contraste, hallazgo que puede o no estar presente, dependiendo del tiempo de evolución de las lesiones^{10,13}. Por lo tanto, si bien esta paciente carece del hallazgo imagenológico más característico del SS (las lesiones tipo *snowballs*), sí presenta una serie de alteraciones imagenológicas, que en conjunto con el cuadro clínico y los hallazgos de la audiometría, apoyan el diagnóstico etiológico.

Las biopsias cerebrales, evidencian inflamación perivasculare de los vasos pequeños y microinfartos en el cerebro. No hay evidencia de necrosis en las paredes vasos, es una vasculopatía más que una vasculitis⁴.

Los signos de vasculopatía retinal son diversos, la mayoría de las veces los pacientes son asintomáticos sin embargo presentan alteraciones anatómicas pesquisadas en los exámenes. El examen de elección es la FA de la retina, donde se evidencian oclusiones de la arteria retinal, focos no perfundidos que evidencian daño retinal en el SS³. Se debe

realizar siempre, aunque el paciente no presente síntomas visuales³, sobre todo porque existen episodios recurrentes de oclusión de arteria retinal sintomáticos como asintomáticos⁷. No está claro el número de episodios ni la frecuencia. La frecuencia de estos episodios es variable, hay pacientes que experimentan 3-5 episodios al año, luego remiten por 5 años y luego vuelven a presentarlos⁷.

La hipoacusia se diagnostica con audiometría en la cual se evidencia una hipoacusia neurosensorial, siendo más común que sea bilateral que unilateral en casi todos los pacientes³. En la mayoría de los casos se afectan los tonos medios y graves³. Una vez realizado el diagnóstico se requiere seguimiento integrado por las distintas especialidades como lo son oftalmología, otorrinolaringología y neurología, dado que el daño puede llegar a ser irreversible.

La falta de estudios estandarizados ha imposibilitado la creación de guías clínicas que describan el manejo de los pacientes con SS. Los tratamientos que existen hoy en día se basan en recomendaciones obtenidas de la experiencia clínica de reportes de caso o serie de casos³⁻⁵. El tratamiento precoz, agresivo y sostenido del SS, sobre todo para la encefalopatía mejora el pronóstico de estos pacientes.

Los corticoides son la primera opción de tratamiento⁴, la literatura recomienda el uso de dosis altas con metilprednisolona seguida por corticoides orales como prednisona por lo menos 4 semanas^{3,6,7}. Al mismo tiempo debe iniciarse terapia inmunosupresora de mantención con ciclofosfamidas, aziatoprina o micofenolato entre otros^{3,6}. También se puede agregar inmunoglobulinas endovenosas (IGIV) en casos más severos⁶, su uso en altas dosis es útil durante la primera semana de un episodio activo, luego se recomienda mantener en dosis menores mensuales por 6 meses³. Se sugiere además usar ácido acetilsalicílico por el alto riesgo trombotico arteriolar⁷ en dosis de 100 mg al día. La mayoría de los pacientes responden favorablemente al tratamiento intensivo, se ha evidenciado regresión de los síntomas neurológicos en mayor medida. Sin embargo, la hipoacusia no presenta mejoría significativa. En estos casos se recomienda inyección intratimpánica de dexametasona en fase aguda de pérdida de audición. En pacientes con sordera severa se recomienda el uso de implantes cocleares^{7,8}.

El pronóstico depende del curso clínico, en general tiene buen pronóstico si se diagnostica

de forma precoz y se trata rápidamente, sobre todo los monocíclicos (autolimitados, presentan poca recurrencia)⁶. En general, si el diagnóstico es tardío, lleva a secuelas, 50% de los pacientes presenta secuelas cognitivas^{4,6}.

CONCLUSIÓN

El SS es una enfermedad autoinmune microangiopática poco frecuente caracterizada por la tríada clínica compuesta por encefalopatía, alteraciones visuales e hipoacusia. Es una entidad de difícil diagnóstico dado que la mayoría de los casos no se presenta con la tríada clínica clásica completa, confundiendo con otras patologías como: ACV, tumores del ángulo pontocerebeloso, migraña con

aura, EM, ADEM, vasculitis del SNC, patologías psiquiátricas, entre otras. Es por esto que es de suma importancia la sospecha diagnóstica, dado que el diagnóstico diferencial es amplio y el tratamiento precoz se asocia a mejor pronóstico. Ante la sospecha clínica se debe confirmar el diagnóstico con una RM, angiografía fluorescente de retina y audiometría. Por el momento, no existen guías que estandaricen el tratamiento que deben recibir estos pacientes, sólo existen recomendaciones basadas en experiencia clínica de reporte de casos. En la mayoría de los casos descritos se recomienda inicio de tratamiento con terapia corticoidal y eventual uso de terapia inmunosupresora de mantención. Cabe destacar la importancia del manejo multidisciplinario con los distintos especialistas y el seguimiento para evaluar la respuesta al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. PUSZCZEWICZ M, CZAPLICKA E. Susac syndrome – clinical insight and strategies of therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 1729-35.
2. ROPPER A, BROWN R. *Principles of Neurology*. 2005. Chapter 34. Page 733.
3. DÖRR J, KRAUTWALD S, WILDEMANN B, JARIUS S, RINGELSTEIN M, DUNING T, ET AL. Characteristics of Susac syndrome: a review of all reported cases. *Nat Rev Neurol* 2013; 9: 307-16. doi: 10.1038/nrneurol.2013.82.
4. GARCÍA-CARRASCO M, MENDOZA-PINTO C, CERVERA R. Autoimmunity Reviews Diagnosis and classification of Susac syndrome. 2014; 13: 347-50.
5. VISHNEVSKIA-DAI V, CHAPMAN J, SHEINFELD R, SHARON T, HUNA-BARON R, MANOR RS, ET AL. Susac syndrome: clinical characteristics, clinical classification, and long-term prognosis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e5223.
6. YURTSEVER B, ÇABALAR M, KAYA H, TUGCU B, YAZICI ZM, YAYLA V. Case Report A Rare Cause of Hearing Loss: Susac Syndrome. *J Int Adv Otol* 2015; 11: 167-9.
7. KOUIJ SM VAN DER, BUCHEM MA VAN, OVERBEEK OM, DIJKMAN G, HUIZINGA TW. Susac syndrome : a report of four cases and a review of the literature. *Neth J Med* 2015; 73: 10-6.
8. NAZARI F, AZIMI A, ABDI S. What is Susac syndrome ? - A brief review of articles. *Iran J Neurol* 2014; 13: 209-14.
9. GERTNER E, ROSENBLUM MH. Susac syndrome with prominent dermatological findings and a prompt response to intravenous immunoglobulin, steroids, and rituximab : a case report. *J Med Case Rep* 2016; 10: 137. doi: 10.1186/s13256-016-0917-4.
10. SUSAC J, MURTAGH F, EGAN R, BERGER J, BAKSI R, LINCOFF N. MRI findings in Susac's syndrome. *Neurology* 2003; 61: 1783-7.
11. BUZZARD K, REDDEL S, YIANNIKAS C, RIMINTON S, BARNETT M, HARDY T. Distinguishing Susac's syndrome from multiple sclerosis. *Neurology* 2015; 262: 1613-21.
12. GARG N, REDDEL SW, MILLER DH, CHATAWAY J, RIMINTON DS, BARNETT Y, MASTERS L, BARNETT MH HT. The corpus callosum in the diagnosis of multiple sclerosis and other CNS demyelinating and inflammatory diseases. *Neurology* 2015; 86: 1374-82.
13. DO TH, FISCH C EF. Susac syndrome: report of four cases and review of the literature. *Neuroradiology* 2004; 25: 382-8.