

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

Síndrome de Susac

Revisión bibliográfica

Área Oeste de Valladolid



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Trabajo de Fin de Grado

Grado en Medicina

Rodrigo Pablo-Torres López-Brea

Tutora: Dra. María José Garea García-Malvar

Con el beneplácito del Dr. Miguel Ángel Tola Arribas

Junio 2019

ÍNDICE

1. RESUMEN/ABSTRACT	2
2. INTRODUCCIÓN/JUSTIFICACIÓN	2
3. MATERIAL Y MÉTODOS	3
4. DISCUSIÓN	3
4.1. HISTORIA	3
4.2. EPIDEMIOLOGÍA	4
4.3. ETIOPATOGENIA	4
4.4. CLÍNICA	4
4.5. DIAGNÓSTICO	5
4.6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	10
4.7. TRATAMIENTO	12
4.8. PRONÓSTICO	12
5. CASO CLÍNICO	13
6. CONCLUSIONES	16
7. AGRADECIMIENTOS	16
8. BIBLIOGRAFÍA	17

Abreviaturas:

SS	Síndrome de Susac	EAD	Encefalomiелitis aguda diseminada
BRAO	Branch retinal artery occlusion	EM	Esclerosis múltiple
GP	Gass plaques	OCT	Tomografía de coherencia óptica
AWH	Arteriolar wall hyperfluorescence	OCTA	Angiografía retiniana mediante OCT
AGF	Angiografía con fluoresceína	BMC	Biomicroscopia

1. RESUMEN/ABSTRACT

El síndrome de Susac constituye una entidad clínica caracterizada por una tríada que se compone de encefalopatía, oclusiones de la arteria retiniana y pérdida de audición. La presentación inicial de la tríada clínica es infrecuente, convirtiendo el diagnóstico por tanto en un reto. Aunque es una enfermedad rara forma parte del diagnóstico diferencial de numerosas entidades, y el diagnóstico precoz y la instauración de un tratamiento temprano permite evitar secuelas y desenlaces fatales. Por ello ante una encefalopatía no explicada deberíamos pensar en ella y descartarla.

Para la realización de este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica con el fin de describir los aspectos más relevantes del síndrome de Susac. A pesar de que, el conocimiento actual se basa en casos clínicos, series de casos y revisiones bibliográficas, la falta de datos sistemáticos dificulta la generación de evidencia científica que permita un diagnóstico preciso temprano y una pauta de tratamiento adecuada.

2. INTRODUCCIÓN/JUSTIFICACIÓN

El síndrome de Susac es una enfermedad rara originada por una microangiopatía autoinmune que condiciona oclusiones en las arteriolas precapilares del encéfalo, retina y oído interno. La afectación de estas tres entidades puede ser explicada por similitud entre la barrera hematoencefálica y la barrera endotelial de la retina y la cóclea.[1]

Es más frecuente en mujeres, debutando generalmente en la tercera década de la vida. La tríada clínica es infrecuente que aparezca de forma inicial, comenzando en gran parte de los casos con afectación del SNC. Puede ser infradiagnosticada, por analogías con otras entidades comunes, que causen a su vez encefalopatía como la Esclerosis múltiple y la Encefalomiелitis aguda diseminada. Por el contrario, el diagnóstico se ve muy facilitado y es posible confirmarlo ante la presencia de la tríada clínica o de la tríada en pruebas de neuroimagen.

En cuanto al tratamiento no hay unas pautas establecidas ante la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados que permitan evidenciar las líneas de tratamiento más adecuadas. Debido al supuesto origen autoinmune, con el tratamiento se busca generar cierto grado de inmunosupresión, y el tratamiento de entrada actualmente consiste en el empleo de corticoides o inmunoglobulinas intravenosas. En casos severos se emplean pautas con

azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, micofenolato, metrotexato, rituximab e infliximab.

El propósito de dicho trabajo es unificar y resumir las últimas recomendaciones principalmente en cuanto a diagnóstico y manejo, y poder proporcionar una base actualizada que permita la comprensión de dicha enfermedad.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para llevar a cabo este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica minuciosa y extensa en los principales motores de búsqueda: PubMed, UptoDate, Google Académico, NCBI y Scielo, principalmente bajo el término “Susac’s syndrome”. Seleccionando artículos que abordan el síndrome de Susac de forma general o revisiones de aspectos más específicos del mismo, para después estudiar de forma más exhaustiva aquellos que aporten mayor evidencia. El trabajo se completa con un caso clínico real, que permite ejemplificar el síndrome. Finalmente, se confeccionó la bibliografía mediante la herramienta Zotero.

Se presentó al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del área oeste de salud de Valladolid, recibiendo la aprobación para la realización del trabajo.

4. DISCUSIÓN

El síndrome de Susac se caracteriza por la triada clínica de encefalopatía, disminución de agudeza visual y pérdida auditiva neurosensorial, ocasionada por una microangiopatía que afecta a las arteriolas precapilares del cerebro, retina y oído interno. [2]

4.1. Historia

Los primeros casos de pacientes fueron descritos en 1973, pero es en 1979 cuando la entidad toma como nombre el epónimo de Susac al presentar dos casos de pacientes con afectación cerebral y retiniana.[3] Previamente había sido referida como ‘pequeños infartos en tejido coclear, retiniano y encefálico’ (SICRET, ‘small infarctions of cochlear, retinal and encephalic tissue’) y como ‘microangiopatía con retinopatía, encefalopatía y sordera’ (RED-M, ‘microangiopathy with retinopathy, encephalopathy and deafness’).

4.2. Epidemiología

Los datos epidemiológicos son pobres, generalmente basados en antecedentes demográficos anecdóticos y no sistemáticos. En cuanto a la localización geográfica se han descrito mayor número de casos en la raza blanca, sobre todo en Europa y América del Norte. La incidencia es mayor en mujeres, con una ratio hombre:mujer 1:3,5. La edad media de comienzo de la enfermedad es 31,6 años, iniciándose la mayoría en un rango de edad entre los 21 y los 35 años.[4] El curso activo de la enfermedad presenta una media de 21 meses. Comenzando en gran parte de los casos el inicio de los síntomas entre abril y septiembre.[5]

Los datos numéricos tanto epidemiológicos, como de clínica y diagnóstico pertenecen a una serie de 304 casos, cuyo propósito principal era recopilar los datos de todos los casos de SS publicados hasta entonces y presentar una visión general de demografía, características clínicas y resultados diagnósticos.[4]

4.3. Etiopatogenia

La etiopatogenia de la enfermedad no está totalmente aclarada, la sospecha principal actual indica que se trata de una enfermedad autoinmune con afectación del endotelio vascular, lo que provoca su oclusión y con ello la característica triada clínica debida los microinfartos que se originan. Además, los hallazgos en anatomía patológica demuestran afectación endotelial con proliferación celular e infiltrado inflamatorio periarteriolar inespecífico, y junto con la ausencia de necrosis apoya la etiología microangiopática sobre la vasculitis. El posible papel de los anticuerpos anticélulas endoteliales es inespecífico, y también aparecen en otras afecciones inmunitarias como la dermatomiositis y el síndrome de Sjogren. Por el contrario, parece poco probable que una infección pueda desencadenar el cuadro, debido a que tan solo en unos pocos casos se evidenció una infección previa.[1]

4.4. Clínica

Susac describió tres formas de evolución clínica,[6] la forma más frecuente es la enfermedad con curso monocíclico caracterizado por un periodo de enfermedad con una duración de entre uno y dos años sin recurrencias posteriores, y una edad media de 31,3 años al comienzo. La forma policíclica presenta remisiones con una duración mayor de dos años entre brotes, su edad media de aparición son 27,2 años. Y finalmente la forma crónica continua caracterizada por una duración mayor de dos años sin remisión, siendo la forma de presentación menos frecuente. Su importancia diagnóstica es desconocida precisando estudios prospectivos que determinen su utilidad. En cuanto

a las formas monocíclica y policíclica, la primera de ellas es la más frecuente y la forma más habitual de presentación en varones, en cambio, en mujeres no se han observado diferencias significativas en la incidencia de ambas.[4]

Por otro lado, algunos autores defienden que el curso puede no ser autolimitado, ya que de forma tardía podría aparecer de forma aislada una afectación retiniana asintomática.[5]

El debut clínico de la enfermedad con la tríada completa es infrecuente, objetivándose solo en el 13% de los casos, y apareciendo con más frecuencia en la forma monocíclica.[7] Es necesaria una evolución media de 21 semanas para el desarrollo completo de la tríada clínica. Dos tercios de los pacientes comienzan con afectación del Sistema Nervioso Central, cerca del 80% de los pacientes debutan con cefalea de características migrañosas, también pueden aparecer cambios de comportamiento, pérdida de memoria, disminución de la atención y concentración entre otros, en algunos casos se ha observado incontinencia urinaria y convulsiones.

A continuación suelen aparecer los síntomas auditivos, caracterizados por disminución auditiva neurosensorial sobre todo de bajas y medias frecuencias, que se puede acompañar de vértigo periférico, nistagmo y tinnitus.

Las manifestaciones visuales debidas a las oclusiones arteriales retinianas en función de la localización conducen a una disminución de agudeza visual bilateral. También puede aparecer fotopsias y escotomas.

Asimismo se han descrito manifestaciones atípicas tales como mialgias, artralgiyas y manifestaciones dermatológicas como livedo reticularis.

4.5. Diagnóstico

Con facilidad el síndrome de Susac puede ser infradiagnosticado si se espera a la aparición completa de la triada clínica para establecer el diagnóstico. Es recomendable ante la sospecha del mismo la investigación de otras posibles manifestaciones. Se considera determinante la realización de una exploración neurológica, una RM cerebral, una angiografía retiniana con fluoresceína y una audiometría y pruebas funcionales vestibulares ante la sospecha, ya que permiten evidenciar la presencia de patología antes de que sea clínicamente evidente. Está demostrado que gran parte de los pacientes presentan hallazgos subclínicos antes de hacerse manifiestos.

La RM constituye una herramienta clave en el diagnóstico, al considerarse diagnóstico la presencia de la triada de neuroimagen formada por lesiones en la sustancia blanca,

lesiones en la sustancia gris y realce leptomeníngeo.[8] En casos leves pueden aparecer lesiones únicamente en la sustancia blanca, en cambio, en casos de afectación severa es típica la aparición completa de la tríada. Además, el realce leptomeníngeo posiblemente sea un indicador de afectación grave.[9]

Se ha evidenciado en la mayoría de los casos lesiones en la sustancia blanca, aunque su especificidad es baja. La aparición de lesiones centrales en el cuerpo caloso es considerado un signo patognomónico y se evidencia en un 78% de los casos, probablemente en un mayor porcentaje aunque no hay estudios disponibles que lo avalen, pudiéndose haber desarrollado más tardíamente que el periodo investigado. La evidencia actual indica replantear el diagnóstico de SS ante la ausencia de lesiones en el cuerpo caloso, aunque no sea su aparición un criterio diagnóstico indispensable. Existen otras áreas de afectación aunque con menor incidencia, zonas periventriculares en el 66% de los casos, el 28% presentan afectación de los ganglios basales y en un 25% se ve implicado el cerebelo. Las lesiones en la sustancia blanca en T1 aparecen hipointensas, mientras que en T2 y FLAIR se muestran hiperintensas.[9]

La angiografía con fluoresceína tiene gran importancia, estando indicada aunque los pacientes no refieran manifestaciones oculares.[10] Permite evidenciar en un 99% de los pacientes oclusiones de la arteria retiniana. Otro hallazgo de gran importancia es la hiperfluorescencia de la pared arteriolar que puede ser distinguido de los BRAO. La prevalencia de este signo no se conoce, pero se considera una característica patognomónica del SS. Puede aparecer alejado de la arteria ocluida, y cuando se presenta en arterias con aspecto normal puede indicar mayor extensión de la enfermedad, incluso a vasos sin afectación evidente. Dichas regiones con hiperfluorescencia pueden ser indicativas de lesión preoclusiva sugiriendo enfermedad activa, y suelen ser asintomáticas.

La presencia en la AGF de hiperfluorescencia de la pared arteriolar y lesiones centrales en el cuerpo caloso en RMN permiten establecer el diagnóstico, a pesar de la ausencia de la tríada clínica o de la tríada de la resonancia magnética. [9]

Las placas de Gass constituyen un signo que apoya fuertemente el diagnóstico. Originadas por depósitos ateromatosos, constituyen una reacción autoinmune local en las paredes de las arterias retinianas, generalmente redondeadas y de color amarillo, su localización típica es en los segmentos medios de las arteriolas. Se pueden observar mediante oftalmoscopia durante la fase activa de la enfermedad, pudiendo llegar a desaparecer.[11] Infrecuentemente se localizan en lugares con oclusiones arteriulares retinianas agudas.

Otro aspecto a tener en cuenta sobre los dos hallazgos característicos en el fondo de ojo GP y AWH es su implicación en la etiopatogenia de la enfermedad, indicando el endotelio como posible foco de la reacción autoinmune.

La OCT es de gran utilidad en estadios avanzados cuando la AGF no permita demostrar más hallazgos. La angiografía retiniana mediante tomografía de coherencia óptica ha sido empleada en el estudio de pocos pacientes, y permite observar la red vascular y evaluarla con mayor precisión que la AGF. Se observa afectación de los plexos vasculares retinianos, generalmente la coroides que es la encargada de la vascularización de la capa de fotorreceptores no se ve afectada.[12] Los cambios suelen involucrar a la mácula temporal respetando la fovea, hecho que concuerda con la disminución visual leve característica de los pacientes con SS. Como inconveniente la OCTA solo permite el estudio del polo posterior precisando la AGF para el estudio de la retina periférica, y no permite demostrar actividad ya que no evidencia la fuga de contraste ni el realce de los vasos. Si bien la correlación de las lesiones con la microperimetría y el campo visual parece mayor mediante la OCTA, es preciso series de casos con mayor número de pacientes que permitan concluir que OCTA realmente aporta una mayor correlación anatómica-funcional.

Del mismo modo, la audiometría informa de disminución auditiva neurosensorial en la mayoría de los pacientes, generalmente bilateral y con afectación de frecuencias bajas. Por ello, se debería realizar de forma precoz ante la sospecha, ya que ayudan en la evaluación sobre los posibles cambios evolutivos en el seguimiento del paciente y pueden evitar la realización de pruebas que impliquen complicaciones graves.[4]

Tríada clínica	Tríada RMN
Encefalopatía	Lesiones en sustancia blanca
Disminución de audición	Lesiones en sustancia gris
Oclusiones en la arteria retiniana	Realce meníngeo

Imágenes diagnósticas aisladas
Lesiones centrales en cuerpo caloso en RMN
Hiperfluorescencia de la pared arteriolar en angiografía, alejada de oclusiones en la arteria retiniana

Tabla: hallazgos clínicos y paraclínicos diagnósticos de SS.[9]

Generalmente se suelen realizar pruebas complementarias adicionales, aunque no está demostrado que la información que puedan aportar sea relevante.

Entre ellas las pruebas analíticas, que si bien para el diagnóstico pueden ser prescindibles tienen importancia en el diagnóstico diferencial. En un 7% de los pacientes se encuentran anticuerpos antinucleares positivos, cifra con la que se presenta en la población normal lo que los hace no relevantes en el diagnóstico. Al igual ocurre con la alteración del factor VIII de la coagulación, evidenciado en un porcentaje muy bajo de casos. Los anticuerpos anticélulas endoteliales protagonizan varios estudios debido a que puedan estar implicados en la fisiopatología de la enfermedad, pero únicamente se encuentran en un 25% de los pacientes con títulos >1:100 por lo que su papel no se ha podido demostrar hasta el momento.[13]

Hasta en un 84% de los casos se ha observado elevación de las proteínas en el líquido cefalorraquídeo, con una media de 1,62g/l y más comúnmente en las formas monocíclicas; en el 45% leve pleocitosis linfocítica con un recuento medio de 12 cel/ml; y una síntesis de bandas oligoclonales y de IgG intratecal muy poco frecuente.[4]. Estos hallazgos son más frecuentes en los pacientes con afectación del Sistema Nervioso Central, pero estos datos pueden estar sesgados por mayor tasa de estudios del LCR en pacientes con clínica de encefalopatía.

El EEG constituye una prueba con baja especificidad, pero permite sospechar la presencia de encefalopatía. En un 57% se ha observado un enlentecimiento difuso.

La biopsia cerebral resulta patológica en la mayoría de los casos, siendo los hallazgos más frecuentes alteraciones microangiopáticas y glióticas, sin evidencia de desmielinización. Características anatomopatológicas similares en músculo y piel pueden indicar que la enfermedad curse de un modo más difuso al conocido por el momento. Los hallazgos en biopsia son inespecíficos y de mayor utilidad para el diagnóstico diferencial con otras entidades, por lo que se trata de una técnica invasiva evitable.

La respuesta terapéutica tampoco se ha podido establecer como apoyo del diagnóstico debido a su baja especificidad, ya que el tratamiento se pauta de forma empírica basado en la supuesta etiología autoinmune. Además, otras enfermedades que constituyen parte del diagnóstico diferencial mejorarían con tratamiento inmunológico.

Varios estudios han propuesto unos criterios diagnósticos con el fin de facilitar y generalizar el diagnóstico, permitiendo así un diagnóstico y una instauración del tratamiento temprana.

Los miembros del European Susac Consortium (EuSaC) proponen los siguientes criterios, y en función de los mismos es posible distinguir:

- SS definitivo: pacientes con afectación de los tres órganos implicados clínicamente y/o paraclínicamente, es decir, presentan la tríada clínica.
- SS probable: presentan afectación de dos de los tres órganos implicados clínica y/o paraclínicamente.
- SS posible: pacientes que no presentan al menos afectados dos de los tres principales órganos que conforman la triada. Es preciso un control exhaustivo debido a una posible evolución diagnóstica. [14]

Por tanto para establecer el diagnóstico como definitivo se deben cumplir los siguientes tres criterios, cada uno de ellos se divide en un criterio clínico y otro paraclínico.

- Atendiendo a la clínica neurológica es preciso que el paciente presente deterioro cognitivo, alteración del nivel de conciencia o del comportamiento. También puede considerarse nuevos síntomas neurológicos focales y/o dolores de cabeza de aparición reciente; pero el dolor de cabeza solo debe tenerse en cuenta para el diagnóstico si presenta características migrañosas u opresivas y no debe preceder a otras manifestaciones en más de seis meses. En cuanto a las características en RMN en secuencia T2 o FLAIR: lesiones redondeadas hiperintensas y multifocales, al menos una en el centro del cuerpo caloso es necesaria, denominadas en “bola de nieve”. Al igual pueden presentarse con otras formas: triangulares, rectangulares o lineales, estas últimas denominadas “spokes” (radios) e “icicles” (carámbanos). En las secuencias en T1 las lesiones observadas no son diagnósticas por sí mismas aunque pueden apoyar el diagnóstico, tales como lesiones hipointensas en la sustancia gris y realce leptomeníngeo con gadolinio.

Para determinar que cumple con el criterio de afectación cerebral es necesario al menos uno de los criterios clínicos junto con los hallazgos característicos en la RM.

- Las características visuales necesarias son al menos un BRAO agudo, hiperfluorescencia de la pared arterial cercana a la obstrucción en AGF, en OCT afectación de las capas internas de la retina (capa de fibras nerviosas retiniana hasta la capa plexiforme externa) o isquemia de la rama retiniana en el fondo de ojo. Los escotomas o disminución de la agudeza visual pueden apoyar el diagnóstico pero no forman parte del criterio diagnóstico, ya que los BRAOs pueden ser asintomáticos.

Se cumple este criterio al observar en AGF BRAO o AWH, o en fondo de ojo isquemia de rama retiniana o en OCT la afectación típica.

- El criterio de afectación vestibulococlear se define por aparición de tinnitus, disminución auditiva o vértigo periférico. Siendo necesario un audiograma tonal para frecuencias bajas o medias que lo verifique; o el empleo de potenciales evocados miogénicos vestibulares, nistagmografía o estimulación vestibular calórica para evaluar el vértigo periférico.

Dicho criterio se cumple al presentar un criterio clínico junto con la comprobación mediante pruebas de la disminución auditiva o del vértigo vestibular.

A la vez esta clasificación nos permite elegir si iniciar una terapia agresiva o simplemente vigilancia. Siendo recomendable tratar a los pacientes que cumplan criterios de SS definitivo o probable.[15]

4.6. Diagnóstico diferencial

El principal diagnóstico diferencial lo constituye la Esclerosis Múltiple, además el diagnóstico equivocado y el tratamiento para la EM puede conllevar a una exacerbación del SS.[5]

En algunos casos de SS se ha documentado desaparición de las lesiones en la RM, a diferencia de lo que ocurre en la EM en la que no llegan a desaparecer, característica que podría ayudar en la distinción de dichas entidades. Del mismo modo, la atrofia del cuerpo caloso puede ser mayor en los casos con SS aunque los datos son escasos, y las lesiones del cuerpo caloso en RM se localizan en la parte central, mientras que en la EM suelen ser basales.

La presencia de bandas oligoclonales es un signo característico en la EM, lo que constituye un dato importante en el diagnóstico diferencial, aunque su presencia no excluya el SS.

La afectación de la sustancia gris también colabora en el diagnóstico diferencial, siendo más características las lesiones de la sustancia blanca en la EM, con un mayor tamaño y perpendiculares a los ventrículos cerebrales.

Las placas de Gass se consideran un signo característico, pero no son patognomónicas pudiéndose encontrar en otras entidades como la Enfermedad de Eales y en linfomas.

Ante la sospecha de vasculitis puede estar indicado la realización de una angiografía cerebral. En los pacientes con SS a los que se les ha realizado los resultados han sido normales, aunque puede ser debido a que la afectación recae en la microvasculatura lo

que dificulta su estudio. Además, la hiperfluorescencia de la pared arteriolar constituye un marcador de actividad que no se evidenció en otras vasculitis.

La causa más frecuente de oclusión arterial retiniana es embólica, por lo que la hiperfluorescencia de la pared arterial nos ayuda a diferenciar el SS, ya que en los embolismos no es un signo común. Al igual que la afectación bilateral, las recaídas o la aparición en gente joven.

En la tabla se recopilan otras entidades que en función de la clínica es conveniente descartar:

Enfermedades demielinizantes del SNC	Esclerosis Múltiple, Enfermedad de Devic, Encefalomiелitis aguda diseminada
Enfermedad cerebrovascular	Ictus, Accidente isquémico transitorio, Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL)
Vasculitis, enfermedad del tejido conectivo y otras enfermedades autoinmunes	Vasculitis primaria del SNC, Poliarteritis nodosa, Encefalitis límbica, Granulomatosis con poliangeítis, Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, LES, Sarcoidosis, Síndrome de Sjögren, Enfermedad de Behçet, Síndrome antifosfolípido, Síndrome de Cogan, Enfermedad de Eales, Enfermedad autoinmune del oído interno
Enfermedades infecciosas del SNC	Enfermedad de Lyme, Sífilis, Tuberculosis, Encefalitis vírica
Malignas	Linfoma primario del SNC, Metástasis, Síndrome paraneoplásico
Otras	Migraña, Síndrome MELAS, Enfermedad de Menière, Trastornos psicóticos, Oclusión de la arteria retiniana aislada

Tabla: diagnóstico diferencial SS.[4]

4.7. Tratamiento

La limitación principal que presenta el tratamiento es que la respuesta terapéutica es difícil de valorar de forma retrospectiva, por lo tanto es necesario la realización de estudios clínicos aleatorizados que permita establecer planes y protocolos en cuanto al manejo y tratamiento. Las estrategias terapéuticas se emplean de forma empírica debido a que la fisiopatología de la enfermedad no está aclarada otorgándosele un carácter microangiopático autoinmune. Los casos y series de casos publicados muestran una respuesta adecuada al tratamiento inmunosupresor, por ello, en la fase aguda el tratamiento de inicio consiste en corticoides a altas dosis, debiendo continuar con un tratamiento de mantenimiento aproximadamente 2,5 años con una pauta descendente gradual, ya que pueden aparecer recaídas al disminuir la dosis de corticoide. Se ha observado mejoría en la clínica encefalopática con el empleo de corticoides, pero la disminución de audición no mejora y no previenen nuevos BRAOs.

En caso de no mejorar con corticoides puede emplearse las inmunoglobulinas intravenosas y la plasmaféresis; otras posibles líneas de tratamiento serían pautas con rituximab, etanercept, ciclosporina A, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato mofetilo, metotrexato e infliximab. Asimismo, se han descrito algunos casos de mejoría sin tratamiento.

Generalmente el tratamiento se acompaña con antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, con eficacia sobre todo en las manifestaciones visuales; y nimodipino. En paciente con disminución auditiva grave puede ser necesario los implantes cocleares.

Se recomienda un tratamiento individualizado en función de la gravedad inicial, clasificándola como extremadamente severa, severa, moderada o leve en función de la presentación clínica, así como por su duración. Del mismo modo, el tratamiento también debería ajustarse en función del componente de la triada más afectado.[16] Asimismo la cooperación entre los distintos especialistas permitiría un manejo más adecuado.[17]

4.8. Pronóstico

El pronóstico a largo plazo así como la afectación durante el embarazo no está claramente establecido.[5]

En cuanto a la afectación neurológica, en un tercio de los casos se ha observado remisión, y gran parte de los mismos presentaron secuelas leves. La evaluación mediante RMN no sigue un curso paralelo a la evolución clínica, ya que en algunos

casos sin cambios en la RMN se observó mejoría y en otros recaídas. Además, no está demostrada la asociación entre la extensión de las lesiones y la gravedad.

La afectación auditiva por lo general no suele recuperarse de forma total, permaneciendo en cierto grado una discapacidad permanente. De forma contraria el vértigo y los zumbidos sí que suelen desaparecer.

La mayoría de los pacientes presentan alteraciones del campo visual, aunque la disminución agudeza visual no suele ser severa. Durante el progreso de la enfermedad suelen presentar múltiples BRAOs siendo la mayoría asintomáticas, y de forma diferida una vez resuelta la enfermedad pueden aparecer nuevas regiones con hiperfluorescencia de la pared arterial, normalmente asintomáticos y con resolución espontánea sin constituir una recaída, pero recomendándose un seguimiento cercano. En un tercio de los pacientes se objetivó normalización en la AGF. La retina por tanto se ve afectada con frecuencia en las recaídas pero sin secuelas incapacitantes.

Durante el embarazo el progreso del SS puede verse alterado como se ha reflejado en casos aislados, pudiendo aparecer en el postparto recaídas con clínica del SNC.

5. CASO CLÍNICO

Debido a la baja prevalencia del SS, es una enfermedad que cuenta con pocos casos a nivel mundial. Con el fin de completar y ejemplificar de forma práctica dicho Síndrome, se expone a continuación el caso de una paciente que presenta las características manifestaciones auditivas y las alteraciones típicas en las pruebas diagnósticas oftalmológicas. Por el contrario, pese a la alta frecuencia de afectación del cuerpo calloso, la paciente presenta lesiones de morfología compatible pero en localizaciones infrecuentes.

Paciente mujer de 35 años que ingresa en el Servicio de Neurología por clínica de cefalea, acúfenos e hipoacusia de instauración aguda. En cuanto a sus antecedentes personales, varios años antes, la paciente presentó un episodio de embolismo retiniano con origen no filiado, con escotomas residuales. No refiere haber presentado nuevos episodios posteriormente. Asimismo la paciente presenta cefaleas de características migrañosas, generalmente precedidas de fosfenos junto con parestesias periorales y de la mano derecha, de minutos de duración con una frecuencia bimensual de años de evolución. No lleva a cabo ningún tratamiento habitual. Entre sus antecedentes

familiares, destaca un primo con trombosis retiniana bilateral con diagnóstico de trombofilia.

La paciente refiere que diez días antes de su ingreso, comenzó con cefalea hemicraneal derecha, intensa y pulsátil, precedida de fosfenos en la periferia del campo visual, sin vómitos, con fotofobia y sonofobia. Además, se asoció acúfeno continuo bilateral de predominio izquierdo con interferencia en la audición, valorado por ORL con diagnóstico de hipoacusia neurosensorial bilateral aguda de predominio izquierdo. La cefalea, que respondió parcialmente con AINEs, con recidivas, fue considerada de características similares a las previas, pero de mayor duración.

Exploración neurológica y general normales, excepto campimetría con escotomas bilaterales residuales irregulares.

Exploraciones complementarias:

- Analítica: hemograma, bioquímica, vitamina B12, folatos, hormonas tiroideas, homocisteína, ECA normales, Ac antiTPO negativos.
- Inmunología: anticuerpos ANAS, ACAS, ANCAS, anti SSa, anti SSb negativos, C3, C4 normal, crioglobulinas negativas.
- Serologías: lúes, borrelia, brucella, HIV, hepatitis B y C negativas, CMV y Mycoplasma IgG positiva, EB negativo, HS-HZ IgG positivo.
- Estudio trombofilias: negativo.
- Sistemático de orina: Nitritos ++, sedimento con 1-5 leucocitos/campo y bacteriuria abundante.
- Estudio de LCR: glucosa 62mg/dl, proteínas 11 mg/dl, lactato 1,5 mmol/L, hematíes 4, leucocitos 7, determinación de síntesis intratecal de IgG 9,5, índice IgG/albúmina LCR/suero 0,59, BOC negativas.
- ECG: ritmo sinusal.
- Radiografía de tórax: normal.
- TC cerebral urgente: normal.
- RMN cerebral: en sustancia blanca se observa múltiples imágenes redondeadas, subcentimétricas e hiperintensas en las secuencias TR largo. Localizadas tanto a nivel supra como infratentorial, subcorticales y bilaterales. No ocasionan edema ni efecto masa, no muestran captación tras administración de CIV, ni restricción de la señal en las secuencias de difusión. Se observa también algunas en región de los ganglios basales, talámicas bilaterales y pedúnculo cerebeloso derecho. Hallazgos que dada la sospecha clínica y en el contexto de la paciente pudieran estar en relación con lesiones de pequeño vaso.

- Angio-RMN de troncos supraaórticos y circulación intracraneal: en el estudio de los troncos supraaórticos se objetivan estenosis multisegmentarias en el recorrido de la arteria vertebral izquierda, visualizando a nivel distal una agrupación de estructuras vasculares irregulares que pueden estar en relación con estenosis junto con circulación colateral, en su origen también se observan estructuras vasculares que sugieren circulación colateral.
- Arteriografía de TSA e intracerebral: no se evidencian signos de disección, estenosis ni de shunt arterio-venoso. Hipoplasia del segmento V4 de la arteria vertebral izquierda como variante anatómica de la normalidad.
- Valoración por ORL: acúfeno e hipoacusia neurosensorial izquierda en 4000 hz de 65 dbs.
- Valoración por Oftalmología: Angiofluoresceingrafía: infiltrado perivascular arterial y zonas de isquemia en ambos ojos con stops vasculares, compatible con SS. En campimetría se objetiva cuadrantanopsia nasal inferior en OD y defecto en OI no significativo.

Evolución del cuadro clínico: la cefalea se trató con analgésicos y se inició tratamiento profiláctico inicialmente con respuesta parcial, persistiendo el acúfeno y la hipoacusia.

Se diagnostica a la paciente de SS con afectación visual y auditiva. Se pauta tratamiento con prednisona en pauta descendente y AAS hasta revisión.

Seguimiento: la paciente acude a revisión refiriendo sensación de mareo e inestabilidad de tres meses de evolución, tras un episodio compatible con vértigo, sin cambios en los acúfenos ni en la pérdida auditiva. En la RM cerebral de control no se observan cambios respecto a estudio previo.

Se solicita además una revisión por parte de ORL con videonistagmografía normal, y por parte de Oftalmología, en la que no se objetivan cambios en la AV (OD 1 y OI 1), BMC normal, FO normal con palidez papilar sin signos de vasculitis, CV OD cuadrantanopsia inferior, OI defectos en hemicampo superior, OCT espesor de capas de fibras disminuido en ambos ojos 66/71.

La paciente permanece actualmente sin tratamiento y no se objetiva ningún hallazgo de enfermedad activa.

6. CONCLUSIONES

- El SS supone un reto diagnóstico debiéndose diferenciar sobre todo de la EM, tanto por su naturaleza autoinmune como por la presencia de características clínicas y en pruebas de imagen similares.
- Ante una encefalopatía no explicada se debería incluir como una causa posible y ser descartado.
- Se considera determinante la realización de una exploración neurológica, una RM cerebral, una angiografía con fluoresceína retiniana, una audiometría y pruebas funcionales vestibulares ante la sospecha del mismo.
- La triada clínica característica es inusual, por ello, existen criterios diagnósticos para una identificación temprana que permita la instauración precoz del tratamiento.
- Los casos publicados de SS, por tratarse de una enfermedad rara, son aquellos que presentan complicaciones graves o características peculiares y en la mayoría de ellos el seguimiento es breve, lo cual dificulta la obtención de conclusiones en cuanto al curso clínico.
- La ausencia ensayos clínicos dificulta el poder establecer planes y protocolos en cuanto al manejo y tratamiento.
- Es recomendable un abordaje común por los distintos especialistas implicados.

7. AGRADECIMIENTOS

Agradezco toda su dedicación a la Dra. María José Garea García-Malvar, tutora de este trabajo de fin de grado y LE en neurología del Hospital Río Hortega de Valladolid, quien me ha guiado para la realización del mismo en todo momento.

8. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Nazari F, Azimi A, Abdi S. What is Susac syndrome? - A brief review of articles. *Iran J Neurol* 2014;13:209–14.
- [2] 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. doi:10.1212/wnl.44.4.591.
- [3] Susac JO, Hardman JM, Selhorst JB. Microangiopathy of the brain and retina. *Neurology* 1979;29:313–6. doi:10.1212/wnl.29.3.313.
- [4] 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.
- [5] Aubart-cohen F, Klein I, Alexandra J, Bodaghi B, Doan S, Fardeau C, et al. Long-term Outcome in Susac Syndrome. *Medicine* 2007;86:93–102. doi:10.1097/MD.0b013e3180404c99.
- [6] Rennebohm RM, Susac JO. Treatment of Susac's syndrome. *J Neurol Sci* 2007;257:215–20. doi:10.1016/j.jns.2007.01.031.
- [7] Vodopivec I, Prasad S. Short Follow-up Bias Confounds Estimates of the “typical” Clinical Course of Susac Syndrome. *J Neuroophthalmol n.d.*;37:149–53. doi:10.1097/WNO.0000000000000472.
- [8] Susac JO, Murtagh FR, Egan RA, Berger JR, Bakshi R, Lincoff N, et al. MRI findings in Susac's syndrome. *Neurology* 2003;61:1783–7. doi:10.1212/01.wnl.0000103880.29693.48.
- [9] Egan R. Diagnostic Criteria and Treatment Algorithm for Susac Syndrome. *Journal of Neuro-Ophthalmology* 2019;39:60–7. doi:10.1097/WNO.0000000000000677.
- [10] Shields RA, Kleinman RA, Smith SJ, Sanislo SR, Nguyen QD. A fatal case of Susac syndrome: The importance of ophthalmic examination in confirming the diagnosis. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2018;12:18–20. doi:10.1016/j.ajoc.2018.07.004.
- [11] Egan RA, Hills WL, Susac JO. Gass plaques and fluorescein leakage in Susac Syndrome. *Journal of the Neurological Sciences* 2010;299:97–100. doi:10.1016/j.jns.2010.08.043.

- [12]Azevedo AGB, Lima LH, Müller L, Filho FR, Zett C, Maia A. Anatomical and functional correlation in Susac syndrome: multimodal imaging assessment. *Int J Retina Vitreous* 2017;3. doi:10.1186/s40942-017-0092-9.
- [13]Jarius S, Kleffner I, Dörr JM, Sastre-Garriga J, Illes Z, Eggenberger E, et al. Clinical, paraclinical and serological findings in Susac syndrome: an international multicenter study. *J Neuroinflammation* 2014;11:46. doi:10.1186/1742-2094-11-46.
- [14]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. doi:10.1097/MD.0000000000005223.
- [15]Kleffner I, Dörr J, Ringelstein M, Gross CC, Böckenfeld Y, Schwindt W, et al. Diagnostic criteria for Susac syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:1287–95. doi:10.1136/jnnp-2016-314295.
- [16]Rennebohm RM, Asdaghi N, Srivastava S, Gertner E. Guidelines for treatment of Susac syndrome – An update. *International Journal of Stroke* 2018;1747493017751737. doi:10.1177/1747493017751737.
- [17]van der Kooij SM, van Buchem MA, Overbeek OM, Dijkman G, Huizinga TWJ. Susac syndrome: a report of four cases and a review of the literature. *Neth J Med* 2015;73:10–6.