

Título propio:



Universidad
Francisco de Vitoria
UFV Madrid

[2.^a EDICIÓN]



T Í T U L O D E E X P E R T O
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
EN LAS **ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES**

Módulo 4

Vasculitis, enfermedades genéticas y tumores

Lección 13

Vasculopatías hereditarias: arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL), Fabry, Susac

Dra. Inés González Suárez

Unidad de Esclerosis Múltiple. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo



1. Introducción

Las enfermedades hereditarias de vaso pequeño constituyen un subgrupo del espectro de la enfermedad cerebral de pequeño vaso, conocida como causa de ictus isquémicos y hemorrágicos y demencia⁽¹⁾. Si bien es desconocida la incidencia del ictus secundario a trastornos monogénicos, se estima que puedan constituir en torno al 5% de todos los ictus⁽²⁾, aunque se cree que puede existir un infradiagnóstico. La presencia de antecedentes familiares de ictus o demencia en un paciente con enfermedad de pequeño vaso e ictus debe suscitar la sospecha de un trastorno genético. Una edad temprana de aparición o ausencia de factores de riesgo en pacientes ancianos con ictus apoya la sospecha⁽³⁾.

2. CADASIL

2.1. Epidemiología

La arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy* –CADASIL–) es una angiopatía hereditaria autosómica dominante (AD) causada por variantes patogénicas localizadas en el gen Notch3.

Aunque considerada una enfermedad rara, CADASIL es la vasculopatía monogénica más frecuente. Múltiples registros europeos pequeños y nacionales han estimado una prevalencia mínima de entre 2 y 4 por 100.000 habitantes⁽⁴⁾. Recientemente, se encontró que la frecuencia de variantes patogénicas que alteran la cisteína Notch3 es de 1:300 en la población general en todo el mundo (Genome Aggregation Database –gnomAD–), con la mayor frecuencia en personas de ascendencia asiática (1:100). Esto es aproximadamente 100 veces más alto que las estimaciones actuales de la prevalencia mínima de CADASIL, lo que sugiere que es mucho más prevalente de lo que se sospechaba anteriormente y que el espectro clínico de Notch3 debe ser considerablemente más amplio⁽⁴⁾.

2.2. Genética

La enfermedad está causada por variantes patogénicas que alteran la cisteína en el gen Notch3. La lesión vascular subyacente es una angiopatía amiloide-negativa, no aterosclerótica, específica, que afecta a arterias pequeñas (de 100 a 400 micrones de diámetro) y capilares, principalmente en el cerebro, pero también en otros órganos⁽⁵⁾.

Notch3, localizado en el cromosoma 19p13.1, consta de 33 exones que codifican un receptor transmembrana con un componente extracelular con 6 residuos de cisteína. Las variantes patogénicas en CADASIL se detectan en los exones 2-24. La mayoría de las alteraciones de secuencia en Notch3 son variantes de sentido erróneo (95%), que característicamente conducen a la pérdida o la ganancia de un residuo de cisteína en uno de los 34 dominios de repetición similar al factor de crecimiento epidérmico (EGFr) de la proteína homóloga de notch de locus neurógeno 3 (Notch3)⁽⁶⁾. Esto da como resultado un número impar de residuos de cisteína en el dominio EGFr, lo que probablemente modificará la estructura terciaria de la proteína.

2.3. Patogenia

En CADASIL, el dominio extracelular del receptor Notch3 se acumula dentro de los vasos sanguíneos. La acumulación tiene lugar en la membrana citoplasmática de las células del músculo liso vascular y los pericitos en las proximidades de los depósitos osmiófilos granulares (OMG) que caracterizan la enfermedad⁽⁷⁾. Notch3 recluta otras proteínas en los depósitos extracelulares, entre ellas la vitronectina y el inhibidor tisular de la metaloproteinasa-3 (TIMP3), que pueden ser relevantes para la patogenia de la enfermedad. La evidencia de ratones transgénicos sugiere que la acumulación de Notch3 en los pericitos cerebrales conduce a una reducción significativa en el número de pericitos, una pérdida progresiva del contacto del proceso astrocítico del extremo del pie con los capilares, interrupción de la barrera hematoencefálica y deterioro funcional de los microvasos⁽⁸⁾.

2.4. Clínica

El inicio de la enfermedad sintomática generalmente ocurre en la edad adulta. Sin embargo, se han detectado lesiones cerebrales en la resonancia magnética (RM) de algunos niños asintomáticos con antecedentes familiares de CADASIL.

Los pacientes con CADASIL suelen presentar una o más de las siguientes manifestaciones:

1. Migraña con aura (30-75%): cuando está presente, puede ser el primer síntoma. La edad de presentación es a los 30 años⁽⁴⁾. La mayoría de los pacientes presentan aura migrañosa que a veces puede confundirse con síntomas isquémicos transitorios, ya que el aura puede incluir déficits neurológicos focales. El 60% han experimentado un ataque de migraña atípico: aura prolongada, basilar o hemipléjica, confusión, fiebre o coma⁽⁴⁾.
2. Encefalopatía aguda reversible (10%): caracterizada por confusión, dolor de cabeza, pirexia, convulsiones y coma, que a veces conduce a la muerte. La migraña con aura (especialmente el aura confusional) se asocia con un mayor riesgo de encefalopatía aguda, lo que sugiere que pueden compartir mecanismos fisiopatológicos.
3. Episodios isquémicos (85%): es la presentación clínica más frecuente⁽⁴⁾, con una edad media de 47 años⁽⁹⁾. Se caracterizan clínicamente como un síndrome lacunar clásico, pero también se han observado otros síndromes lacunares (tronco

encefálico o hemisférico). Son a menudo recurrentes y provocan una discapacidad grave con alteración de la marcha, incontinencia urinaria y parálisis pseudobulbar. Ocasionalmente, se han informado ictus que afectan el territorio de una arteria grande; sin embargo, no está claro si se trata de observaciones coincidentes.

4. Deterioro cognitivo y demencia (60%): es la segunda manifestación más frecuente. El patrón de disfunción cognitiva se caracteriza inicialmente por déficits en la función ejecutiva (FE), fluidez verbal y memoria con beneficio de pistas. En la mayoría de los casos, el deterioro cognitivo es lentamente progresivo, con cierta preservación del reconocimiento y la memoria semántica, con un deterioro adicional escalonado. Amberla *et al.*⁽¹⁰⁾ observaron un deterioro de la memoria de trabajo y de la FE en individuos con variantes patogénicas de Notch3 en la fase previa al ictus e infirieron que el deterioro cognitivo puede comenzar de manera insidiosa antes del inicio de los episodios isquémicos sintomáticos.
5. Trastornos psiquiátricos (25-30%): las manifestaciones psiquiátricas varían desde cambios de personalidad hasta depresión severa. Otras manifestaciones incluyen trastorno bipolar, trastorno de pánico, síndrome alucinatorio y episodios delirantes. En raras ocasiones, CADASIL se presenta con un cuadro de esquizofrenia. Se ha descrito apatía en el 40% de los individuos⁽⁴⁾.
6. Crisis (5-10%): pueden acompañar los episodios de encefalopatía reversible aguda.
7. Manifestaciones extracerebrales: existe controversia sobre la afectación cardíaca, ocular y renal. Se han descrito lesiones retinianas subclínicas y acumulación de Notch3 y el material osmofílico granular en las arterias renales.

2.5. Diagnóstico

Se debe sospechar CADASIL en personas con hiperintensidades inexplicables en la sustancia blanca y antecedentes familiares de ictus y/o demencia vascular; sin embargo, la ausencia de antecedentes familiares no excluye el diagnóstico⁽⁴⁾.

2.5.1. Resonancia magnética

Alteraciones en la RM están presentes a partir de los 20 años. Los portadores de mutaciones mayores de 35 años siempre tendrán una RM anormal⁽³⁾. Entre los principales hallazgos se incluyen:

1. Hiperintensidades simétricas y progresivas en la sustancia blanca, que a menudo afectan los lóbulos temporales anteriores y la cápsula externa (90%). Generalmente, la afectación comienza entre los 20 y los 30 años, en los lóbulos temporales anteriores y va progresando. Si bien la afectación temporal y de la cápsula externa son características de CADASIL, no siempre están presentes.
2. Lagunas de presunto origen vascular: la mayoría de las lagunas se desarrollan en el borde de las hiperintensidades de la sustancia blanca y próximas a las hiperintensidades de la sustancia blanca a lo largo del curso de los vasos perforantes que irrigan la región cerebral respectiva.
3. Atrofia cerebral: parece ser el resultado de la acumulación de lagunas y alteraciones microestructurales generalizadas dentro del cerebro. Las lagunas y la atrofia cerebral están fuertemente correlacionadas con la gravedad clínica y el empeoramiento clínico en individuos con CADASIL.
4. Espacios perivasculares dilatados o lesiones lacunares subcorticales (70-80%): lesiones circunscritas redondeadas que se encuentran justo debajo de la corteza en la unión de la sustancia gris-blanca con una intensidad de señal idéntica a la del líquido cefalorraquídeo (LCR). Estas lesiones lacunares son muy pequeñas y se diferencian mejor con secuencias FLAIR.
5. Microhemorragias cerebrales (31-69%): áreas pequeñas, focales o multifocales de 2 a 5 mm de depósito de hemosiderina. Se detectan mejor como pequeñas lesiones oscuras redondeadas en eco de gradiente.

2.5.2. Otras pruebas diagnósticas

La RM de perfusión, la ecografía Doppler y las técnicas de medicina nuclear pueden mostrar reducciones del flujo sanguíneo cerebral, la velocidad media del flujo, el volumen sanguíneo cerebral y el metabolismo cerebral, pero son menos útiles para establecer el diagnóstico⁽⁴⁾. La angiografía convencional no contribuye y es potencialmente dañina, ya que los pacientes con CADASIL parecen tener un alto riesgo de desarrollar complicaciones angiográficas⁽⁷⁾.

La punción lumbar (PL) no es necesaria para el diagnóstico de CADASIL, pero puede ser útil en el diagnóstico diferencial con la esclerosis múltiple (EM). En un estudio de 87 pacientes con CADASIL a los que se les realizó la PL, ninguno presentó pleocitosis; en un 1% se detectaron bandas oligoclonales y un 29% tenía proteinorraquia (rango de 10,2 a 75 mg/dL)(11). Por el contrario, la mayoría de los pacientes con EM presentan bandas oligoclonales y pleocitosis leve en el LCR.

2.5.3. Confirmación del diagnóstico

El diagnóstico de CADASIL se establece al identificar una variante patógena heterocigota en Notch3 mediante pruebas genéticas moleculares o, si estas no son definitivas, mediante la demostración de hallazgos característicos por microscopia electrónica e inmunohistoquímica (IHQ) de una biopsia de piel.

2.5.3.1. Opción 1: análisis genético

Las pruebas genéticas moleculares establecen el diagnóstico de CADASIL mediante la identificación de una variante patógena heterocigótica en Notch3⁽⁴⁾. El enfoque puede involucrar pruebas de un solo gen (análisis de secuencia de Notch3 y análisis de delección/duplicación dirigida a genes) o un panel multigénico que incluya Notch3. Cuando el fenotipo es indistinguible de otros trastornos hereditarios caracterizados por ictus y/o demencia, la mejor opción es un examen genómico completo. La secuenciación del exoma es la más utilizada.

Además de para establecer el diagnóstico, la identificación de la variante patógena es fundamental para el asesoramiento genético y las pruebas de los familiares en riesgo.

2.5.3.2. Opción 2: biopsia de piel

La biopsia de piel está indicada si las pruebas genéticas son negativas (o no están disponibles) cuando existe un alto índice de sospecha clínica. Se caracteriza por:

1. Material osmiofílico granular (GOM) dentro de la lámina basal vascular de arterias, arteriolas y precapilares en microscopia electrónica. Los depósitos se encuentran típicamente en la superficie de las células del músculo liso vascular. La detección de GOM se considera patognomónica de CADASIL, pero la sensibilidad informada es variable⁽⁴⁾.
2. Depósito del dominio extracelular del receptor Notch3 en la media vascular de arterias y arteriolas⁽¹²⁾.

El análisis combinado por microscopia electrónica e IHQ, cuando es interpretado por un neuropatólogo experimentado, permite un diagnóstico de CADASIL concluyente⁽⁴⁾.

2.6. Manejo

Las evidencias en el tratamiento de la CADASIL es limitado e incluye tratamiento sintomático y prevención secundaria.

- **Ictus:** se desconoce el efecto de la terapia trombolítica. No hay evidencia o justificación para la trombólisis y el riesgo de hemorragia intracerebral es probablemente elevado⁽⁴⁾. Para la prevención secundaria, los pacientes con CADASIL deben ser tratados con todas las estrategias de reducción del riesgo disponibles, incluido el control de la hipertensión, el tratamiento con estatinas para la hiperlipidemia, el control de la glucosa y el tratamiento antiplaquetario, aunque faltan pruebas específicas de que estas medidas sean eficaces para CADASIL. Dejar de fumar puede ser particularmente importante, ya que existe evidencia de que el tabaquismo activo aumenta el riesgo de ictus y demencia en pacientes con CADASIL.
- Migraña: no hay evidencia de que los triptanos estén contraindicados debido a su mecanismo de acción vasoconstrictor.
- Demencia: los inhibidores de la acetilcolinesterasa no han demostrado beneficio.

3. Enfermedad de Fabry

La enfermedad de Fabry (EF) es el resultado de la actividad deficiente de la enzima alfa-galactosidasa A (α -Gal A) y el depósito lisosómico progresivo de globotriaosilceramida (GL-3) en las células de todo el cuerpo. La forma clásica suele tener su inicio en la infancia o la adolescencia, con crisis periódicas de dolor intenso en las extremidades (acroparestesia), aparición de lesiones cutáneas vasculares (angioqueratomas), anomalías de la sudoración, opacidades corneales y lenticulares características, y proteinuria.

3.1. Epidemiología

La incidencia de la EF se estima en Europa entre 1 por cada 50.000 a 117.000 varones⁽¹³⁾. Estudios recientes sugieren que formas más leves de la enfermedad con presentaciones más tardías y que afectan principalmente al sistema cardiovascular, cerebrovascular o renal pueden ser más comunes y pueden estar infradiagnosticadas.

3.2. Fisiopatología

La EF es secundaria al déficit de la actividad de α -Gal A; cuando la actividad enzimática es inferior al 30%, no puede metabolizar GL-3 en los lisosomas, lo que conduce a su acumulación. GL-3 se acumula principalmente en el endotelio vascular y las células del músculo liso causando oclusión vascular e isquemia. También se acumula dentro de los ganglios autónomos, el tejido renal (células glomerulares, tubulares e intersticiales), células del músculo cardíaco, células endoteliales de la córnea y la piel. Esta acumulación de esfingolípidos también se asocia con efectos citotóxicos, proinflamatorios y profibróticos⁽¹⁴⁾. Existe una relación, aunque imprecisa, entre la actividad enzimática y los síntomas de la enfermedad.

3.3. Genética

La EF está causada por variantes patogénicas en el gen de la alfa-galactosidasa A (GLA) localizado en el brazo largo del cromosoma X (región Xq22.1). Se han identificado más de 800 mutaciones⁽¹⁴⁾. La mayoría de las familias tienen mutaciones específicas y las mutaciones *de novo* son raras⁽¹⁵⁾. La gravedad de los síntomas puede variar entre individuos dependiendo de la mutación específica de GLA dentro de su familia y su edad y sexo. En general, los pacientes

con una actividad enzimática residual muy baja (< 3%) tienen una EF clásica más grave, mientras que los pacientes con actividad residual entre el 3 y el 30% es más probable que presenten fenotipos más leves o de aparición tardía. Además, la interacción entre la deficiencia de α -Gal A y otros factores genéticos, epigenéticos y ambientales también puede influir en la gravedad de la enfermedad⁽¹⁶⁾.

3.4. Presentación clínica

3.4.1. Forma clásica

El inicio de los síntomas suele ocurrir en la infancia o la adolescencia con angioqueratomas y crisis periódicas de dolor intenso, hipohidrosis y opacidades corneales y lenticulares. Aunque la proteinuria puede detectarse temprano, la insuficiencia renal (IR) suele ocurrir entre la tercera y la quinta décadas de la vida. La muerte ocurre por complicaciones de la enfermedad renal, compromiso cardíaco y/o enfermedad cerebrovascular.

- **Angioqueratomas (66%):** a menudo una de las primeras manifestaciones; aparecen como grupos de angiectasias puntiformes, de color rojo oscuro a azul-negro en las capas superficiales de la piel. Las lesiones pueden ser planas o ligeramente elevadas y no palidecen con la presión. Se observa una ligera hiperqueratosis en las lesiones más grandes. Los grupos de lesiones son más densos entre el ombligo y las rodillas; más comúnmente involucran las caderas, la espalda, los muslos, las nalgas, el pene y el escroto, y tienden a ser bilateralmente simétricas. La mucosa oral, la conjuntiva y otras áreas de la mucosa suelen estar afectadas⁽¹⁷⁾.
- **Acroparestesia (75 %):** crisis episódicas de dolor urente en las extremidades distales que duran desde minutos hasta varios días y generalmente se desencadenan por ejercicio, fatiga, estrés emocional o cambios rápidos de temperatura y humedad. A menudo, el dolor se irradia a las extremidades proximales y otras partes del cuerpo. Pueden simular apendicitis o un cólico renal. Generalmente, suelen disminuir en frecuencia y gravedad con la edad.

- **Afectación ocular⁽¹⁸⁾:**

- La córnea verticillata, opacidad corneal característica que se observa solo con microscopia con lámpara de hendidura, se encuentra en los varones afectados y en la mayoría de las mujeres heterocigotas. La lesión corneal más temprana es una nebulosidad difusa en la capa subepitelial. Con el tiempo, las opacidades aparecen como vetas en espiral que se extienden desde un vórtice central hasta la periferia de la córnea. En el Registro de Fabry, la córnea verticillata estaba presente en el 77% de las mujeres y el 73% de los hombres sometidos a un examen oftalmológico detallado⁽¹⁹⁾.
- Los cambios lenticulares están presentes en aproximadamente el 30% de los varones afectados e incluyen un depósito capsular o subcapsular anterior granular y una opacidad lenticular única, posiblemente patognomónica (la “catarata de Fabry”).

- **Enfermedad cardíaca:** incluye hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo (HVI), fibrosis miocárdica, insuficiencia cardíaca (IC), arteriopatía coronaria y enfermedad arteriolar, anomalías de las válvulas aórtica y mitral, dilatación de la raíz aórtica y anomalías de la conducción. Las manifestaciones cardíacas ocurren en más del 80% de los pacientes con EF clásica, con una edad media de aparición de los síntomas de 42 años. Entre los 714 individuos del Registro de Fabry⁽¹⁹⁾, se encontraron angina, palpitaciones/arritmia y disnea de esfuerzo en el 23-27% de los hombres y el 22-25% de las mujeres. Los signos tardíos incluyen hipertensión, angina de pecho, isquemia e infarto de miocardio, IC congestiva e insuficiencia mitral grave.
- **Enfermedad cerebrovascular:** se caracteriza por ataques isquémicos transitorios (AIT) e ictus isquémicos. Además, puede producirse un agrandamiento de las grandes arterias craneales (dolicoectasia). Las manifestaciones cerebrovasculares son a menudo una característica de presentación de la EF y pueden ser más frecuentes de lo que se reconocía previamente⁽²⁰⁾. En dos tercios de los pacientes aparecen hiperintensidades de la sustancia blanca secundarias a la afectación microvascular progresiva. Si bien estas lesiones pueden remedar una EM, la afectación del cuerpo calloso y la ausencia de lesiones infratentoriales deberían evocar una EF. Las lesiones de la sustancia blanca se pueden detectar temprano (no en menores de 8 años), suelen ser simétricas y progresan en aproximadamente el 25%. La detección concomitante de lesiones de la sustancia blanca, dolicoectasia de la arteria basilar y “signo pulvinar” puede sugerir EF.

- **Afectación renal:** la acumulación progresiva de GL-3 en el riñón produce azotemia e IR. Durante la infancia y la adolescencia, se pueden observar proteínas, cilindros, glóbulos rojos y glóbulos lipídicos birrefringentes con las características “cruces de Malta” en el sedimento urinario. El deterioro gradual de la función renal y el desarrollo de azotemia suelen ocurrir entre la tercera y la quinta décadas de la vida.
- **Otras manifestaciones clínicas:** afectación pulmonar (bronquitis crónica, sibilancias o disnea), afectación linfática (linfedema), linfangiectasia subconjuntival, priapismo, pérdida de audición, hipotiroidismo no inmunitario, azoospermia, osteopenia u osteoporosis y osteonecrosis aséptica. Las manifestaciones psicológicas, como depresión, ansiedad y fatiga crónica, también son frecuentes y pueden conducir al suicidio. Se han descrito rasgos faciales dismórficos que incluyen plenitud periorbitaria, lóbulos prominentes de las orejas, engrosamiento de los labios y nariz bulbosa(13). Tales características faciales no se encuentran en mujeres u hombres con actividad residual significativa de α -Gal A.

3.4.2. Mujeres heterocigotas (portadoras)

Los estudios han demostrado que las manifestaciones clínicas en mujeres heterocigotas pueden variar ampliamente desde la ausencia de enfermedad clínica aparente hasta la expresión completa de la enfermedad. Esta variación fenotípica puede deberse, al menos en parte, a la inactivación sesgada (no aleatoria) del cromosoma X, que da como resultado un mayor porcentaje de cromosoma X con la mutación de la enfermedad que se expresa en los órganos afectados^(21,22).

Las manifestaciones leves incluyen la córnea verticillata (70-90%) y opacidades lenticulares que no afectan la visión, acroparestesia (50-90%), angioqueratomas (10-50%) que suelen ser aislados o escasos, e hipohidrosis. Además, los heterocigotos pueden tener dolor abdominal crónico y diarrea⁽¹³⁾. Con la edad avanzada, los heterocigotos pueden desarrollar HVI leve a moderada y valvulopatía.

3.4.3. Variantes atípicas de la enfermedad de Fabry

La EF no clásica se caracteriza por un curso de la enfermedad más variable, en el que los pacientes generalmente se ven menos gravemente afectados o con manifestaciones de la enfermedad limitadas a un solo órgano (**Tabla 1**). En los hombres, la actividad enzimática

residual es inferior al 30%. Estos pacientes generalmente se identifican en poblaciones de cribado con ictus, IR o miocardiopatía. La variante cardíaca de EF es la variante de inicio tardío más común. Los pacientes pueden estar asintomáticos hasta el diagnóstico de miocardiopatía a partir de los 50 años.

		Clásica	Variante renal	Variante cardíaca
Edad de inicio		4-8 años	> 25 años	> 40 años
Edad media de fallecimiento		41 años	> 60 años	> 60 años
Clínica	Angioqueratoma	++	–	–
	Acroparestesia	++	–/+	–
	Hipohidrosis/Anhidrosis	++	–/+	–
	Opacidad corneal/lenticular	+	–	–
	Enfermedad cardíaca	HVI/Isquemia	HVI	HVI/Cardiomiopatía
	Enfermedad cerebrovascular	AIT/Ictus	–	–
	Enfermedad renal	Enf. renal terminal	Enf. renal terminal	Proteinuria
	Actividad enzimática residual α -Gal	< 3%	> 3%	> 3%

AIT: accidente isquémico transitorio; HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo

Tabla 1. Características clínicas de las formas de la enfermedad de Fabry (EF)⁽¹³⁾.

3.5. Diagnóstico

3.5.1. Hallazgos sugestivos

Debe sospecharse EF en hombres y mujeres con las siguientes características clínicas:

- Crisis periódicas de dolor intenso en las extremidades (acroparestesia).
- Lesiones vasculares cutáneas (angioqueratomas).
- Anormalidades de la sudoración (anhidrosis, hipohidrosis y, en raras ocasiones, hiperhidrosis).
- Dolor abdominal, náuseas y/o diarrea de etiología desconocida en la edad adulta joven o cualquier síntoma compatible con el síndrome del intestino irritable.
- Opacidades corneales y lenticulares características.
- Ictus de etiología desconocida.
- HVI de etiología desconocida, especialmente en adultos jóvenes.
- Arritmias de etiología desconocida, especialmente en adultos jóvenes.
- IR de etiología desconocida incluyendo proteinuria o microalbuminuria inexplicables.
- Múltiples quistes del seno renal y/o de la pelvis renal descubiertos incidentalmente.

3.5.2. Diagnóstico definitivo

La prueba de actividad de α -Gal A sola es diagnóstica para varones; sin embargo, la confirmación de la mutación GLA es importante para ayudar a establecer el fenotipo de la enfermedad, descartar polimorfismos benignos que causan niveles reducidos de actividad de α -Gal A y consejo genético. Sin embargo, en mujeres, se requiere la demostración de la presencia de una mutación patógena, ya que la actividad de la enzima plasmática se encuentra a menudo dentro del rango normal.

La valoración de la actividad α -Gal A se realiza en leucocitos (de referencia), plasma o gota seca. Las mediciones deben realizarse en laboratorios de referencia para enfermedades metabólicas.

- En varones con actividad leucocitaria α -Gal A virtualmente indetectable ($< 3\%$), se puede establecer un diagnóstico de EF clásica.
- En varones con actividad leucocitaria α -Gal A disminuida pero detectable (3-35%), vale la pena considerar un diagnóstico de EF.
- En hombres con actividad leucocitaria α -Gal A $> 35\%$, no se puede establecer un diagnóstico de EF.

La identificación de una variante patógena hemigótica en GLA se realiza mediante pruebas genéticas moleculares. Los enfoques de las pruebas moleculares pueden incluir pruebas de un solo gen, el uso de un panel multigénico y pruebas genómicas más completas⁽¹³⁾.

3.6. Tratamiento

El tratamiento de pacientes con EF se centra principalmente en reemplazar la enzima faltante o deficiente con terapia de reemplazo enzimático (ERT), así como en el tratamiento de los diversos síntomas y complicaciones de la enfermedad.

3.6.1. Terapia de reemplazo enzimático

Las dos ERT que utilizan enzima α -Gal A humana recombinante o activada por genes que se han evaluado en ensayos clínicos son Fabrazyme® (agalsidasa beta 1 mg/kg cada 2 semanas) y Replagal® (agalsidasa alfa 0,2 mg/kg cada 2 semanas). Ambos fueron aprobados en 2001 por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Existe un consenso emergente acerca de que la ERT tiene, en el mejor de los casos, un impacto limitado en el resultado a largo plazo de la EF. Los estudios en pacientes con EF de centros individuales sugieren que los resultados cardíacos, renales y cerebrovasculares son comparables entre las cohortes tratadas y no tratadas. Una revisión Cochrane reciente también ha destacado la calidad generalmente deficiente de la evidencia a favor de la ERT para la EF.

A pesar de estos datos emergentes, un panel de expertos⁽²³⁾ ha recomendado que la ERT se inicie lo antes posible en todos los varones con EF, incluidos los niños y aquellos con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) sometidos a diálisis y trasplante renal, y en mujeres heterocigotas con enfermedad significativa, porque todos tienen un alto riesgo de complicaciones cardíacas y cerebrovasculares⁽²⁴⁾. Las recomendaciones para pacientes con diagnóstico tardío o mediante cribado de EF entre poblaciones de alto riesgo se presentan en la **Tabla 2**^(22,25).

Población adulta	Recomendaciones del inicio de ERT
Enfermedad de Fabry (EF) clásica	
Varón sintomático/asintomático	La ERT debe considerarse y es apropiada en todos los pacientes a cualquier edad de presentación
Mujer sintomática	Signos/Síntomas por afectación de órganos importantes que justifican el inicio de la ERT: • Dolor neuropático, crisis de dolor, neuropatía por EF • Proteinuria/Albuminuria no atribuible a otras causas, evidencia de insuficiencia renal (puede requerir una biopsia renal si se aísla) • Ictus o AIT • Enfermedad cardíaca sintomática que no se deba a otras causas (disnea, palpitaciones, síncope, dolor en el pecho) • Diarrea recurrente, disfunción gastrointestinal crónica e incapacitante (excluyendo causas alternativas) • Intolerancia al ejercicio y alteración de la sudoración
Mujer asintomática	Se debe considerar la ERT si hay evidencia de laboratorio, histológica o por imágenes de lesión renal, cardíaca o del SNC • Disminución de la TFG ($< 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ajustada para la edad > 40 años –TFG categoría $\geq \text{G2-}$, albuminuria persistente $> 30 \text{ mg/g}$ –albuminuria categoría A2 o A3–), borramiento del proceso podocitario del pie o glomeruloesclerosis en biopsia renal, inclusiones de GL-3 moderadas o graves en una variedad de tipos de células renales • Ictus silentes, lesiones cerebrales de la sustancia blanca (en RM) • Enfermedad cardíaca asintomática (miocardiopatía o arritmia, fibrosis cardíaca en la RM cardíaca con contraste) También se debe considerar la ERT si se ha demostrado un patrón de inactivación del cromosoma X sesgado con expresión predominante del alelo GLA mutante con o sin actividad de $\alpha\text{-Gal A}$ muy baja en presencia de signos y síntomas de enfermedad
EF de inicio tardío	
	La ERT debe considerarse y es apropiada si hay evidencia de laboratorio, histológica o por imágenes de lesión renal, cardíaca o del SNC, como se detalla anteriormente, incluso en ausencia de los síntomas típicos de Fabry. Las anomalías deben atribuirse a la enfermedad de Fabry; esto puede requerir una evaluación histológica o evidencia bioquímica de acumulación de GL-3 Se debe buscar el consejo de un experto en genética y manejo de la enfermedad de Fabry para interpretar la patogenicidad de cualquier VUS Los individuos con polimorfismos benignos de GLA bien caracterizados no deben ser tratados con ERT. En ausencia de patología tisular o síntomas clínicos demostrables relacionados con la EF, la ERT puede no ser apropiada, particularmente en pacientes heterocigotas. Estos pacientes deben ser controlados regularmente por un equipo de atención multidisciplinario

AIT: ataques isquémicos transitorios; GL-3: globotriaosilceramida; RM: resonancia magnética; SNC: sistema nervioso central; TFG: tasa de filtración glomerular; VUS: variante de significado incierto

Tabla 2. Recomendaciones para el inicio de terapia de reemplazo enzimático (ERT) en pacientes adultos con mutaciones clásicas o de inicio tardío^(23,24).

3.6.2. Terapia farmacológica con caperona (migalastat)

El migalastat se une y estabiliza formas mutantes específicas de $\alpha\text{-Gal A}$, lo que facilita el tráfico adecuado de la enzima a los lisosomas y aumenta la actividad enzimática. En estudios preclínicos, se demostró que migalastat aumenta la actividad de $\alpha\text{-Gal A}$ y reduce la acumulación de GL-3 en líneas celulares de EF en cultivo humano y en modelos animales de EF. El migalastat ha sido aprobado en los Estados Unidos y Europa para su uso como terapia de primera línea en pacientes con EF con variantes genéticas susceptibles de galactosidasa alfa (GLA). La eficacia de migalastat se ha evaluado en dos ensayos aleatorizados. Si bien estos hallazgos respaldan su uso como terapia alternativa a la ERT, aún se necesitan más estudios que evalúen los resultados a largo plazo y comparaciones con la dosis completa de ERT⁽²²⁾.



3.6.3. Tratamiento coadyuvante (Tabla 3)

Órgano/Sistema	Terapia complementaria/sintomática y medidas preventivas
General	Asesoramiento genético (en el momento del diagnóstico y en la adolescencia/antes del embarazo, durante el embarazo o periódicamente para problemas nuevos)
Renal	• IECA o ARA II para alcanzar el nivel de albuminuria < 30 mg/g de creatinina si el valor inicial es 30-300 mg/g o < 300 mg/g si el valor inicial es > 300 mg/g (aproximadamente equivalente a proteinuria > 500 mg/g); se debe tener mucho cuidado si el paciente tiene hipotensión inicial; restricción de sal en la dieta • Considerar niveles de 25 OH vitamina D y la terapia de reemplazo si es deficiente • Diálisis o trasplante de riñón para pacientes que ingresan en insuficiencia renal
Cardíaco	• Considere IECA o ARA. Los betabloqueantes deben usarse con precaución y debe evitarse la amiodarona en pacientes que reciben ERT • Si hay bradicardia sintomática/incompetencia cronotrópica o una alteración significativa de la conducción AV, considerar marcapasos • Si hay evidencia de fibrilación auricular, se debe iniciar la anticoagulación • Evitar la amiodarona, si es posible • Si hay evidencia o sospecha de arritmias malignas, considerar la posibilidad de desfibrilador automático implantable
Cerebrovascular	• La profilaxis con agentes antitrombóticos (ácido acetilsalicílico o clopidogrel) está indicada como prevención secundaria; actualmente no hay datos disponibles con respecto a la prevención primaria • Prevención del ictus con anticoagulantes (warfarina o los nuevos fármacos anticoagulantes en ausencia de insuficiencia renal), cuando sea necesario
Sistema nervioso periférico	• Estrategia individualizada para el manejo del dolor neuropático • Los agentes de primera línea incluyen anticonvulsivos (p. ej., carbamazepina, gabapentina, pregabalina) • Crisis de dolor: considerar la posibilidad de agonistas opioides (se necesita atención para evitar el empeoramiento de los trastornos gastrointestinales) • Evitar los desencadenantes del dolor con modificaciones en el estilo de vida
Gastrointestinal	Los síntomas de vaciamiento gástrico retardado y dispepsia pueden tratarse con éxito con metoclopramida y bloqueadores H-2, respectivamente; la dismotilidad y la diarrea puede tratarse con cambios en la dieta (aumento de la ingesta de fibra, comidas más frecuentes y más pequeñas) y farmacoterapia
Pulmonar	Broncodilatadores para aliviar la obstrucción de las vías respiratorias
Oftalmológico	Las gafas polarizadas pueden ayudar a manejar la dificultad para conducir de noche (luces delanteras abiertas); uso de lágrimas artificiales
Auditivo	Audífonos, implantes cocleares
Dermatológico	El tratamiento con láser/cosmético para angioqueratomas no ha demostrado su eficacia; las medias de compresión pueden mejorar el linfedema

Tabla 3. Apoyo complementario para el tratamiento de los pacientes adultos con enfermedad de Fabry⁽²⁴⁾.

4. Síndrome de Susac

El síndrome de Susac (SS) es un trastorno poco común caracterizado por una arteriopatía de pequeño vaso, más frecuente en mujeres de mediana edad y que afecta de manera simultánea o sucesivamente a la cóclea (con sordera), a la retina (con alteraciones de la visión y del fondo de ojo) y al cerebro (con infartos múltiples de pequeño tamaño).

4.1. Epidemiología

La SS es un trastorno poco común con más de 500 casos reportados. Se ha estimado que la prevalencia es de 0,14 casos por 100.000 personas en Europa central. La proporción de mujeres a hombres es de 3:1. No hay preferencia racial. La mayoría de los pacientes se encuentran entre la tercera y la quinta décadas de la vida en el momento del diagnóstico⁽²⁶⁾.

4.2. Fisiopatología

El SS se considera una microangiopatía autoinmune; se presume que las oclusiones de microvasos están mediadas por una respuesta autoinmune (anticuerpo anticélulas endoteliales) a un antígeno aún desconocido que causa daño microvascular; estos anticuerpos anticélulas endoteliales pueden detectarse en algunos pacientes, pero no son específicos de SS y se han identificado en otras enfermedades autoinmunes⁽²⁷⁾. Según datos recientes, las células T CD8+ citotóxicas autorreactivas en expansión clonal provocan una lesión mediada por inflamación del endotelio microvascular que conduce a la hinchazón de las células endoteliales, la oclusión de los vasos en el órgano afectado y finalmente daño y disfunción microisquémica.

Algunos estudios han asociado SS y embarazo. Si bien esto puede deberse al azar o a otras afecciones autoinmunes en el periodo perinatal, es concebible que las fluctuaciones en las hormonas circulantes puedan ser relevantes para el mecanismo subyacente del SS, quizás al inducir un estado de hipercoagulabilidad.

4.3. Clínica

La tríada completa rara vez se manifiesta al inicio de la enfermedad (menos del 15%), lo que puede dificultar el diagnóstico⁽²⁶⁾. En el momento de la presentación, la encefalopatía estaba presente en el 67% de los pacientes, la oclusión de las ramas de la retina (*branch retinal artery occlusion* –BRAO–) en el 40% y la hipoacusia neurosensorial en el 37% de los casos. El tiempo medio desde el inicio de la clínica hasta la finalización de la tríada fue de 21 semanas, aunque puede llevar hasta 10 años completar la tríada. Finalmente, el 85% de todos los pacientes completaron la tríada.

4.3.1. Encefalopatía

El síntoma más común es la cefalea (80%) y puede preceder en meses al inicio de la encefalopatía. A menudo es de gran intensidad, de cualidad migrañosa u opresiva, si bien suele responder a los analgésicos⁽²⁷⁾.

La manifestación inicial más frecuente es la encefalopatía. Puede comenzar de manera aguda o subaguda. Suele caracterizarse por un deterioro cognitivo progresivo con alteración de la memoria a corto plazo, de la concentración y de las funciones ejecutivas. Otras manifestaciones incluyen desorientación, alteraciones emocionales, cambios comportamentales, psicosis con ideación paranoide, apatía fluctuante y disminución del nivel de conciencia, incluso coma. Otros síntomas neurológicos son ataxia, vértigo y alteraciones de la marcha en un 25%; afectación motora incluyendo hiperreflexia y espasticidad en un 20%. Menos frecuentemente pueden presentar disfunción urinaria, disartria, náuseas, vómitos, crisis, disfunción oculomotora y diplopía⁽²⁷⁾.

4.3.2. Oftalmológico

El rasgo oftalmológico característico del SS es la presencia de múltiples BRAO recurrentes en ausencia de inflamación intraocular. Las manifestaciones oftálmicas pueden ser el único signo de presentación del SS. La pérdida visual resultante de las oclusiones puede presentarse como defectos altitudinales o escotomas centrales/paracentrales; sin embargo, cuando las oclusiones se encuentran en la retina periférica, los pacientes pueden estar asintomáticos. También se informa con frecuencia visión borrosa y fotopsias.

Otros hallazgos incluyen manchas algodinosas, oclusiones de la arteria retiniana, áreas de colaterales retinianas arterioarteriales y, en raras ocasiones, neovascularización del disco óptico y edema macular. También se han informado hemorragias extensas por transferencia intrarretiniana y colaterales venosovenosas⁽²⁷⁾.

Con frecuencia, se encuentran placas amarillentas de la pared arterial retiniana no refráctil o refráctil (placas de Gass) que se encuentran en los segmentos midarteriolas no asociados a bifurcaciones. Estos no deben confundirse y atribuirse a una enfermedad embólica, sino que sugieren una disfunción endotelial⁽²⁷⁾. Las placas de Gass no solo se encuentran en el SS, sino que también se pueden encontrar en el linfoma vitreoretiniano primario, la toxoplasmosis, los macroaneurismas arteriales y la necrosis retiniana aguda. Las placas de Gass pueden desaparecer con el tiempo⁽²⁶⁾.

La oclusión de la arteria central de la retina es una manifestación rara del SS. En estos casos, la típica mancha rojo cereza se ve de forma aguda. La presencia de colaterales arterioarteriales retinianas alejadas del nervio óptico en un paciente joven con antecedentes de BRAO sugiere SS. También se puede desarrollar una neurorretinopatía macular aguda⁽²⁶⁾.

Otro hallazgo es la “fuga” debido a la combinación de pérdida de las uniones estrechas y de la integridad de la pared de los vasos sanguíneos. Siempre que se observe esta fuga, es un indicio de enfermedad activa. Esta “fuga” se puede ver en la angiografía con fluoresceína (AF) incluso cuando el paciente está asintomático; por lo tanto, la “fuga” en la AF es una de las formas más sensibles de detectar evidencia de enfermedad activa incluso en pacientes asintomáticos y puede considerarse como un biomarcador de la actividad de la enfermedad.

La tomografía de coherencia óptica (OCT) sirve para analizar la integridad morfológica de las estructuras retinianas, lo que permite identificar los patrones característicos de la patología retiniana y es útil para diferenciar el SS de la EM⁽²⁷⁾.

Algunos pacientes con afectación arteriolar extensa desarrollan atrofia óptica y constricción significativa del campo visual. La ausencia de inflamación intraocular, asociada con la oclusión de las arteriolas retinianas y la circulación coroidea normal, es una de las características oftalmológicas altamente sugestivas de SS⁽²⁷⁾.

4.3.3. Vestibulococlear

La hipoacusia neurosensorial es la característica principal de la afectación auditiva en el SS y está causada por vasculopatía del oído interno. La hipoacusia es típicamente abrupta y unilateral, pero puede seguir una hipoacusia contralateral⁽²⁴⁾.

La audiometría suele revelar una hipoacusia neurosensorial bilateral que es asimétrica. Las frecuencias de rango bajo a moderado se ven afectadas preferentemente y es común una mala discriminación del habla.

Los síntomas vestibulares pueden deberse a afectación vestibular periférica o central. El vértigo y el tinnitus a menudo acompañan a la pérdida auditiva. La videonistagmografía puede mostrar un déficit de respuesta calórica del oído afectado.

4.3.4. Otros síntomas

Menos del 5% de los pacientes con SS tienen afectación cutánea. Algunos pacientes se han presentado con *livedo reticularis* y otros con *livedo racemosa*.

Algunos pacientes con SS han padecido artralgias y mialgias. La afectación muscular se ha documentado mediante biopsia muscular incluso en pacientes asintomáticos, lo que subraya la microangiopatía subclínica de esta afección en otros órganos⁽²⁷⁾.

4.3.5. Curso clínico

La presencia de encefalopatía durante los 2 primeros años marcará el curso clínico. Si la encefalopatía se presenta durante los primeros 2 años, se cree que la enfermedad es autolimitada (monocíclica). Sin embargo, la aparición de recurrencias tardías hasta 30 años después sugiere que muchos pacientes con curso monocíclico no fueron seguidos el tiempo suficiente como para diagnosticar las recurrencias.

El curso monocíclico se considera el más común y comprende aproximadamente el 54% de los casos notificados. Si los pacientes con BRAO y afectación coclear no desarrollan encefalopatía durante los 2 años iniciales, lo más probable es que no se desarrolle encefalopatía. Sin embargo, serán propensos a episodios recurrentes de BRAO y lesión coclear (policíclicos). El 42% de los casos notificados siguió este curso policíclico. Aunque la encefalopatía no se manifiesta, algunos de estos pacientes pueden tener una RM con lesiones en el cuerpo calloso.

Aproximadamente la mitad de los pacientes se recuperan de sus síntomas neurológicos y reanudan su vida normal. El otro 50% padece demencia leve a moderada. Algunos pacientes pueden desarrollar atrofia cerebral global.

4.4. Diagnóstico

4.4.1. Neuroimagen

La RM es el estudio de neuroimagen de elección. La RM demuestra una tríada de anomalías generalizadas en la sustancia gris, la sustancia blanca y las leptomeninges. Cuanto más grave es la encefalopatía, más probabilidades hay de tener la tríada completa. Los pacientes con casos leves tenderán a tener solo afectación de la sustancia blanca. La afectación de la sustancia blanca supratentorial y el cuerpo calloso se encontró en el 98 y el 78% de los casos, respectivamente. Se observó realce focal con gadolinio en el 51% de los casos en comparación con el 23% del realce leptomeníngeo. El realce leptomeníngeo no ocurre en la encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM) o en la EM⁽²⁶⁾.

Las imágenes ponderadas en T2 típicamente muestran pequeños focos hiperintensos multifocales que involucran principalmente la parte central del cuerpo calloso pero respetan la periferia.

Durante la encefalopatía, el cuerpo calloso siempre se ve afectado y la RM muestra un patrón característico de lesiones de la sustancia blanca redondas de pequeñas a grandes (“bolas de nieve”) (T2 FLAIR sagital) y defectos lineales (“radios”) que se encuentran en las fibras centrales de el cuerpo calloso. A medida que se resuelven los cambios agudos, se desarrollan “agujeros” callosos centrales (T1 sagital)⁽²⁴⁾.

Las lesiones realzan con frecuencia y pueden ser evidentes en las imágenes ponderadas por difusión (DWI), que muestran lesiones hiperintensas, un “collar de perlas” en la cápsula interna y múltiples lesiones en el *genu* y el esplenio. La obtención de imágenes por tensor de difusión (DTI) es una técnica no invasiva para la detección del deterioro macro- y microestructural de la integridad de las fibras del tejido cerebral (axones de la sustancia blanca) sobre la base de valores normales de anisotropía fraccionada. La DTI es mucho más sensible que la RM convencional para demostrar anomalías de la sustancia blanca en la SS. DTI ha mostrado evidencia de daño axonal generalizado que no es visible en la RM convencional. Específicamente, la degeneración microestructural en el *genu* del cuerpo calloso en DTI parece ser característica del SS⁽²⁴⁾.

Se han utilizado otras pruebas de imagen, pero no han proporcionado resultados relevantes. La tomografía computarizada normalmente produce cierta extensión y la tomografía computarizada por emisión de fotón único cerebral (SPECT) muestra una afectación multifocal (áreas de hipoperfusión) que confirma la microangiopatía. La angiografía cerebral suele ser normal porque las arteriolas afectadas son demasiado pequeñas.

La sustancia blanca del cerebelo, el tronco del encéfalo y los pedúnculos del cerebelo medio pueden estar afectados hasta en un 43% de los pacientes. No hay casos documentados de afectación medular⁽²⁷⁾.

4.4.2. Criterios diagnósticos

Recientemente, el Consorcio Europeo de Susac ha desarrollado unos criterios de diagnóstico para el SS⁽²⁸⁾ (**Tabla 4**). Se puede realizar un diagnóstico definitivo de SS si se puede documentar la afectación cerebral, retiniana y vestibulococlear.

Diagnóstico definitivo: se debe cumplir cada criterio (1; 2; 3) con subcriterios (I; II)

1. Participación cerebral

- I. Síntomas y hallazgos clínicos: nuevo deterioro cognitivo y/o cambios de comportamiento y/o nuevos síntomas neurológicos focales y/o nuevo dolor de cabeza^a
 - II. Imágenes: hallazgos típicos en la resonancia magnética (RM): lesiones hiperintensas, multifocales, pequeñas, redondeadas, al menos una de ellas en el cuerpo calloso ("bola de nieve") en secuencias ponderadas en T2 (o FLAIR)^b
- Para cumplir con 1, se debe documentar al menos uno de los hallazgos clínicos y los hallazgos típicos de la RM

2. Afectación de la retina

- I. No se requieren hallazgos ni síntomas clínicos^c
 - II. Exploración oftalmológica: oclusión de las ramas de la retina (*branch retinal artery occlusion* –BRAO–) o hiperfluorescencia de la pared arterial en angiografía con fluoresceína o signos característicos de isquemia de rama retiniana en funduscopia o tomografía de coherencia óptica (OCT)
- Para cumplir con 2, se debe documentar al menos un BRAO o hiperfluorescencia de la pared arterial en la angiografía con fluoresceína o la isquemia de la rama retiniana en la funduscopia o el daño correspondiente en la OCT

3. Afectación vestibulococlear

- I. Síntomas y hallazgos clínicos: nuevos acúfenos y/o hipoacusia y/o vértigo periférico
 - II. Examen de la función del oído interno: la pérdida auditiva debe estar respaldada por un audiograma^d; el vértigo vestibular debe estar respaldado por diagnósticos específicos^e
- Para cumplir con 3, al menos uno de los hallazgos clínicos debe estar presente y la hipoacusia o el vértigo vestibular deben estar respaldados por investigaciones específicas de la función del oído interno

Probable: tríada incompleta, solo se cumplen dos de los tres criterios 1-3 mencionados anteriormente

Pacientes en los que el síndrome de Susac (SS) no es el diagnóstico más probable (**SS "posible"**): en todos los demás pacientes que presentan algunos hallazgos clínicos y/o paraclínicos de la tríada anterior, pero que no cumplan con 1 o 2, el SS debe incluirse en los diagnósticos diferenciales, pero no debe considerarse como el diagnóstico más probable

^a El dolor de cabeza se puede considerar como un síntoma de afectación cerebral si es nuevo y precede a los otros síntomas en no más de 6 meses. La cefalea debe describirse como migrañosa u opresiva, no como una cefalea trigémino autónoma; ^b las lesiones de MRI T1 solo pueden respaldar el diagnóstico si las lesiones son: hipointensas bien delimitadas; afectando la materia gris. El realce de Gd leptomeníngeo en imágenes ponderadas en T1 también respalda el diagnóstico. Afectación clínica del cerebro sin las lesiones típicas en MRI o MRI sin signos clínicos de afectación cerebral no son suficientes para el diagnóstico; ^c los hallazgos clínicos y los síntomas no son obligatorios porque BRAO puede ser silencioso; ^d para la pérdida auditiva: principalmente "pérdida auditiva neurosensorial", frecuencias de tonos medios o bajos y pantonal; ^e para vértigo: prueba calórica del órgano vestibular y respuestas miogénicas evocadas vestibulares

Tabla 4. Criterios diagnósticos propuestos por el European Susac Consortium⁽²⁸⁾.

4.5. Tratamiento

No existen ensayos controlados aleatorios y estudios de tratamiento prospectivos para el SS. Recientemente, se ha publicado una guía para el tratamiento del SS (Tabla 5), dividiendo el tratamiento según la afectación predominante del SS (sistema nervioso central, ocular u oído interno)⁽²⁹⁾. Cuando el problema clínico predominante es la microvasculopatía cerebral, el tratamiento depende de la gravedad inicial de la enfermedad (leve, moderada, grave o extremadamente grave) y la duración de la gravedad máxima.



Gravedad	Tratamiento
Extremadamente grave: • Encefalopatía grave • Disfunción del lenguaje y cognitiva • Síntomas neurológicos multifocales • Muy dependiente en todas las actividades de la vida diaria (AVD) • Incapaz de manejar los fluidos corporales, postrado en cama, requiriendo cuidados de enfermería constantes • Incapaz de cooperar con FA o audiograma	Pulsos de metilprednisolona (MTP) (1 g/24 h durante 3-7 días) seguido de: • Prednisona oral a altas dosis 1 mg/kg/día 4 semanas y posterior descenso • + Ig i.v. • + ciclofosfamida seguido de micofenolato de mofetilo (MFM) o tacrolimus • + rituximab (RTX) cada 6 meses si es necesario
Grave: • Encefalopatía moderada, procesamiento anormal del pensamiento • Disfunción cognitiva y del lenguaje moderada-severa • Síntomas neurológicos multifocales • Considerablemente dependiente en la mayoría de las AVD • Ambulatorio, pero puede requerir asistencia • Capaz de cooperar con FA o audiograma	Igual que en el caso previo pero la ciclofosfamida es opcional
Moderado: • Confusión leve y encefalopatía • Disfunción cognitiva y del lenguaje de leve a moderada • Síntomas neurológicos variables • Algo dependiente en algunas AVD • Totalmente ambulatorio, pero puede tener algunos • Dificultad con la fuerza o el equilibrio • Capaz de cooperar con FA o audiograma	Pulsos de MTP opcional: • Prednisona oral a altas dosis 1 mg/kg/día 4 semanas y posterior descenso • + Ig i.v. • + MFM durante al menos 2 años • + RTX cada 6 meses si es necesario
Leve: • Disfunción cognitiva y ejecutiva leve y/o cambios de personalidad que pueden no ser obvios para los que no son miembros de la familia • Disfunción del lenguaje leve o nula • Totalmente independiente en AVD • Ambula de forma independiente	Pulsos de MTP (1 g/24 h durante 3-7 días) seguido de: • Prednisona oral a altas dosis 1 mg/kg/día 4 semanas y posterior descenso • + Ig i.v. • + MFM durante al menos 2 años • RTX opcional

Tabla 5. Tratamiento del síndrome de Susac⁽²⁹⁾.

Conclusiones

- La enfermedad de pequeño vaso cerebral puede causar confusión en el diagnóstico diferencial de la EM. Sin embargo, ciertas características deben poner sobre aviso.
- La CADASIL es la enfermedad monogénica de pequeño vaso más frecuente. Se caracteriza por la tríada: migraña, ictus y demencia.
- La EF ocurre típicamente en varones jóvenes, se caracteriza por acroparestesia, angioqueratomas, anomalías de la sudoración, opacidades corneales y lenticulares características, y proteinuria.
- La EF puede presentarse con lesiones hiperintensas en la sustancia blanca. El diagnóstico definitivo se establece al demostrar la mutación del gen GAL.
- El SS es una vasculopatía de origen autoinmune que se caracteriza por encefalopatía, sordera y vasculitis retiniana.

Referencias bibliográficas

1. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010 Jul;9(7):689-701. [\[Pubmed\]](#)
2. Yamamoto Y, Craggs L, Baumann M, Kalimo H, Kalaria RN. Review: molecular genetics and pathology of hereditary small vessel diseases of the brain. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2011 Feb;37(1):94-113. [\[Pubmed\]](#)
3. Søndergaard CB, Nielsen JE, Hansen CK, Christensen H. Hereditary cerebral small vessel disease and stroke. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017 Apr;155:45-57. [\[Pubmed\]](#)
4. Hack RJ, Rutten J, Lesnik Oberstein SAJ. CADASIL. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (eds.). *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Disponible en: [\[Enalce\]](#)
5. Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, et al. Notch3 mutations in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), a mendelian condition causing stroke and vascular dementia. *Ann NY Acad Sci.* 1997 Sep 26;826:213-7. [\[Pubmed\]](#)
6. Dichgans M, Herzog J, Gasser T. NOTCH3 mutation involving three cysteine residues in a family with typical CADASIL. *Neurology.* 2001 Nov 13;57(9):1714-7. [\[Pubmed\]](#)
7. Joutel A, Andreux F, Gaulis S, Domenga V, Cecillon M, Battail N, et al. The ectodomain of the Notch3 receptor accumulates within the cerebrovasculature of CADASIL patients. *J Clin Invest.* 2000 Mar;105(5):597-605. [\[Pubmed\]](#)
8. Ghosh M, Balbi M, Hellal F, Dichgans M, Lindauer U, Plesnila N. Pericytes are involved in the pathogenesis of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 2015 Dec;78(6):887-900. [\[Pubmed\]](#)
9. Opherk C, Peters N, Herzog J, Luedtke R, Dichgans M. Long-term prognosis and causes of death in CADASIL: a retrospective study in 411 patients. *Brain.* 2004 Nov;127(Pt 11):2533-9. [\[Pubmed\]](#)
10. Amberla K, Wäljas M, Tuominen S, Almkvist O, Pöyhönen M, Tuisku S, et al. Insidious cognitive decline in CADASIL. *Stroke.* 2004 Jul;35(7):1598-602. [\[Pubmed\]](#)
11. Dichgans M, Wick M, Gasser T. Cerebrospinal fluid findings in CADASIL. *Neurology.* 1999 Jul 13;53(1):233. [\[Pubmed\]](#)
12. Joutel A, Favrole P, Labauge P, Chabriat H, Lescoat C, Andreux F, et al. Skin biopsy immunostaining with a Notch3 monoclonal antibody for CADASIL diagnosis. *Lancet.* 2001 Dec 15;358(9298):2049-51. [\[Pubmed\]](#)
13. Mehta A, Hughes DA. Fabry Disease. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (eds.). *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Disponible en: [\[Pubmed\]](#)
14. Michaud M, Mauhin W, Belmatoug N, Garnotel R, Bedreddine N, Catros F, et al. When and How to Diagnose Fabry Disease in Clinical Practice. *Am J Med Sci.* 2020 Dec;360(6):641-9. [\[Pubmed\]](#)
15. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med.* 2003 Feb 18;138(4):338-46. [\[Pubmed\]](#)

16. Schiffmann R, Fuller M, Clarke LA, Aerts JM. Is it Fabry disease? Genet Med. 2016 Dec;18(12):1181-5. [\[Pubmed\]](#)
17. Orteu CH, Jansen T, Lidove O, Jaussaud R, Hughes DA, Pintos-Morell G, et al.; FOS Investigators. Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey. Br J Dermatol. 2007 Aug;157(2):331-7. [\[Pubmed\]](#)
18. Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, Davey C, Beck M, Pitz S. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. Br J Ophthalmol. 2007 Feb;91(2):210-4. [\[Pubmed\]](#)
19. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. Eur Heart J. 2007 May;28(10):1228-35. [\[Pubmed\]](#)
20. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. Stroke. 2009 Mar;40(3):788-94. [\[Pubmed\]](#)
21. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, Dubourg O, Hagege AA, Eladari D, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. Clin Genet. 2016 Jan;89(1):44-54. [\[Pubmed\]](#)
22. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. Mol Genet Metab. 2018 Apr;123(4):416-27. [\[Pubmed\]](#)
23. Gal A, Hughes DA, Winchester B. Toward a consensus in the laboratory diagnostics of Fabry disease - recommendations of a European expert group. J Inherit Metab Dis. 2011 Apr;34(2):509-14. [\[Pubmed\]](#)
24. Pereira S, Vieira B, Maio T, Moreira J, Sampaio F. Susac's Syndrome: An Updated Review. Neuroophthalmology. 2020 May 1;44(6):355-60. [\[Pubmed\]](#)
25. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. Orphanet J Rare Dis. 2015 Mar 27;10:36. [\[Pubmed\]](#)
26. Sauma J, Rivera D, Wu A, Donate-Lopez J, Gallego-Pinazo R, Chilov M, et al. Susac's syndrome: an update. Br J Ophthalmol. 2020 Sep;104(9):1190-5. [\[Pubmed\]](#)
27. García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Cervera R. Diagnosis and classification of Susac syndrome. Autoimmun Rev. 2014 Apr-May;13(4-5):347-50. [\[Pubmed\]](#)
28. Kleffner I, Dörr J, Ringelstein M, Gross CC, Böckenfeld Y, Schwindt W, et al.; European Susac Consortium (EuSaC). Diagnostic criteria for Susac syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016 Dec;87(12):1287-95. [\[Pubmed\]](#)
29. Rennebohm RM, Asdaghi N, Srivastava S, Gertner E. Guidelines for treatment of Susac syndrome - An update. Int J Stroke. 2020 Jul;15(5):484-94. [\[Pubmed\]](#)

Caso clínico

Motivo de consulta

Mareo y alteración del comportamiento.

Antecedentes personales y familiares

- No tiene alergias medicamentosas.
- No presenta hábitos tóxicos.
- Síndrome del túnel carpiano (STC) bilateral.
- Es independiente para las actividades básicas de la vida diaria (ABVD). Trabaja de chapista.
- Antecedentes familiares: su padre tiene leucemia. Tiene una hermana sana y dos hijos gemelos de < 1 año de edad y uno fallecido previamente.



Enfermedad actual

Se trata de un varón de 32 años que, según refiere su mujer, 1 mes antes del ingreso se empezó a quejar de cefalea occipital prácticamente continua, así como que lo veía más cansado, aunque lleva viéndolo más cansado desde hace meses (habían tenido gemelos y al parecer dormían poco). Además, 1 mes antes presentaba quejas de alteración visual, veía como borroso, incluso veía visión de colores en ocasiones. Junto a eso se quejaba de sensación de mareo y taponamiento del oído, asociada a que, según su mujer, en ocasiones parecía que se iba al caminar hacia la derecha.

Los 2 días previos al ingreso comenzó con alteración del comportamiento: no se acordó de sacar a los perros y hacer las típicas cosas que hace en el domicilio, aunque fue a trabajar sin problema. En el día previo, al parecer, no se acordó de que era el cumpleaños de su mujer (algo raro en él), tampoco de las cosas que tenía que hacer en el domicilio y avisó a la mujer desde el trabajo para que viniera a buscarlo porque se encontraba mal.

Había acudido hasta en 4 ocasiones previas a urgencias por diversos motivos: cefalea, inestabilidad, acúfenos y alteraciones visuales.

Exploración física y exploración complementaria

- Funciones cognitivas: consciente, inicialmente mirando el móvil de forma indiferente. Se le pregunta con quién vive y responde diferente a cada vez, con diferencias de 1 minuto (primero dice solo con su mujer, después solo); en ocasiones no recuerda que está casado ni que tiene hijos, aunque al preguntarle sus nombres los dice correctamente. No es capaz de restar 30 – 3, ni decir los días de la semana al revés. Dice su edad y fecha de nacimiento correctamente, aunque ni el mes ni el año ni intenta decir ninguna fecha.
- Pares craneales: campimetría por confrontación normal. Motores oculares externos (MOE) sin evidencia de paresias, nistagmo horizontal rotatorio en mirada extrema a la izquierda y vertical en supraversion de la mirada. Sensibilidad facial normal. No muestra asimetría facial. Lengua y movimientos linguales sin alteraciones.
- Sistema motor: no presenta claudicación de las extremidades (aunque siente el miembro inferior derecho –MID– algo más pesado), reflejos osteotendinosos (ROT) (bicipitales, tricipitales, estilorradiar) hipoactivos y rotulianos y aquileos normales. Respuesta cutánea plantar (RCP) flexor bilateral.
- Sensibilidad táctil normal, vibratoria normal.
- Coordinación: no muestra dismetría dedo-nariz (cree que peor con el miembro superior izquierdo –MSI–); en el talón-rodilla quizás peor el MID. Romberg con lateralización a la izquierda.
- Marcha sin claras paresias, no presenta claro aumento de la base aunque algo inestable, tándem prácticamente imposible.

Pruebas complementarias

- Laboratorio:
 - Estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) del 18/06/2020: leucocitos 2 L/mm³ (0,0-5,0). Recuento celular: hematíes 3 H/mm³. Glucosa 73 mg/dL (40,0-70,0). Proteínas totales: 132 mg/dL (15,0-45,0).
 - Estudio del LCR del 19/06/2020: leucocitos 1 L/mm³ (0,0-5,0). Recuento celular: hematíes 1 H/mm³. Glucosa 66 mg/dL (40,0-70,0). Proteínas totales: 163 mg/dL (15,0-45,0).
 - Enzima convertidora de angiotensina (ECA) en el LCR < 4,2 U/L.
 - Estudio de bandas oligoclonales (BOC) en LCR y suero: no hay presencia de BOC.
 - Anti-NMO y anti-MOG negativos.
 - Anticuerpos onconeuronales y encefalitis autoinmunes negativos. Autoinmunidad sistémica negativa.
- Resonancia magnética (RM) de cráneo: múltiples e incontables lesiones subcentimétricas en la sustancia blanca supra- e infratentorial (pedúnculo cerebeloso derecho, región yuxtacortical cerebelosa y región lateral derecha del bulbo raquídeo), de predominio yuxtacortical y también en el cuerpo calloso, fundamentalmente en su región media y anterior. Dichas lesiones son hiperintensas en FLAIR y T2, con llamativa hiperintensidad de la difusión en múltiples lesiones, restricción verdadera en algunas de ellas y sin clara captación de contraste por parte de las mismas (**Figura 1**).
- Tomografía computarizada (TC) toracoabdominopélvica: hipodensidades de morfología triangular corticomedulares en ambos riñones, de mayor tamaño en el derecho. Hallazgos sugestivos de pielonefritis o infartos renales.

- Electroencefalograma (EEG): actividad de fondo discretamente lentificada para la edad del paciente, en probable relación con discreta afectación cerebral difusa, con conservación de la organización y reactividad. Se registran brotes de actividad delta rítmico frontal intermitente (*frontal intermittent rhythmic delta activity –FIRDA–*). No se registra actividad epileptiforme, asimetrías interhemisféricas ni episodios paroxísticos.
- Valoración oftalmológica: tomografía de coherencia óptica (OCT) normal. Angiografía: isquemia periférica en ambos ojos. Zonas de obstrucción periférica más en el ojo izquierdo.
- Valoración otorrinolaringológica (ORL): audiometría tonal liminar (ATL) del oído derecho con déficit del 21% y del oído izquierdo con déficit del 15% con un escotoma en 4K y ligera caída en graves. Timpanometría: timpanograma de tipo A (dentro de la normalidad).

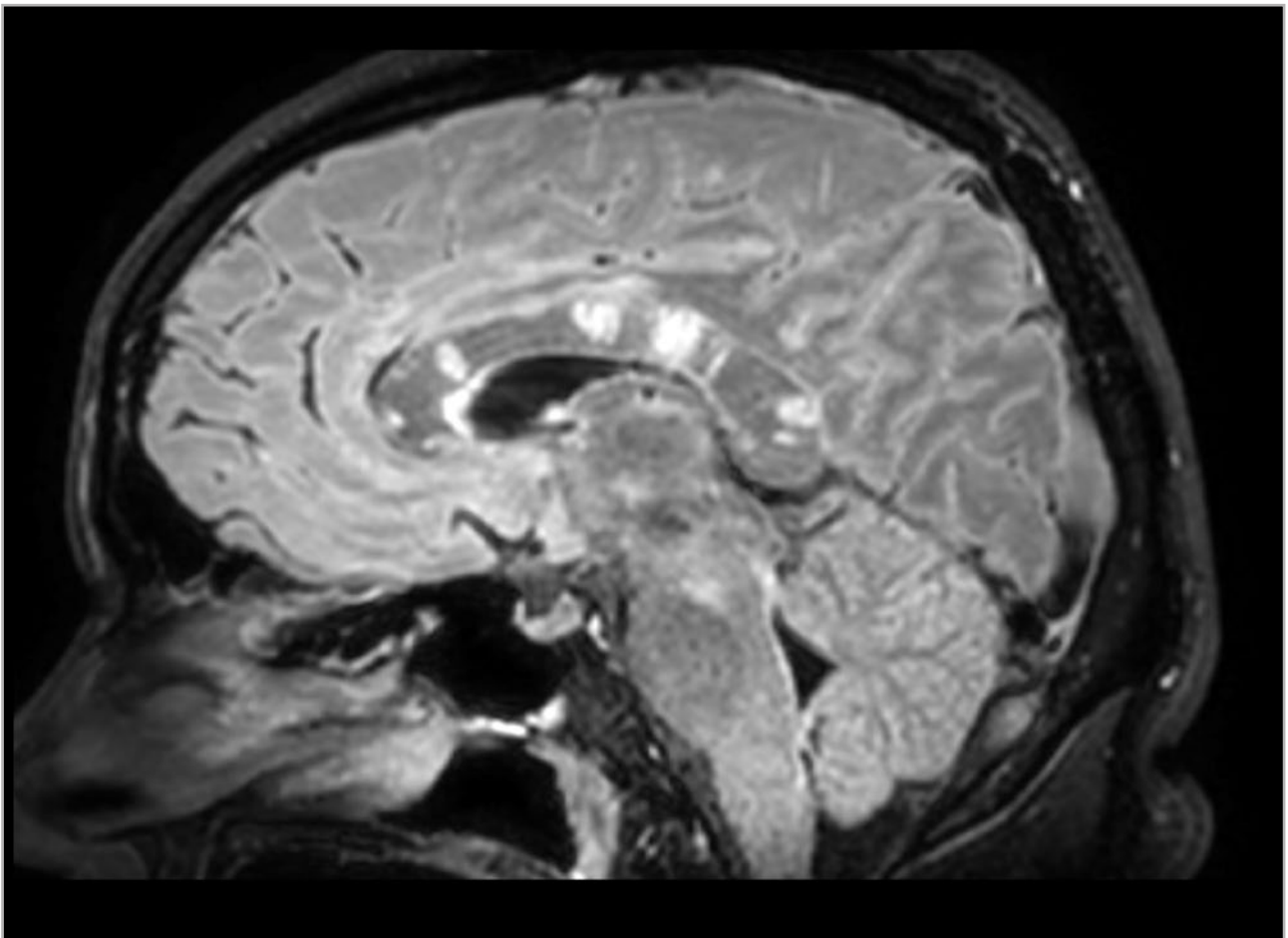


Figura 1. Resonancia magnética de cráneo.

Juicio clínico

Síndrome de Susac.

Tratamiento

Dada la sospecha diagnóstica, se inició tratamiento con metilprednisolona 1.000 mg durante 5 días, seguido de inmunoglobulinas 30 g al día durante 5 días.

El paciente presentó mejoría clínica neurológica y vestibular. Se le dio de alta con tratamiento de mantenimiento mediante inmunoglobulinas intravenosas mensuales, prednisona 70 mg/día y micofenolato de mofetilo (MMF) 100 mg cada 12 horas.

Durante el seguimiento ha presentado 1 recaída consistente en inestabilidad, al disminuir la frecuencia de las inmunoglobulinas intravenosas, por lo que tras un año de seguimiento se mantienen las inmunoglobulinas intravenosas mensuales, prednisona 30 mg en descenso y MMF.