

CARTAS AL EDITOR

Hematoma espinal intradural espontáneo asociado a hemorragia subaracnoidea cerebral: descripción de un caso[☆]

Spontaneous intradural spinal haematoma associated with a cerebral subarachnoid haemorrhage

Sr. Editor:

El hematoma espinal es una entidad poco común. De acuerdo con su localización puede clasificarse en epidural (el más frecuente), intradural, subaracnoideo o intramedular^{1,2}. La localización intradural supone alrededor del 4% del total de sangrados espinales³. Ocasionalmente se ha reseñado la asociación espontánea y simultánea en un mismo paciente de sangrado espinal e intracraneal, habiéndose descrito hasta el momento un total de 11 casos (sistema de búsqueda Pubmed hasta el año 2010)^{3–13}.

Presentamos una paciente en la que aparecen simultáneamente, y sin factores desencadenantes traumáticos aparentes, un extenso hematoma intradural espinal y una hemorragia subaracnoidea cerebral difusa. Revisamos los factores de riesgo que favorecen el sangrado espinal espontáneo y proponemos una hipótesis fisiopatológica que permita explicar su extensión intracraneal.

Se trata de una mujer de 74 años con antecedentes de cardiopatía valvular con prótesis biológicas en posición mitral y aórtica, hipertensión arterial bien controlada con enalapril y propranolol y fibrilación auricular paroxística en tratamiento con acenocumarol.

Acude de urgencia a nuestro centro como consecuencia de la aparición aguda de dolor cervical y debilidad en los miembros inferiores sin traumatismo previo. En el momento del ingreso la paciente está afebril y normotensa, así como consciente y orientada aunque discretamente bradipsíquica. En la exploración neurológica se aprecian signos de irritación meníngea y una parálisis completa de ambas extremidades inferiores con hipotonía y reflejos rotulianos y aquileos abolidos, y reflejo cutáneo plantar bilateralmente extensor. Se



Figura 1 La secuencia de la Resonancia Magnética de columna dorsal con extenso sangrado intrarraquídeo intradural.

evidencia una anestesia táctil y dolorosa con nivel dorsal bajo.

Menos de 12 horas después del inicio del cuadro se realiza una resonancia magnética nuclear (RMN) espinal en la que se objetiva un extenso sangrado de localización intradural, entre los espacios C2 y D10, que desplaza la médula hacia delante y la rodea en un 75% de su circunferencia (fig. 1). Al descubrirse en los cortes altos del estudio sangre en las

[☆] Presentado parcialmente como póster en el XIX Congreso de la Sociedad Europea de Neurología. Milán, junio de 2009.

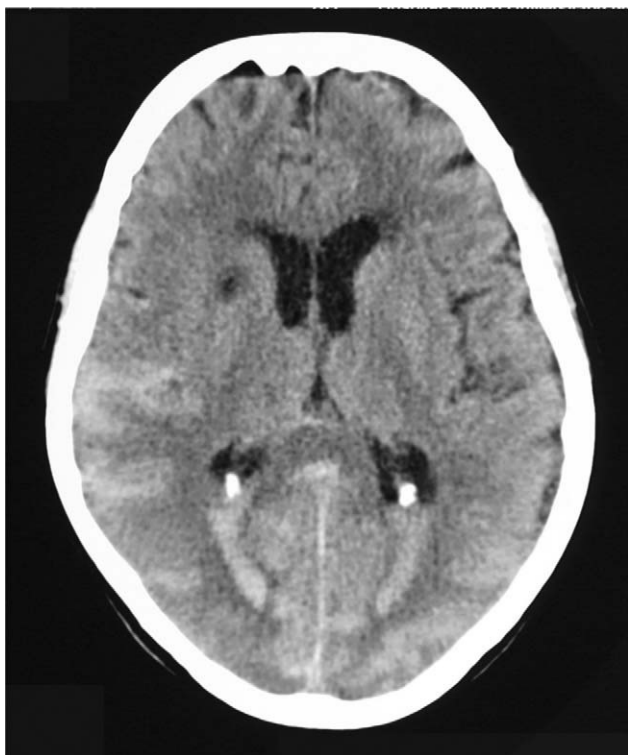


Figura 2 TC craneal con HSA bilateral de predominio posterior.

astas occipitales de los ventrículos laterales, se lleva a cabo a continuación una tomografía computarizada (TC) craneal, que muestra una hemorragia subaracnoidea bilateral de predominio posterior, con sangrado en ventrículos laterales con nivel líquido-sangre (fig. 2). En el estudio analítico no se observan alteraciones salvo un INR al ingreso de 4,45. Tras revertir la anticoagulación con vitamina K y plasma fresco congelado se evalúa la relación riesgo/beneficio de una posible intervención quirúrgica, optándose por el tratamiento conservador con corticoterapia.

En la semana siguiente al ingreso no se aprecia mejoría de la situación neurológica descrita, falleciendo la paciente como consecuencia de una infección respiratoria refractaria al tratamiento antibiótico.

Los hematomas espinales se han descrito asociados a traumatismos, anticoagulación, malformaciones vasculares, realización de una punción lumbar o diversos tipos de tumores¹. Respecto a la anticoagulación, la mayoría de los autores sugiere que, por sí misma, no sería suficiente para causar una hemorragia espinal, siendo necesaria bien la existencia de un *locus minoris resistentiae* en el que se inicie el sangrado, bien otros factores como edad avanzada, aterosclerosis o hipertensión arterial¹. En nuestra paciente a la sobredosificación de acenocumarol, en nuestra opinión el principal factor de riesgo (INR: 4,45), se suma la edad avanzada y la hipertensión arterial.

La aparición simultánea de hematomas espinales y hemorragias intracraneales ha sido descrita en contadas ocasiones³⁻¹³. Clínicamente esta asociación puede dar lugar, además de los síntomas de afectación medular, a otros como irritación meníngea, cefalea, vómitos, edema de papila, disminución del nivel de conciencia o crisis comiciales, en ocasiones sin síndrome de compresión medular asociado¹.

Respecto a la fisiopatología de los hematomas espinales, y centrándonos en los de localización intradural como el caso que nos ocupa, la causa inicial probablemente sea la rotura de vasos en el espacio subaracnoideo, vertiéndose la sangre inicialmente en el líquido cefalorraquídeo, y pasando posteriormente al espacio intradural¹⁴. En nuestra paciente parte de esta sangre pudo migrar cranealmente, hecho favorecido por la gran cuantía del sangrado y la postura en decúbito adoptada durante las primeras horas de evolución del cuadro. Por otro lado, la sobredosificación por acenocumarol pudo favorecer la aparición de una hemorragia intracraneal simultánea.

En conclusión, los hematomas espinales pueden complicarse con una extensión intracraneal, principalmente aquellos de gran cuantía o relacionados con el tratamiento anticoagulante. Hemos de estar atentos a esta posibilidad que puede ensombrecer el pronóstico tanto vital como funcional de estos pacientes.

Bibliografía

1. Kreppel D, Antoniadis G, Seeling W. Spinal hematoma: a literature survey with meta-analysis of 613 patients. *Neurosurg Rev.* 2003;26:1-49.
2. Varela Rois P, Regueira Portas M, Prado-San José F, González-García J, de La Lama A, Rodríguez Fernández MJ, et al. Hematoma subdural espinal espontáneo. *Rev Neurol.* 2009;48:156-8.
3. Yamaguchi S, Kurisu K, Arita K, Takeda M, Tani I, Araki O. Simultaneous cranial and spinal subdural hematoma. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2005;45:645-9.
4. Jain V, Singh J, Sharma R. Spontaneous concomitant cranial and spinal subdural haematomas with spontaneous resolution. *Singapore Med J.* 2008;49:53-8.
5. Yamaguchi S, Hida K, Akino M, Yano S, Iwasaki Y. Spinal subdural hematoma: a sequela of a ruptured intracranial aneurysm? *Surg Neurol.* 2003;59:408-12.
6. Lecouvet FE, Annet L, Duprez TP, Cosnard G, Scordidis V, Malghem J. Uncommon magnetic resonance imaging observation or lumbar hematoma with cranial origin. *J Comput Assist Tomogr.* 2003;27:530-3.
7. Bortolotti C, Wang H, Fraser K, Lanzino G. Subacute spinal subdural hematoma after spontaneous resolution of cranial subdural hematoma. Case illustration. *J Neurosurg.* 2004 *Spine*;100(4 Suppl):372-4.
8. Leber KA, Pendl G, Kogler S, Kammerhuber F, Ebner F. Simultaneous spinal and intracranial chronic subdural hematoma. Case illustration. *J Neurosurg.* 1997;87:644.
9. Tilich M, Kammerhuber F, Reittner P, Leber KA, Szolar DH. Chronic spinal subdural hematoma associated with intracranial subdural hematoma: CT and MRI. *Neuroradiology.* 1999;41:137-9.
10. Sánchez Rico P, Tomasa Irriguible TM, Catalán Eraso B, Martínez Vega S, Gener Raxach J, Klamburg I, et al. Hematoma epidural cervicotorácico espontáneo agudo. *Med Intensiva.* 2009;33:54-5.
11. Kishen T, Etherington G, Diwan A. Cranial subdural haematoma with concomitant spinal epidural and spinal subarachnoid haematomas: a case report. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2009;17(3):358-60.
12. Nakajima M, Fukuda S, Ikeda H, Suzuki Y. Chronic spinal subdural hematoma associated with chronic intracranial subdural hematoma. A case report. *No Shinkei Geka.* 2009;37(10):1013-7.
13. Yang MS, Tung YW, Yang TH, Chai JW, Chen CC, Chan SW, et al. Spontaneous spinal and intracranial subdural hematoma. *J Formos Med Assoc.* 2009;108(3):258-61.

14. Mashiko R, Noguchi S, Uemura K, Takada T, Matsumura A. Lumbar subdural hematoma. Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2006;46:258–61.

M.L. Peñas^a, A.L. Guerrero^{a,*}, M. Rodríguez Velasco^b, S. Herrero^a

^a Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España

^b Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: gueneuro@gmail.com
(A.L. Guerrero).

doi:10.1016/j.nrl.2010.07.032

Cavernomatosis múltiple familiar: descripción de una nueva mutación[☆]

Familial multiple cavernomatosis: description of a new mutation

Sr. Editor:

Los angiomas cavernosos suman hasta el 13% de las lesiones cerebrales vasculares y consisten en cavidades capilares anormalmente agrandadas rodeadas por una fina capa de endotelio y sin intervención de parénquima cerebral^{1–4}. Con una prevalencia del 0,1 - 0,5%, pueden ser únicos o múltiples y esporádicos o familiares. Los casos familiares (CMF) suponen hasta un 50% y suelen presentarse con múltiples lesiones en un 84% frente al 15-25% de los esporádicos^{5,6}.

La CMF es un trastorno genético autosómico-dominante de expresión variable y penetrancia clínica y radiológica incompletas⁷. El estudio genético es positivo en el 70% de casos, hallándose mutaciones (heredadas o *de novo*) que ocasionan pérdidas de función de la proteína codificada en 3 loci distintos: CCM1/KRIT1 (7q11-q22) en el 40% de los casos, CCM2/MGC 4607 o malcavernina (7p13-15) en el 20% y CCM3/PDCD10 (3q25.2-q27) en el 10-20%. Se han identificado más de 90 mutaciones distintas en CCM1, 8 en CCM2 y 7 en CCM3. La sensibilidad del *screening* genético aumenta en los pacientes con más familiares afectados (96%) respecto a los casos esporádicos con lesiones múltiples (57%)^{7,8}.

La hipótesis del mecanismo *two-hit* o "en dos pasos" ha cobrado importancia en recientes estudios sobre la patogenia de esta entidad: sería necesaria la pérdida o mutación de los dos alelos del gen para padecer la enfermedad^{9–11}.

Las manifestaciones clínicas, de inicio entre 20 y 40 años, comprenden crisis epilépticas, cefalea y déficit neurológico por hemorragia cerebral o compresión. La mayoría de cavernomas se localizan supratentorialmente, aunque pueden encontrarse también en el troncoencéfalo y la médula espinal¹². La resonancia magnética (RM), y en especial la secuencia ecogradiante, es la prueba más sensible para su detección. La imagen característica es en "palomita de maíz", con núcleo reticulado bien delimitado, señal heterogénea por sangre en distintos estadios y reborde hipointenso de hemosiderina⁷.

Presentamos a 8 pacientes (5 varones y 3 mujeres) pertenecientes a una misma familia con cavernomas cerebrales múltiples en la RM, en los que se realizó estudio genético, siendo positivo en todos ellos para una mutación en el gen CCM1 no descrita previamente en la literatura. Se trata de 4 hermanos afectados de un total de 6, y de 4 hijos de estos. El resto de familiares de primer y segundo grado (fig. 1) permanecían sanos hasta el momento del presente estudio, realizándose en 2 de los casos asintomáticos un estudio genético que resultó ser negativo para la mutación hallada en esta familia, así como una RM cerebral que fue normal.

Su clínica de inicio consistió en crisis comiciales en 5 (3 varones y 2 mujeres), déficit focal neurológico en 2 (varones) consistente en parestesias y monoparesia MII en un caso y ataxia con nistagmus y paresia del VI par izquierdo en otro y cefalea en una (mujer). La RM mostraba cavernomas cerebrales múltiples típicos en hemisferios cerebrales, troncoencéfalo y, en un caso, medular (fig. 2). En RM seriadas se observó aparición de nuevas lesiones y evolución de las anteriores. Cinco pacientes presentaron sangrado agudo en la RM (3 mujeres y 2 varones) en protuberancia derecha, 3 frontales izquierdas y uno en raíz de cola de caballo.

El análisis genómico del ADN leucocitario realizado mediante la técnica de SSCP (*single-strand conformational polymorphism*) /heterodúplex, secuenciación de los fragmentos con movilidad anómala, rastreo mutacional de los exones y fragmentos intrónicos colindantes del 1 al 12 del gen CCM1, que corresponden a los exones 8 al 19¹³, se demostró una misma mutación (c.1585. del C) en el exón 8 de dicho gen, consistente en una delección de la base citosina en la posición 1585 (siendo la referencia de la secuencia del ADN codificante o cADN para esta numeración nucleotídica la NM.194456.1 según la *Human Gene Mutation Database*). Dicha mutación (de tipo *frameshift*) altera la pauta de lectura llevando a un codón de STOP prematuro y, por tanto, a una proteína truncada. Este tipo de mutaciones son las que mayoritariamente se han descrito en este gen.

El gen CCM1, responsable de la mayoría de casos de CMF en familias hispanas, contiene 19 exones que codifican para la proteína Krit 1 (*Krev Intrereaction Trapped 1*), de 736 aminoácidos. Entre los exones 8 y 19 del gen se han descrito la práctica totalidad de mutaciones detectadas en pacientes con CMF^{8,13}.

Mostramos una mutación en el gen CCM1 no descrita previamente en otras familias con CMF y que aparece relacionada con la enfermedad, apoyando su carácter etiológico.

La realización del estudio genético y seguimiento radiológico a posibles portadores asintomáticos con familiares

[☆] El presente trabajo fue presentado como póster en la XXVI Reunión de la Sociedad Valenciana de Neurología (El Albir, 2009).