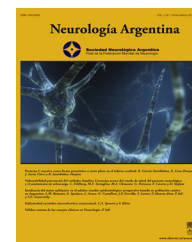




Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Casuística

Forma inflamatoria de angiopatía amiloide cerebral: reporte de un caso en Argentina

Pablo L. Verón^{a,*}, Javier E. Doumic^a, Marcelo L. Migliacci^a,
Carlos Rugilo^b y Ana Lía Taratuto^{c,d}

^a Área de Neurología y Neurofisiología, Clínica Privada Pueyrredón, Mar del Plata, Argentina

^b Consultor de Neuroradiología, Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina

^c Consultora en Neuropatología, Departamento de Neuropatología, Instituto de Investigaciones Neurológicas-FLENI-, Buenos Aires, Argentina

^d Sección de Neuropatología, Laboratorio de Patología, Hospital Nacional de Pediatría J. P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de junio de 2015

Aceptado el 1 de agosto de 2015

Palabras clave:

Angiopatía amiloide cerebral

Edad avanzada

Inflamación

Resonancia magnética

RESUMEN

Introducción: La forma inflamatoria de angiopatía amiloide cerebral es una presentación recientemente descrita y poco frecuente. Produce deterioro cognitivo, crisis epilépticas, signos neurológicos focales y cefalea.

Caso clínico: Mujer de 73 años, con cuadro de 3 meses de evolución consistente en alteración del lenguaje, crisis epiléptica y encefalopatía. La resonancia magnética de encéfalo evidenció una imagen extensa en la región temporooccipital izquierda. Se realizó biopsia cerebral y tratamiento inmunosupresor, con buena respuesta. El estudio anatomopatológico reveló la presencia de angiopatía amiloide cerebral.

Conclusiones: Esta enfermedad debe ser incluida en el diagnóstico diferencial ante un cuadro de encefalopatía aguda o subaguda en pacientes de edad avanzada.

© 2015 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cerebral amyloid angiopathy related inflammation: Case report in Argentina

ABSTRACT

Introduction: The inflammatory form of cerebral amyloid angiopathy is a recently described and not very frequent presentation. It manifests with cognitive decline, seizures, focal neurological signs and headaches.

Clinical case: A 73 year old woman presents in the last 3 months language disorder, seizures and encephalopathy. Cerebral magnetic resonance showed extensive image in left

Keywords:

Cerebral amyloid angiopathy

Elderly

Inflammation

Magnetic resonance

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pablolveron@yahoo.com.ar (P.L. Verón).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2015.08.003>

1853-0028/© 2015 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

temporo-occipital region. Cerebral biopsy and immunosupresor treatment was done, with good response. The pathologic study showed the presence of cerebral amyloid angiopathy. **Conclusions:** The inflammatory form of cerebral amyloid angiopathy must be included in the deferential diagnosis in cases of acute or subacute encefalopathy in elderly patients.

© 2015 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La angiopatía amiloide cerebral (AAC) esporádica es una enfermedad común que afecta a los vasos de pequeño calibre del cerebro. Se caracteriza por el depósito progresivo de proteína beta-amiloide en la pared de las arterias de mediano y pequeño tamaño, arteriolas y capilares de la corteza cerebral y de las leptomeninges adyacentes^{1,2}. El principal factor de riesgo conocido es la edad avanzada. Según estudios basados en autopsias, la prevalencia en pacientes de edad avanzada sin demencia es del 20-40%, y en pacientes con demencia, del 50-60%¹. Los alelos de apolipoproteína E son el único factor de riesgo genético conocido para la AAC esporádica¹. La manifestación clínica más frecuente es la hemorragia intracerebral espontánea^{1,2}. Recientemente, se ha descrito una forma de presentación inflamatoria de la angiopatía amiloide cerebral (I-AAC)³, en la cual se produce una respuesta autoinmune, con inflamación vascular o perivascular de los vasos sanguíneos que contienen depósitos de beta-amiloide^{1,3,4}. Solo existen series de casos reportados, con aproximadamente 70 casos descritos en la bibliografía⁵. Clínicamente se puede manifestar como un cuadro de inicio agudo o subagudo con deterioro cognitivo, crisis epilépticas, déficit neurológico focal o cefalea^{1,2,4,5}. El genotipo épsilon 4-épsilon 4 de la apolipoproteína E se presenta con más frecuencia asociado a esta forma de presentación de AAC^{2,4}. En la resonancia magnética (RM) de cerebro se presenta con múltiples imágenes hiperintensas en secuencias T2 y FLAIR, parcheadas o confluentes, con distribución asimétrica, localizadas en la sustancia blanca subcortical y con menos frecuencia comprometiendo la región cortical adyacente, en uno o más territorios lobares (frontal, parietal, temporal y occipital), con microhemorragias en la región corticosubcortical en secuencia eco de gradiente (T2*-GRE), sin restricción en difusión en secuencia ADC, consistente con edema vasogénico, pudiendo presentarse con o sin realce con gadolinio³⁻⁶. En el líquido cefalorraquídeo pueden encontrarse hallazgos inespecíficos, como pleocitosis y/o hiperproteínorraquia^{3,5}. Chung et al. propusieron unos criterios diagnósticos en el año 2011 para el diagnóstico de I-AAC (tabla 1)⁵. El diagnóstico de I-AAC definitiva se realiza mediante biopsia de cerebro y leptomeninges, donde se observa el depósito de amiloide vascular acompañado de cambios inflamatorios perivasculares, intramurales o transmural, con o sin formación de granulomas, con o sin células gigantes multinucleadas^{2,3,5}. El diagnóstico de I-AAC probable se realiza sin necesidad de la biopsia cerebral, con base en el cuadro clínico y los hallazgos radiológicos característicos en las imágenes de RM de cerebro⁵. Presenta, en general, buena respuesta al tratamiento inmunosupresor, el cual se

lleva a cabo con corticoides u otro inmunosupresor (ciclofosfamida, metotrexato, micofenolato de mofetilo), con mejoría clínica y radiológica en la mayoría de los casos (70-75%) luego de 1-3 semanas del inicio del tratamiento, de forma completa o parcial²⁻⁵. La duración óptima del tratamiento aún debe ser determinada, pero debe basarse en la respuesta clínica y radiológica⁵. El pronóstico es, en general, favorable, con un curso evolutivo monofásico una vez realizado el tratamiento, aunque en algunos casos se presentan recidivas luego de la suspensión del tratamiento inmunosupresor^{4,5}.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino, de 73 años de edad, con antecedentes de poliquistosis renal severa, insuficiencia renal crónica sin requerimiento de hemodiálisis, anemia crónica e hipertensión arterial, en tratamiento con enalapril 10 mg/día y eritropoyetina humana (aplicaciones cada 5-10 días).

Presentó cuadro de aproximadamente 3 meses de evolución, de curso progresivo, inicialmente con alteración del

Tabla 1 – Criterios diagnósticos propuestos para inflamación asociada a angiopatía amiloide cerebral

I-AAC probable

Todos los siguientes:

1. Inicio agudo o subagudo de los síntomas
2. Edad igual o mayor a 40 años
3. Al menos uno de los siguientes hallazgos clínicos: cefalea, cambios en el estado mental o en la conducta, signos neurológicos focales y crisis epilépticas
4. RM de cerebro con imágenes parcheadas o confluentes hiperintensas en secuencias T2 y FLAIR, que son:
 - a. Usualmente asimétricas
 - b. Con o sin efecto de masa
 - c. Con o sin realce con contraste en parénquima o leptomeninges
5. Evidencia de ACC preexistente en secuencia SWI de RM:
 - a. Hemorragias o microhemorragias corticales y subcorticales múltiples y/o
 - b. Hemorragia lobar reciente o pasada
6. Ausencia de neoplasia, infección u otra causa

I-AAC definitiva

Todos los anteriores más confirmación histopatológica con:

1. Inflamación perivascular, transmural y/o intramural
2. Depósito de amiloide en los vasos en la corteza y las leptomeninges del área afectada

I-ACC: inflamación asociada a angiopatía amiloide cerebral; RM: resonancia magnética.

Criterios diagnósticos propuestos por Chung et al. en el año 2011.

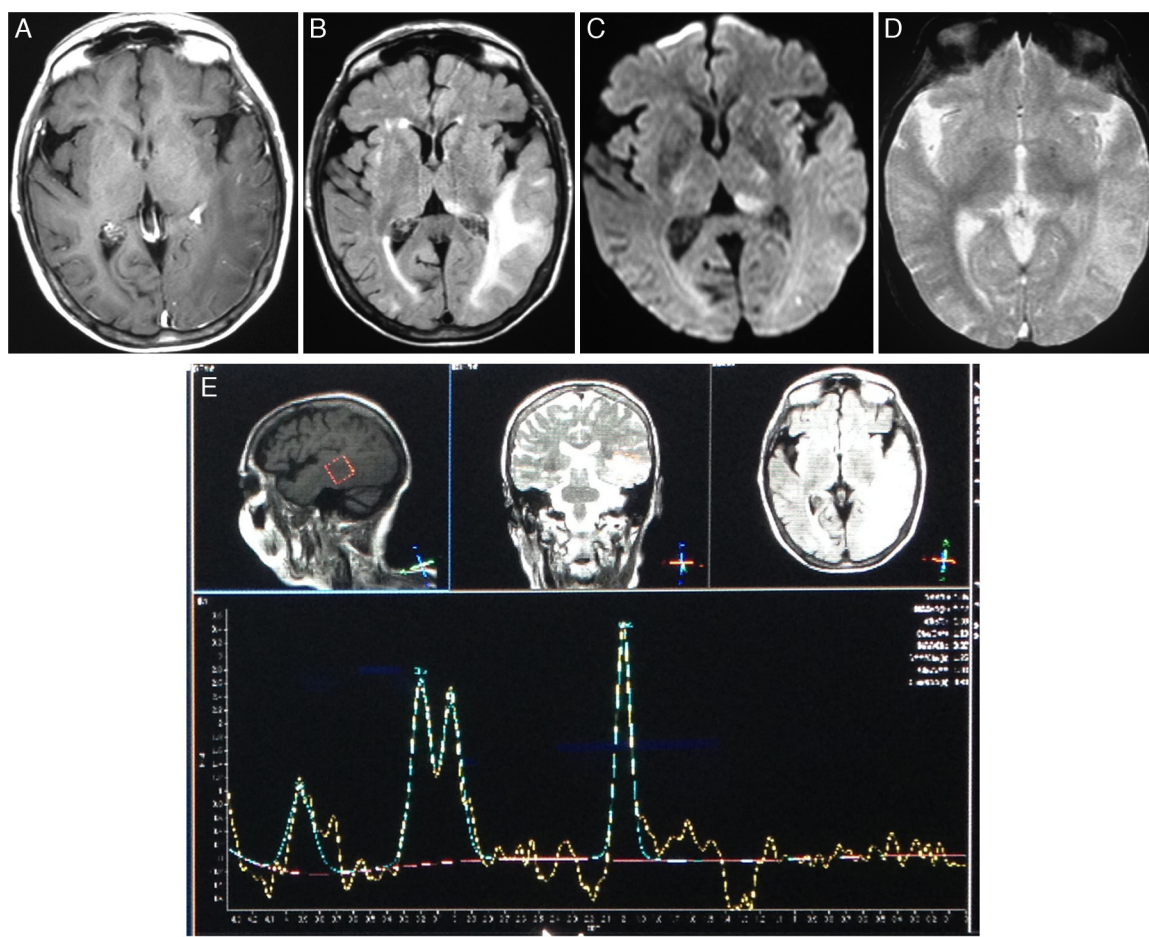


Figura 1 – Resonancia magnética de cerebro.

Cortes axiales en secuencias T1 con gadolinio (A), FLAIR (B), DWI (C), T2-GRE (D) y espectroscopía monovoxel con TE de 136 ms (E).

Se observa una extensa lesión subcortical temporooccipital izquierda con señal hipointensa en T1 e hiperintensa en FLAIR asociada a un aumento del refuerzo leptomeníngeo con el contraste y efecto de masa por colapso de los surcos corticales adyacentes. Además, se aprecian múltiples señales puntiformes hiperintensas en FLAIR en la sustancia blanca subcortical y lobular frontal bilateralmente y occipital derecha.

En la secuencia de difusión solo existen áreas focales de restricción en el lóbulo occipital y el pulvinar a izquierda.

No se observan microhemorragias en la secuencia T2*-GRE.

En la curva espectroscópica se observa un descenso de la relación N-acetil-aspartato/creatina, sin cambios significativos en la relación colina/creatina. Es evidente un doblete negativo en 1,3 ppm compatible con lactato.

lenguaje (anomias) y bradipsiquia, con dificultad creciente para realizar sus actividades habituales, temblor leve en ambas manos y trastorno de ansiedad, sin otros cambios conductuales. En el interrogatorio dirigido no refirió cuadro infeccioso o vacunación reciente. Tampoco presentó registros febriles, cefalea o vómitos.

En el examen neurológico se evidenció la presencia de anomias (sin parafasias), ligera inestabilidad en la prueba de Romberg, temblor postural y cinético leve y simétrico en los miembros superiores, sin otros hallazgos de relevancia. Obtuvo 26/30 puntos en el Mini-Examen del Estado Mental y 10/10 puntos en el test del reloj.

En la RM de encéfalo (fig. 1) se evidenció una imagen extensa a nivel subcortical temporooccipital izquierdo, hiperintensa en secuencias T2 y FLAIR e hipointensa en secuencia

T1, con leve refuerzo leptomeníngeo con el gadolinio, aisladas áreas focales de restricción y ligero efecto de masa por compresión de los espacios subaracnoideos corticales y el atrio ventricular adyacentes. No se hallaron imágenes compatibles con microhemorragias en secuencia eco de gradiente (T2*-GRE). En secuencia de angiorresonancia de vasos intracraneales se observó una imagen nodular compatible con aneurisma sacular de 10 mm a nivel de la bifurcación de la arteria cerebral media izquierda, y otra imagen de similares características compatible con aneurisma de 3 mm en la bifurcación de la arteria cerebral media derecha.

Los exámenes de laboratorio (en sangre y en líquido cefalorraquídeo) realizados se muestran en la tabla 2.

Presentó un episodio compatible con crisis epiléptica (crisis parcial compleja secundariamente generalizada), que cedió

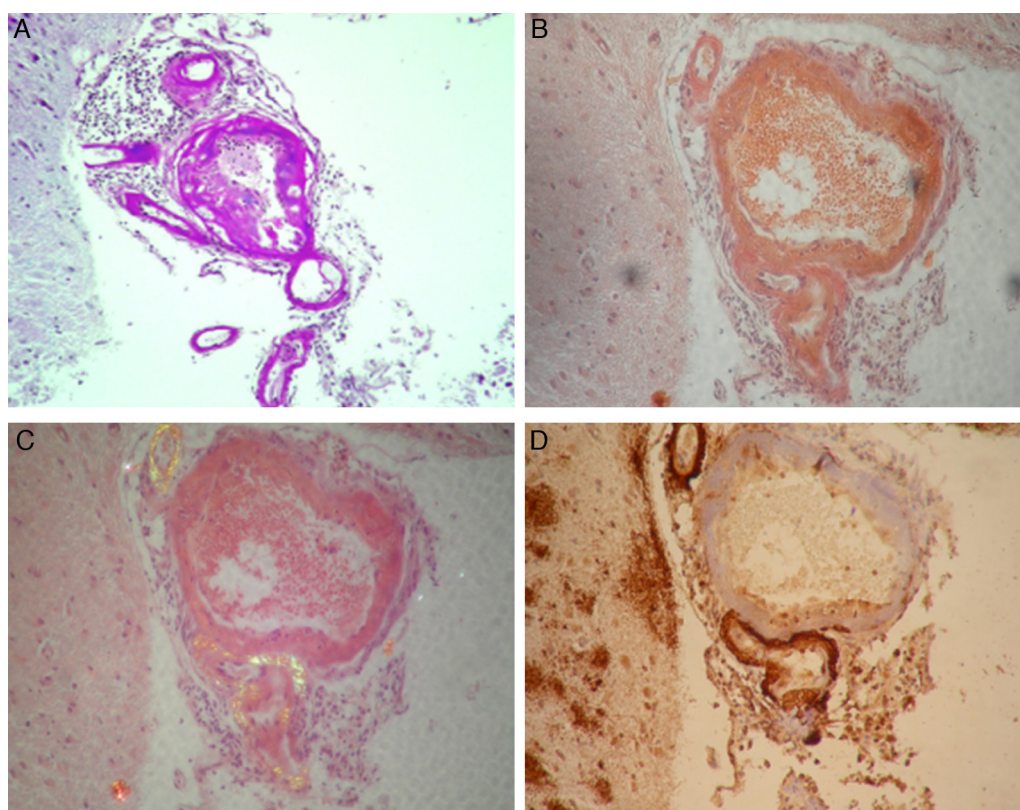


Figura 2 – Anatomía Patológica. A. Vasos leptomeníngeos con infiltrado inflamatorio perivascular y de pared vascular (PAS, $\times 100$). B. Vasos leptomeníngeos con infiltrado inflamatorio perivascular y de pared vascular (Rojo Congo, $\times 200$). C. Vasos leptomeníngeos con infiltrado inflamatorio perivascular y de pared vascular (Rojo Congo polarizado, áreas con polarización amarillo verdosa, $\times 200$). D. Vasos leptomeníngeos con infiltrado inflamatorio perivascular y de pared vascular, con placas de beta-amiloide en la corteza cerebral (inmunomarcación beta-amiloide, $\times 200$).

Tabla 2 – Exámenes de laboratorio

Prueba	Resultado
ERS	3 mm/hora
Proteína C reactiva	< 6 mg/l
Serología para V.I.H.	no reactivo
VDRL	no reactivo
Dosaje de vitamina B12	430 pg/ml
TSH	6.59 U/ml
T4L	1.36 ng/dl
Ac anti-tiroperoxidasa	< 6.50 U/ml
Ac anti-tioglobulina	21UI/ml
LCR	Examen físico: aspecto cristal de roca Examen citológico: glóbulos blancos 0 mm ³ Examen químico: glucosa 0.46 g/l, proteínas 0.69 g/l Examen directo y cultivo negativos. VDRL no reactivo PCR para HSV tipo 1 y tipo 2 negativo PCR para poliomavirus JC negativo
ERS: Eritrosedimentación; V.I.H.: virus de la inmunodeficiencia humana; VDRL: Venereal Disease Research Laboratory; TSH: tirotrófina; T4L: Tiroxina libre; LCR: Líquido cefalorraquídeo; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; HSV: virus Herpes Simple.	

con diazepam por vía intravenosa. Se inició tratamiento con fenitoína (100 mg/8 h). En las 48 h siguientes el cuadro progresó con afasia mixta severa y, posteriormente, nivel de conciencia fluctuante, con períodos durante los cuales presentaba apertura ocular al estímulo verbal, respuesta verbal con emisión de sonidos incomprensibles y respuesta motora de localización al estímulo doloroso, con episodios de excitación psicomotriz, por lo que ingresó en la Unidad de Terapia Intensiva.

Se realizó tomografía axial computarizada de tórax, abdomen y pelvis con doble contraste, sin hallarse imagen compatible con neoplasia.

Se realizó una RM de encéfalo con espectroscopía (fig. 1), en la que se evidenció un descenso del pico de N-acetil-aspartato y de la relación N-acetil-aspartato/creatina, con presencia de lactato. No se observan cambios significativos en el pico de colina.

Se realizó una biopsia de cerebro y meninges, y se inició tratamiento empírico con pulso de corticoides en altas dosis por vía intravenosa (metilprednisolona 1 g/día durante 5 días), luego de lo cual se continuó con un descenso progresivo de los corticoides con meprednisolona por vía oral. La paciente presentó una mejoría del cuadro de forma gradual.

En el estudio anatomopatológico (fig. 2) se encontraron hallazgos compatibles con AAC, con algunos vasos

trombosados e inflamación agregada, y un extenso depósito de beta-amiloide vascular y en placas a nivel cortical.

En la RM de cerebro de control realizada se observó la resolución completa de la lesión extensa localizada en el lóbulo temporooccipital izquierdo previamente descrita.

El diagnóstico final fue de I-AAC. La paciente fue dada de alta luego de un mes de internación, con afasia de expresión moderada, y no se repitieron las crisis epilépticas.

Comentarios

Se ha expuesto el caso de una paciente con I-AAC, la cual es una forma de presentación infrecuente de una enfermedad relativamente habitual. Consideramos que ante un cuadro de encefalopatía de evolución aguda o subaguda en un/a paciente de edad avanzada, esta enfermedad debe ser incluida entre los diagnósticos diferenciales, aun si no se observan microhemorragias en la secuencia T2*-GRE en la RM de cerebro, ya que es una de las causas potencialmente tratables de deterioro cognitivo rápidamente progresivo⁷. Tanto en el artículo publicado por Kinnecom et al. como en el de Chung et al. se propone la posibilidad de realizar el diagnóstico de I-AAC sin efectuar la biopsia cerebral, basándose en el cuadro clínico típico y en las imágenes de RM de cerebro características, e iniciar tratamiento inmunosupresor empírico con corticoides en altas dosis, reconsiderando la necesidad de biopsia cerebral si hubiera una falla de respuesta dentro de las 3 semanas del inicio del mismo^{4,5}. En esta paciente, al igual que en el caso descrito por Sakaguchi et al.⁸, no se observaron imágenes compatibles con microhemorragias en la secuencia eco de gradiente (T2*-GRE) de RM de cerebro, por lo que no se podrían aplicar los criterios diagnósticos propuestos para el diagnóstico de I-AAC probable. Esto demuestra que en algunos casos es imprescindible la realización de una biopsia cerebral.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses relacionado con el contenido de esta publicación.

Agradecimientos

Se agradece la colaboración al Dr. Sergio Gonorazky y al Dr. Matías Landi.

BIBLIOGRAFÍA

1. Charidimou A, Gang Q, Werring DJ. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: Recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:124-37.
2. De la Riva P, Moreno F, Carrera N, Barandiarán M, Arruti M, Martí-Massó JF. Respuesta al tratamiento con corticoides en un caso de angiopatía amiloide inflamatoria sin realización de biopsia. *Rev Neurol*. 2012;55:408-12.
3. Eng JA, Frosch MP, Choi K, Rebeck GW, Greenberg SM. Clinical manifestations of cerebral amyloid angiopathy related inflammation. *Ann Neurol*. 2004;55:250-6.
4. Kinnecom C, Lev MH, Wendell L, Smith EE, Rosand J, Frosch MP, et al. Course of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Neurology*. 2007;68:1411-6.
5. Chung KK, Anderson NE, Hutchinson D, Synek B, Barber PA. Cerebral amyloid angiopathy related inflammation: three case reports and a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:20-6.
6. Martucci M, Sarria S, Toledo M, Coscojuela P, Vert C, Siurana S, et al. Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: Imaging findings and clinical outcome. *Neuroradiology*. 2014;56:283-9.
7. Wengert O, Harms L, Siebert E. Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: A treatable cause of rapidly-progressive dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012;24:E1-2.
8. Sakaguchi H, Ueda A, Kosaka T, Yamashita S, Kimura E, Yamashita T, et al. Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation presenting with steroid-responsive higher brain dysfunction: Case report and review of the literature. *J Neuroinflammation*. 2011;8:116.