

Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible asociado a anastrozol: una causa inusual de alto impacto

Juliana Coral-Casas, Andrés Ricaurte-Fajardo, Silvia J. McCormick, Iván Baracaldo, Camilo A. Jiménez, Juan A. Mejía

Pontificia Universidad Javeriana.
Bogotá, Colombia.

Correspondencia:

Andrés Ricaurte Fajardo. Pontificia Universidad Javeriana. Carrera 7, n.º 40-62. Bogotá, Colombia.

E-mail:

andres.ricaurte@javeriana.edu.co

Nota:

Presentado como póster en el XXV Congreso Colombiano de Medicina Interna (Santiago de Cali, Colombia, 17 de agosto de 2018); el resumen se publicó en un suplemento de *Acta Médica Colombiana*.

Aceptado tras revisión externa:
28.01.19.

Cómo citar este artículo:

Coral-Casas J, Ricaurte-Fajardo A, McCormick SJ, Baracaldo I, Jiménez CA, Mejía JA. Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible asociado a anastrozol: una causa inusual de alto impacto. *Rev Neurol* 2019; 68: 250-4. doi: 10.33588/rn.6806.2018373.

© 2019 Revista de Neurología

Introducción. El síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR) es una entidad de baja incidencia, de etiología multifactorial y amplio espectro de presentación. El principal síntoma es la cefalea de tipo trueno. Puede estar acompañado de focalización neurológica y cursar con desenlaces clínicos variable que incluso pueden llevar a la muerte. El diagnóstico es clínico e imaginológico, y el tratamiento incluye adoptar medidas generales de monitorización, manejo sintomático, identificar la etiología y actuar sobre ella para evitar recurrencia.

Caso clínico. Mujer de 71 años con antecedente de cáncer de seno, tratada inicialmente con tamoxifeno; por presentar urticaria, se escalonó tratamiento con anastrozol. Ingresó por cefalea de tipo trueno, afasia anterior y somnolencia. La paciente refirió un evento similar una semana antes del ingreso. En la resonancia magnética cerebral evidenció una hemorragia subaracnoidea (HSA) pequeña de la convexidad temporoparietal izquierda, y la panangiografía documentó vasoespasmo en la región parietal posterior, lo que confirmó el diagnóstico de SVCR más HSA. Durante el ingreso presentó tres eventos de iguales características, que requirieron monitorización intensiva y dos panangiografías terapéuticas con nimodipino intraarterial, con posterior resolución del vasoespasmo. Permanece asintomática seis meses después.

Conclusión. El SVCR constituye un reto diagnóstico dada su presentación variable y su etiología multifactorial. En este caso, el SVCR más HSA está asociado al uso de anastrozol. Hasta el momento no hay casos descritos de inhibidores de la aromatasa asociados a esta patología, que debe comunicarse para su farmacovigilancia.

Palabras clave. Angiografía cerebral. Cefalea. Hemorragia subaracnoidea. Inhibidor de la aromatasa. Resonancia magnética. Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible.

Introducción

El síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR), o síndrome de Call-Fleming, es una entidad poco frecuente, de etiología desconocida y multifactorial. En 1988, fue descrita por primera vez por Call y Fleming en una serie de cuatro pacientes hombres y mujeres, donde observaron, como factor común, una 'vasoconstricción arterial cerebral segmentaria y reversible' en pacientes con cefalea súbita, intensa, fluctuante, con o sin déficit neurológico, crisis epilépticas y que se correlacionaron con hallazgos angiográficos anormales [1-3].

Constituye un reto diagnóstico, dada su baja incidencia. Sin embargo, se ha descrito en la bibliografía que esta entidad afecta predominantemente a las mujeres. Los estudios publicados demuestran que puede afectar a individuos de todas las edades, con rango de 13-65 años y una edad media de $42 \pm 4,5$ años. Dentro de las posibles etiologías, se han descrito embarazo, migraña, puerperio, abandono brusco del tabaquismo, sustancias vasoactivas y medicamentos, entre otros [2,4-6], por lo que la notifica-

ción de esta enfermedad asociada a nuevas posibles etiologías es importante.

El cuadro clínico típico es súbito y recurrente, con signos clínicos relevantes, como cefalea de tipo trueno, focalización neurológica, náuseas, vómito, hipertensión arterial y, en algunas ocasiones, crisis epilépticas. Los síntomas pueden recurrir hasta tres semanas después del inicio de la sintomatología, se pueden presentar en múltiples oportunidades y en la mayoría de los casos se autorresuelven en un período de uno a tres meses [7,8]. El diagnóstico de esta enfermedad es clínico y radiológico, y debe cumplir con los criterios expuestos por Calabrese et al [1,2,9]:

- Documentar vasoconstricción arterial cerebral multifocal y segmentaria por angiografía transfemoral o indirectamente por angiotomografía/resonancia.
- No evidenciar hemorragia subaracnoidea (HSA) aneurismática.
- Líquido cefalorraquídeo normal o casi normal (proteínas < 80 mg%, leucocitos < 10 mm³, glucosa normal).

Figura 1. Resonancia magnética cerebral: secuencia de susceptibilidad magnética que demuestra hemorragia subaracnoidea aguda en surcos de la región parietotemporal izquierda.

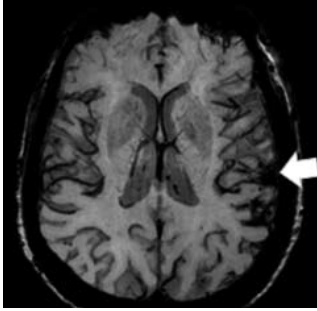
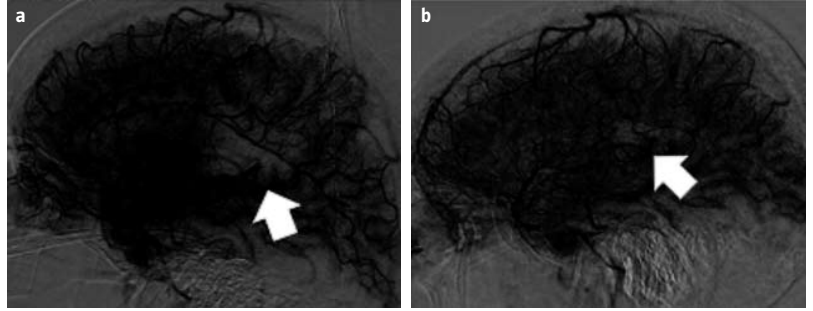


Figura 2. Parenquimograma supratentorial izquierdo pre (a) y posnimodipino intraarterial (b): se observa una disminución del área de defecto de llenamiento parietotemporal, compatible con una respuesta del lecho capilar al tratamiento antagonista del calcio, asociado con mejoría clínica.



- Cefalea aguda, intensa, con o sin síntomas o signos neurológicos.
- Reversión de anomalías angiográficas durante las 12 semanas siguientes de haber iniciado las manifestaciones clínicas.

Una vez que se realiza la aproximación diagnóstica clínica, se debe recurrir a neuroimágenes que soporten el diagnóstico. Inicialmente, la tomografía axial computarizada puede mostrar algunas complicaciones tempranas que pueden ocurrir en la primera semana del inicio de los síntomas, como HSA de la convexidad de origen no aneurismático, hemorragia intraparenquimatosa y, con menor frecuencia, leucoencefalopatía. En la segunda semana, el paciente puede presentar ataque isquémico transitorio e infartos cerebrales [10,11]; sin embargo, esta neuroimagen en la mayoría de los casos puede ser normal.

La resonancia magnética puede ser normal hasta en un 20% de los pacientes dentro de la primera semana, o puede documentarse HSA de la convexidad de origen no aneurismático [12]; en la segunda semana pueden aparecer zonas de infarto, especialmente en las regiones alrededor de las arterias afectadas [7].

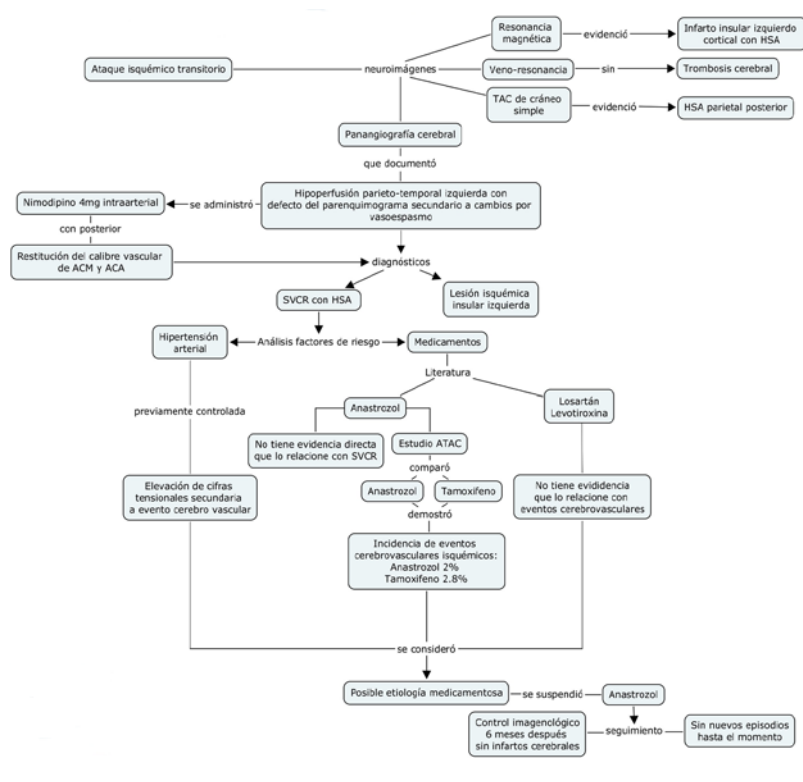
En cuanto al tratamiento del SVCR, no hay evidencia suficiente de un manejo específico efectivo; sin embargo, los bloqueadores de canales de calcio como nimodipino y verapamilo han sido los agentes que más se han utilizado en los casos descritos en la bibliografía, con resultados variables. En general, el tratamiento se da entre cuatro y ocho semanas, y para el seguimiento del vasoespasmio se utiliza el Doppler transcraneal [7,13-15].

Caso clínico

Mujer de 71 años, que presentó una semana previa al ingreso un cuadro súbito consistente en disartria, afectación del lenguaje y somnolencia asociado a cefalea de tipo trueno de localización hemicraneal izquierda, de dos minutos de duración, sin desencadenante aparente, que autorresolvió sin recibir tratamiento alguno. En el momento del ingreso, la paciente sufrió un cuadro clínico de sintomatología similar, de una hora de duración, por lo que se consideró como diagnóstico inicial un ataque isquémico transitorio. La paciente tenía como antecedente cáncer de seno, tratado inicialmente con tamoxifeno durante una semana, pero presentó urticaria, por lo que se escaló a tratamiento con anastrozol desde hace cuatro años; adicionalmente, hipertensión arterial hace 10 años en tratamiento con losartán e hipotiroidismo hace ocho años en tratamiento con levotiroxina.

En el examen físico presentó una presión arterial de 189/76 mmHg, una frecuencia cardíaca de 75 latidos/min, una frecuencia respiratoria de 16 respiraciones/min y saturación de oxígeno del 92% con FIO_2 del 21%. El examen físico general fue normal, y en el examen neurológico la paciente se encontraba somnolienta, con afasia anterior con múltiples bloqueos en el lenguaje que limitaba la valoración de la esfera mental, pares craneales sin alteraciones y motor normal, sin signos meníngeos. Se realizó una tomografía axial computarizada cerebral que evidenció HSA pequeña parietal posterior y resonancia magnética que documentó infarto insular izquierdo cortical con HSA (Fig. 1) y venorresonancia sin evidencia de trombosis de los senos venosos

Figura 3. Algoritmo de toma de decisiones y relación causal entre el anastrozol y el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR), desde el ingreso de la paciente hasta la resolución del cuadro clínico tras la suspensión del anastrozol. ACA: arteria cerebral anterior; ACM: arteria cerebral media; HSA: hemorragia subaracnoidea; TAC: tomografía axial computarizada.



cerebrales. La panangiografía documentó hipoperfusión parietotemporal izquierda con defecto del parenquimograma secundario a cambios por vasoespasmo; durante el procedimiento se administraron 4 mg de nimodipino intraarterial, con posterior restitución del calibre vascular de los territorios de la arteria cerebral anterior y la arteria cerebral media (Fig. 2), con lo que se confirmó el diagnóstico de SVCR con HSA y lesión isquémica insular izquierda asociada.

Durante la hospitalización, la paciente presentó nuevamente dos episodios de afectación del lenguaje con desviación de la comisura labial, visión borrosa y síntomas sensitivos del hemicuerpo derecho, por lo que se realizaron panangiografías terapéuticas y se administró nimodipino intraarterial, con adecuada respuesta tanto imaginológica como clínica. Continuó con monitorización clínica neurológica con nimodipino intravenoso 60 mg/4 h durante toda la estancia hospitalaria (25 días) y Doppler transcra-neal diario, con resultados normales.

Tras descartar otras causas y evaluar los factores de riesgo, se planteó como posible etiología del SVCR el uso de anastrozol; se suspendió este medicamento y en el seguimiento no se evidenciaron nuevos episodios de SVCR (Fig. 3). Ambulatoriamente, continuó el tratamiento con 30 mg/12 h de nimodipino durante tres meses. Seis meses después de la suspensión del anastrozol la paciente ha permanecido asintomática, con resonancia magnética de control sin evidencia de infartos cerebrales.

Discusión

El caso de esta paciente ilustra un cuadro típico de SVCR, con hallazgos en la resonancia magnética y panangiografía que, al asociarse a la clínica, confirmaron al diagnóstico.

Al ser un cuadro recurrente, se investigaron todas las posibles etiologías, se realizó una revisión extensa de la bibliografía y se hizo énfasis en las causas tóxicas y medicamentosas, sin hallarse una causa sistémica ni farmacológica que explicara los síntomas. Entre las diferentes causas que generan el SVCR se encuentran el embarazo, el puerperio, algunos tumores, procedimientos quirúrgicos, sustancias vasoactivas y algunos medicamentos [2,4,5,16], como los fármacos contra la migraña (sumatriptán, isometepteno, ergotamina), antitúxicos (fenilpropanolamina), derivados de las anfetaminas, antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina), agentes adrenérgicos (epinefrina) y fármacos quimioterapéuticos (tacrolimús y ciclofosfamida) [6,16,17]. Estas sustancias pueden modificar la fisiología de los vasos cerebrales y ser causantes del SVCR; sin embargo, no se conocen los mecanismos específicos que desencadenan el vasoespasmo.

El anastrozol es un fármaco para tratar el cáncer de seno, posterior a la cirugía en pacientes pre y posmenopáusicas. Es un inhibidor de la aromata-sa, que interrumpe la síntesis de estrógenos. Algunas neoplasias tienen receptores de estrógenos y este medicamento suprime el crecimiento de ese tipo de tumores. En comparación con el tamoxifeno, ha demostrado superioridad al disminuir el tiempo de recurrencia de la enfermedad, metástasis a distancia y cáncer de mama contralateral. El estudio ATAC (*Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination*) demostró que el tratamiento con anastrozol, comparado con tamoxifeno, conseguía menor incidencia de eventos tromboembólicos y cerebrovasculares isquémicos, presentes en un 2,8% y 2%, respectivamente; sin embargo, no existe evidencia es-

pecífica que vincule este medicamento con el SVCR, ni bibliografía que describa las características de los eventos vasculares en los pacientes que reciben anastrozol [17,18].

Una gran variedad de medicamentos se han asociado al SVCR; sin embargo, muchos de los casos descritos en la bibliografía tienen un período prolongado entre la exposición al fármaco y la aparición de la enfermedad (en algunos casos, meses o años), por lo que muchas veces no está claro si existe una relación causal directa entre ambas circunstancias [6,19,20].

En el caso de esta paciente, se consideró el uso de anastrozol como posible agente causal del cuadro clínico, dado que los factores de riesgo presentados (edad avanzada y ser mujer) no explicaban la sintomatología y, tras una revisión amplia de la bibliografía, los otros medicamentos (losartán y levotiroxina) no se han relacionado con ictus isquémicos. Si bien la incidencia de SVCR por anastrozol es del 0%, la mejoría clínica tras la suspensión del medicamento, junto con la ausencia de nuevos episodios de vasoespasmo cerebral, sugiere que probablemente el anastrozol haya sido el desencadenante de la enfermedad, sin poder crear una relación directa dada la multicausalidad del síndrome.

En conclusión, el SVCR constituye un reto diagnóstico, dada su presentación variable y etiología multifactorial. En este caso de SVCR más HSA, se consideró que estaba probablemente asociado al uso de anastrozol. Hasta el momento no hay casos descritos del uso de inhibidores de la aromatasas asociados a esta patología, por lo que cualquier caso debe comunicarse para su farmacovigilancia.

Bibliografía

1. Abadía-Rodríguez L, Castañeda-Cardona C, Méndez-Ayala JA, Coral-Casas J, Zarco-Montero LA. Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible: revisión de tema. *Univ Med* 2015; 56: 226-34.
2. Coral J, Roa LF. Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible con hemorragia subaracnoidea: reporte de caso. *Acta Neurol Colomb*. 2009; 25: 137-43.
3. Call GK, Fleming MC, Sealfon S, Levine H, Kistler JP, Fisher CM. Reversible cerebral segmental vasoconstriction. *Stroke* 1988; 19: 1159-70.
4. Skeik N, Porten BR, Kadkhodayan Y, McDonald W, Lahham F. Postpartum reversible cerebral vasoconstriction syndrome: review and analysis of the current data. *Vasc Med* 2015; 20: 256-65.
5. Serdaru M, Chiras J, Cujas M, Lhermitte F. Isolated benign cerebral vasculitis or migrainous vasospasm? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 73-6.
6. De la Torre-Colmenero JD, Arjona-Padillo A, Fernández-Pérez J. Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible tras abandono de hábito tabáquico y tratamiento con bupropión. *Rev Neurol* 2018; 66: 322-3.
7. Sattar A, Manousakis G, Jensen MB. Systematic review of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8: 1417-21.
8. Singhal AB, Hajj-Ali RA, Topcuoglu MA, Fok J, Bena J, Yang D, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes: analysis of 139 cases. *Arch Neurol* 2011; 68: 1005-12.
9. Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, Singhal AB. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med* 2007; 146: 34-44.
10. Ducros A, Bousser MG. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Pract Neurol* 2009; 9: 256-67.
11. Ducros A. Le syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible. *Rev Neurol (Paris)* 2010; 166: 365-76.
12. Edlow BL, Kasner SE, Hurst RW, Weigle JB, Levine JM. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome associated with subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2007; 7: 203-10.
13. Nowak D, Rodiek S, Henneken S, Zinner J, Schreiner R, Fuchs HH, et al. Reversible segmental cerebral vasoconstriction (Call-Fleming syndrome): are calcium channel inhibitors a potential treatment option? *Cephalalgia* 2003; 23: 218-22.
14. Gaab MR, Rode CP, Schakel EH, Haubitz I, Bockhorn J, Brawanski A. Effect of the Ca antagonist nimodipine on global and regional cerebrovascular circulation. *Klin Wochenschr* 1985; 63: 8-15.
15. Ducros A, Boukobza M, Porcher R, Sarov M, Valade D, Bousser MG. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain* 2007; 130: 3091-101.
16. Palma JA, Fontes-Villalba A, Irimia P, García-Eulate R, Martínez-Vila E. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome induced by adrenaline. *Cephalalgia* 2012; 32: 500-4.
17. Singhal AB, Caviness VS, Begleiter AF, Mark EJ, Rordorf G, Koroshetz WJ. Cerebral vasoconstriction and stroke after use of serotonergic drugs. *Neurology* 2002; 58: 130-3.
18. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60-2.
19. Miller TR, Shivashankar R, Mossa-Basha M, Gandhi D. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. Part 1: epidemiology, pathogenesis, and clinical course. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015; 36: 1392-9.
20. Topcuoglu MA, Jha RM, George J, Frosch MP, Singhal AB. Hemorrhagic primary CNS angiitis and vasoconstrictive drug exposure. *Neurol Clin Pract* 2017; 7: 26-34.

Reversible cerebral vasoconstriction syndrome associated with anastrozole: an unusual cause of high impact

Introduction. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) is a low incidence disability with a multifactorial etiology and a wide array of symptoms. The main symptom is a thunderclap headache, accompanied sometimes with various neurological deficits that can lead to death. RCVS is usually diagnosed through radiological imaging technology. The treatment includes adopting general measures of monitoring, symptomatic management, identifying the etiology and acting on it to avoid recurrence.

Case report. A 71-year-old woman with a history of breast cancer originally treated with tamoxifen. Due to urticaria, the anastrozole management was staggered. She was admitted for aphasia, drowsiness and a thunderclap headache. The patient

reported a similar event two weeks prior admission. In brain resonance, there was evidence of small sub-arachnoidal haemorrhage (SAH) of the left parietal temporal convexity and cerebral angiography. As well as documented vasospasm in the posterior parietal region confirming the diagnosis of RCVS plus SAH. During the stay, she presented three events with the same characteristics, requiring intensive monitoring and two therapeutic panangiographies with intra-arterial nimodipine with subsequent resolution of the vessel spasm. The patient remains asymptomatic six months later.

Conclusion. RCVS is difficult to diagnose given its wide array of symptoms and multifactorial etiology. In this case, RCVS plus SAH is associated with the use of anastrozole. So far there are no reported cases of aromatase inhibitors associated with this pathology and should be reported in the literature for pharmacovigilance.

Key words. Aromatase inhibitor. Cerebral angiography. Headache. Magnetic resonance. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. Subarachnoid haemorrhage.