

## PRESENTACIÓN DE CASO

# Hallazgo por neuroimagenología de microangiopatía cerebral retiniana con calcificaciones y quistes

Diego Alberto Herrera, Sergio Alberto Vargas, Claudia Montoya

Departamento de Radiología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

La microangiopatía cerebral retiniana con calcificaciones y quistes es una enfermedad poco frecuente, caracterizada por alteraciones cerebrales, retinianas y óseas, así como por predisposición al sangrado gastrointestinal. Existen pocos reportes de casos de esta condición, especialmente en adultos, en quienes la incidencia es baja. Los hallazgos por medio de neuroimágenes son característicos, con calcificaciones bilaterales y múltiples formaciones quísticas. El propósito de este artículo fue hacer una revisión bibliográfica e ilustrar dos casos cuyo diagnóstico fue posible con la ayuda de neuroimágenes.

**Palabras clave:** neuroimagen, espectroscopía de resonancia magnética, cerebro, leucoencefalopatías, neurocirugía, neurología.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i2.2193>

### Neuroimaging findings in cerebroretinal microangiopathy with calcifications and cysts

Cerebroretinal microangiopathy with calcifications and cysts is a rare condition characterized by brain, retinal and bone anomalies, as well as a predisposition to gastrointestinal bleeding. There are few reported cases of this condition in adults, among whom the incidence is low. Neuroimaging findings are characteristic, with bilateral calcifications, leukoencephalopathy and intracranial cysts. The purpose of this article was to do a literature survey and illustrate two cases diagnosed with the aid of neuroimaging.

**Key words:** Neuroimaging, magnetic resonance spectroscopy, brain, leukoencephalopathies, neurosurgery, neurology.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i2.2193>

La microangiopatía cerebral retiniana con calcificaciones y quistes, descrita inicialmente en 1996 en tres niños, es una enfermedad poco frecuente que se caracteriza por alteraciones cerebrales, retinianas y óseas, así como por predisposición al sangrado gastrointestinal. Existen pocos reportes de casos de esta condición, especialmente en adultos, en quienes la incidencia es mucho menor.

Los hallazgos de las neuroimágenes son característicos, con calcificaciones bilaterales asimétricas en los tálamos, núcleos de la base y sustancia blanca subcortical. Se pueden observar, además, múltiples formaciones quísticas que pueden tener un efecto de masa importante.

El propósito de este artículo fue hacer una revisión bibliográfica de la microangiopatía cerebral retiniana con calcificaciones y quistes e ilustrar los hallazgos de las neuroimágenes en dos casos locales.

### Presentación de casos

**Caso 1.** Se trata de una paciente de 14 años de edad con retardo mental, síndrome convulsivo y cuadriparesia espástica de cinco meses de evolución. Los antecedentes perinatales incluían retardo del crecimiento intrauterino, oligoamnios y bajo peso para la edad de gestación. En lo concerniente a las características fenotípicas, se observaron placas alopécicas y un mechón de cabello blanco en la región frontal derecha. En las imágenes de resonancia magnética se observaron múltiples calcificaciones, daño de la sustancia blanca y lesiones quísticas (figura 1).

**Caso 2.** Se trata de una mujer de 38 años de edad con diplopía, cefalea crónica en el hemicráneo izquierdo, vértigo y dolor lumbar crónico. En el

#### Correspondencia:

Diego Alberto Herrera, Calle 32D N° 80B 34, Medellín, Colombia  
Teléfono: (574) 444 0019; fax: (574) 385 3831  
[herrera.diego@gmail.com](mailto:herrera.diego@gmail.com)

Recibido: 07/11/13; aceptado: 26/02/14

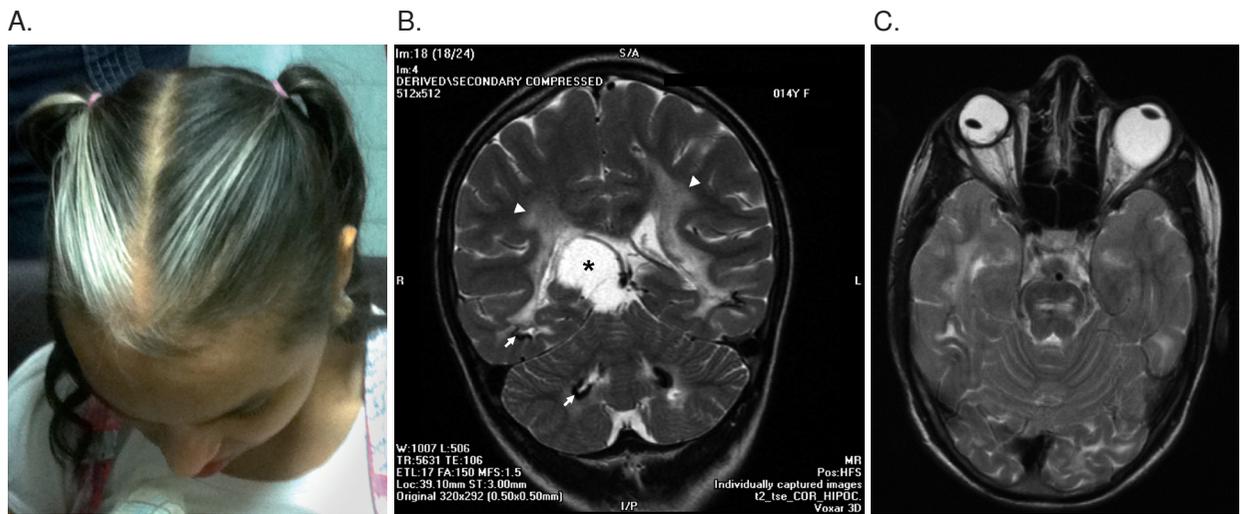
#### Contribución de los autores:

Diego Alberto Herrera: concepción, diseño y supervisión del estudio.

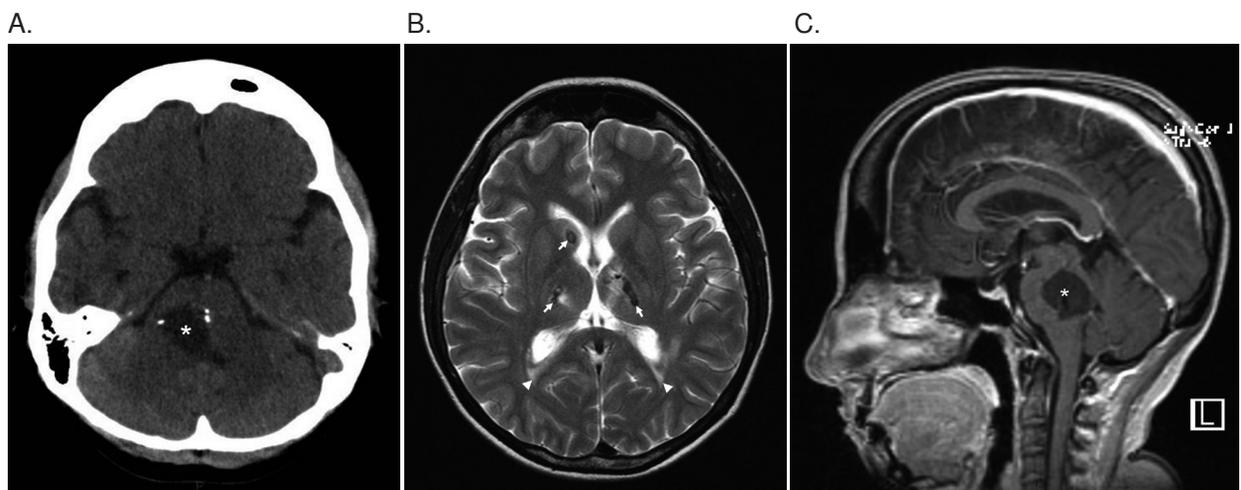
Todos los autores participaron en la recopilación de la información, en su análisis e interpretación, y en la escritura del manuscrito.

examen físico se encontró paresia del VI par craneal derecho sin signos piramidales ni extrapiramidales. En el examen oftalmológico se descartaron alteraciones en la retina y la cavidad vítrea. Se practicó una resonancia magnética de columna lumbar, la cual reveló atrofia de los músculos paraespinales. En la resonancia magnética y la tomografía compu-

tadorizada de cerebro se detectaron calcificaciones en los núcleos basales y el tálamo, y una lesión quística en el tallo que comprometía el núcleo del VI nervio craneal (figura 2). Los cambios indicativos de leucoencefalopatía eran discretos y predominaban alrededor del trigono del ventrículo lateral (*lateral ventricle atrium*).



**Figura 1.** Paciente de sexo femenino, de 14 años de edad, con microangiopatía cerebral retiniana con calcificaciones y quistes. A. Fotografía que muestra el fenotipo, con cabello blanco en la región frontal. B. Resonancia magnética, imagen T2 coronal que muestra un quiste talámico derecho (asterisco), calcificaciones (flechas) subcorticales temporales y en los núcleos grises profundos cerebelosos; también se observa leucoencefalopatía (cabezas de flecha). C. Resonancia magnética, imagen T2 axial, que muestra microftalmia derecha con luxación del cristalino y adherencias vítreo-retinianas; en el globo ocular izquierdo se observa un estafiloma posterior.



**Figura 2.** Paciente de sexo femenino, de 38 años de edad, con microangiopatía cerebral retiniana con calcificaciones y quistes. A. Imagen de tomografía axial computadorizada en la que se observa una lesión quística con calcificaciones en la periferia localizada en el puente y que compromete el núcleo del VI par craneal derecho (asterisco). B. Resonancia magnética, imagen T2 axial, que muestra calcificaciones (flechas) en los núcleos basales y leucoencefalopatía periventricular (cabezas de flecha). C. Resonancia magnética, imagen T1 sagital, contrastada con gadolinio, que muestra el quiste (asterisco) en la protuberancia, en el cuarto ventrículo, sin zonas de realce anormal.

## Discusión

Originalmente descrita en 1996 por Labrune en tres pacientes pediátricos (1), la microangiopatía cerebral retiniana con calcificaciones y quistes es una entidad multisistémica poco frecuente que compromete de diversas formas los ojos, el cerebro, y los sistemas muscular y gastrointestinal. Posteriormente, en el 2004, Nagae-Poetscher, *et al.*, describieron otros tres casos (2). La enfermedad es causada por una mutación en el gen *CTC1* localizado en el cromosoma 17p13, el cual codifica el primer componente del complejo de mantenimiento telomérico (3).

Aunque la condición fue descrita inicialmente en niños, en la actualidad existen reportes de casos en adultos (4). Corboy reportó el primer caso en una mujer de 44 años que murió seis años después por hemorragia cerebral (5). Sener, *et al.*, fueron los primeros en sugerir la existencia de una forma de la enfermedad en adultos con base en la observación de una progresión clínica lenta en un paciente diagnosticado en la adolescencia. Recientemente, Wargon, *et al.*, informaron de una mujer de 30 años con infartos lacunares como primera manifestación (5).

En la mayoría de los casos los síntomas aparecen en la infancia temprana o durante la adolescencia y progresan rápidamente, sobre todo a partir de una hemorragia cerebral, y debido al efecto de masa producido por las lesiones quísticas (4). La presentación clínica de esta entidad es insidiosa y variable e incluye disminución en el rendimiento cognitivo, demencia, trastorno convulsivo, y una combinación de signos extrapiramidales, cerebelosos y piramidales (1,4). Inicialmente los síntomas se producen por aumento de la presión intracraneal y, en forma tardía, por déficits neurológicos focales (6). Aunque la mayoría de las veces la condición suele ser grave y progresiva, se han reportado casos de pacientes asintomáticos o con síntomas leves (7).

Los exámenes de laboratorio en estos pacientes son normales o con resultados negativos, incluidos los de líquido cefalorraquídeo, los del metabolismo del fósforo y el calcio, la electroforesis de proteínas, los parámetros inflamatorios, la detección de sustratos anormales en orina y los de anticuerpos para el perfil TORCH (toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus y herpes simple) y el VIH (8).

Los hallazgos histopatológicos consisten en calcificaciones a lo largo de las paredes de pequeños vasos en la lámina cortical profunda y en la

sustancia blanca. Los tálamos, los núcleos de la base y el núcleo dentado también se ven afectados por las calcificaciones. Se ha descrito, además, microangiopatía, gliosis secundaria y pérdida de mielina. Los quistes se producen por acumulación progresiva de líquido en las áreas afectadas, acompañada de fusión de microquistes (4,9).

Los principales hallazgos en la retina de estos pacientes son anomalías vasculares, incluidos los angiomas y las telangiectasias con exudado lipídico y periferia avascular (10).

Las alteraciones esqueléticas fueron descritas por primera vez por Sazgar, *et al.*, quienes reportaron cambios metafisarios y tendencia a las fracturas en dos hermanos afectados (10). También, se han descrito osteoporosis y esclerosis metafisarias (10). Estos cambios comprometen el crecimiento longitudinal del hueso antes y después del nacimiento y resultan en osteopenia que produce curvatura de los huesos largos y predispone a fracturas. El compromiso metafisario puede conducir a deformidades tales como acortamiento del cuello femoral y *genu valgum*. Otras manifestaciones esqueléticas menos comunes consisten en talla baja, presencia de huesos wormianos, escoliosis toracolumbar y necrosis de la cabeza femoral (10).

Estos pacientes presentan, igualmente, tendencia a la cirrosis y al sangrado gastrointestinal (10) y, con menor frecuencia, pelo blanco, uñas distróficas y manchas de color café con leche en la piel (11).

Para establecer el diagnóstico de microangiopatía cerebral retiniana con calcificaciones y quistes, los pacientes deben presentar la tríada característica consistente en calcificaciones en los núcleos cerebrales profundos y la sustancia blanca, leucoencefalopatía difusa y lesiones quísticas cerebrales (12). El patrón es evidente en estudios de resonancia magnética y tomografía computadorizada (11). El realce con el medio de contraste es variable, pero cuando está presente puede observarse en el margen externo de la sustancia blanca anormal, semejando estructuras vasculares adyacentes a las calcificaciones. También, se ha descrito captación en forma de parches alrededor de las lesiones calcificadas en el tallo y los núcleos de la base (7). Las formaciones quísticas suelen ser asimétricas, generalmente hiperintensas en T2 e hipointensas en T1, aunque ocasionalmente pueden verse hiperintensas en ambas secuencias (7).

**Cuadro 1.** Diagnóstico diferencial de calcificaciones craneales

Diagnóstico	Característica diferenciadora
Microangiopatía cerebral retiniana con calcificaciones y quistes TORCH y síndrome de Aicardi-Goutières	Calcificación asociada con leucoencefalopatía y quistes Calcificaciones periventriculares o subcorticales Alteración asociada al parénquima Quistes temporales en pacientes con citomegalovirus Compromiso simétrico
Enfermedad metabólica, endocrina Granuloma, neuroinfección	Bien definida, única o múltiple Edema y realce variables
Tumor	Calcificación frecuentemente asociada a oligodendroglioma, craneofaringioma, teratoma
Síndrome de Sturge-Weber Esclerosis tuberosa Calcificación vascular	Calcificación de los giros Nódulos subependimarios, tuberosidades corticales Asociada a ateromatosis en los vasos del polígono, aneurisma o malformación arteriovenosa
Calcificación fisiológica	Localización característica: glándula pineal, plexos coroides, hoz cerebral, ganglios basales

Actualmente no se cuenta con un tratamiento médico para detener o disminuir la progresión de esta enfermedad. El tratamiento quirúrgico está indicado cuando se presenta un deterioro agudo con signos de aumento de la presión intracraneal, y consiste en el drenaje o la resección completa de las lesiones quísticas (7).

En el diagnóstico diferencial se deben considerar especialmente las condiciones agrupadas bajo la denominación TORCH, la enfermedad de Cockayne y el síndrome de Aicardi-Goutières (cuadro 1). En el TORCH, particularmente en las infecciones causadas por citomegalovirus, los hallazgos imaginológicos más significativos son las calcificaciones periventriculares, asociadas ocasionalmente con dilatación del sistema ventricular, pérdida del volumen cerebral y cerebeloso, enfermedad de la sustancia blanca y alteraciones de la migración neuronal; también, se pueden observar quistes, predominantemente en los lóbulos temporales (13). En la enfermedad de Cockayne los principales hallazgos imaginológicos son daño de la sustancia blanca y calcificaciones; en esta enfermedad no se ha reportado la aparición de quistes en el sistema nervioso central (14). En el síndrome de Aicardi-Goutières también se observan calcificaciones, generalmente más pequeñas y puntiformes, que se localizan en la región de los núcleos de la base y en la sustancia blanca periventricular y profunda. Además, se presentan cambios por atrofia cerebral, pero no se observan quistes (15).

### Conclusión

Se presentan dos casos de microangiopatía cerebral retiniana con calcificaciones y quistes en una paciente adolescente y en otra adulta. La

presentación clínica demuestra la variación en la gravedad del compromiso del sistema nervioso central. Esta condición debe tenerse en cuenta cuando se discute el diagnóstico diferencial de calcificaciones en los núcleos basales. Ante la falta de otras pruebas confirmatorias, la combinación de quistes, calcificaciones y leucoencefalopatía, permite establecer el diagnóstico de la enfermedad por medio de la imaginología.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### Financiación

Los autores declaran que el presente trabajo no requirió financiación.

### Referencias

1. Sener U, Zorlu Y, Men S, Bayol U, Zanapalioglu U. Leukoencephalopathy, cerebral calcifications, and cysts. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27:200-3. <http://dx.doi.org/10.4103/0972-2327.74198>
2. Nagae-Poetscher LM, Bibat G, Philippart M, Rosemberg S, Fatemi A, Lacerda MT, et al. Leukoencephalopathy, cerebral calcifications, and cysts: New observations. *Neurology.* 2004;62:1206-9. <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000119341.59445.CF>
3. Anderson BH, Kasher PR, Mayer J, Szykiewicz M, Jenkinson EM, Bhaskar SS, et al. Mutations in *CTCF*, encoding conserved telomere maintenance component 1, cause Coats plus. *Nat Genet.* 2012;44:338-42. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.1084>
4. Brenner C, Del Negro MC, Borigato EM, Miranda RV. Leukoencephalopathy with cerebral calcifications and cysts. *Neurology.* 2006;66:E32. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000204297.44936.27>
5. Kaffenberger T, Valko PO, von Meyenburg J, Baráth K, Hewer E, Heppner FL, et al. A case of late onset leukoencephalopathy with cerebral calcifications and cysts

- in a 59-year-old woman. *Eur J Neurol.* 2009;16:278-81. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02392.x>
6. **Labrune P, Lacroix C, Goutières F, de Laveaucoupet J, Chevalier P, Zerah M, et al.** Extensive brain calcifications, leukodystrophy, and formation of parenchymal cysts: A new progressive disorder due to diffuse cerebral microangiopathy. *Neurology.* 1996;46:1297-301. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.46.5.1297>
  7. **Daglioglu E, Ergungor F, Hatipoglu HG, Okay O, Dalgic A, Orhan G, et al.** Cerebral leukoencephalopathy with calcifications and cysts operated for signs of increased intracranial pressure: Case report. *Surg Neurol.* 2009;72:177-81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surneu.2008.02.042>
  8. **Linnankivi T, Valanne L, Paetau A, Alafuzoff I, Hakumäki JM, Kivelä T, et al.** Cerebroretinal microangiopathy with calcifications and cysts. *Neurology.* 2006;67:1437-43. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000236999.63933.b0>
  9. **Ummer K, Salam KA, Noone ML, Pradeep Kumar VG, Mampilly N, Sivakumar S.** Leukoencephalopathy with intracranial calcifications and cysts in an adult: Case report and review of literature. *Ann Indian Acad Neurol.* 2010;13:299-301. <http://dx.doi.org/10.4103/0972-2327.74198>
  10. **Toiviainen-Salo S, Linnankivi T, Saarinen A, Mäyränpää MK, Karikoski R, Mäkitie O.** Cerebroretinal microangiopathy with calcifications and cysts: Characterization of the skeletal phenotype. *Am J Med Genet A.* 2011;155A:1322-8. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.33994>
  11. **Briggs TA, Abdel-Salam GM, Balicki M, Baxter P, Bertini E, Bishop N, et al.** Cerebroretinal microangiopathy with calcifications and cysts (CRMCC). *Am J Med Genet A.* 2008;146A:182-90. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.32080>
  12. **Kleinschmidt-Demasters BK, Cummings TJ, Hulette CM, Morgenlander JC, Corboy JR.** Adult cases of leukoencephalopathy, cerebral calcifications, and cysts: Expanding the spectrum of the disorder. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2009;68:432-9. <http://dx.doi.org/10.1097/NEN.0b013e31819fd897>
  13. **Fink KR, Thapa MM, Ishak GE, Pruthi S.** Neuroimaging of pediatric central nervous system cytomegalovirus infection. *RadioGraphics.* 2010;30:1779-96. <http://dx.doi.org/10.1148/rg.307105043>
  14. **Koob M, Laugel V, Durand M, Fothergill H, Dalloz C, Sauvanaud F, et al.** Neuroimaging in Cockayne syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31:1623-30. <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A2135>
  15. **Uggetti C, La Piana R, Orcesi S, Egitto MG, Crow YJ, Fazzi E.** Aicardi-Goutières syndrome: Neuroradiologic findings and follow-up. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30:1971-6. <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A1694>