

TESIS DOCTORAL

Ramon Torné Torné

**INDICADORES CLÍNICO-RADIOLÓGICOS
DE VALOR PRONÓSTICO EN LA
PATOLOGÍA VASCULAR CEREBRAL**

Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)

Departament de Cirurgia

INDICADORES CLÍNICO-RADIOLÓGICOS DE VALOR
PRONÓSTICO EN LA PATOLOGÍA VASCULAR
CEREBRAL

TESIS DOCTORAL

Memoria presentada por Ramon Torné Torné para optar al grado
de Doctor en Cirugía

Director:

Doctorando:

Juan Sahuquillo Barris

Ramon Torné Torné

Barcelona

2015

“...Quan entreu al laberint... penseu que el mirall de la veritat s’esmicolà
a l’origen en fragments petitíssims, i cada un dels cossos recull
tanmateix una engruna d’autèntica llum...”

(Espriu, S. Primera història d’Esther, 1948)

A Ariadna, per guiar-me a través del laberint

Agradecimientos

A mi familia, por haber estado a mi lado siempre y ayudarme en todo lo que han podido.

A Juan Sahuquillo, por inculcarme la necesidad de la investigación clínica en nuestra práctica diaria y por la paciencia que ha tenido en mi torpeza en la realización de este proyecto.

A la Dra. Poca, por ser la primera persona que me ayudó en mis primeros pasos en la investigación. Sin su ayuda nunca me hubiera embarcado en esto.

A Ana, Fuat y Vilalta, mis compañeros neurocirujanos vasculares que me han hecho amar esta especialidad. Sin ellos este trabajo no hubiera sido posible.

Al Dr. Kirkpatrick y Dr. Lawton, mis maestros extranjeros. Me enseñaron dos formas opuestas de ver las mismas cosas.

A Fran, por viajar a mi lado durante diez años y sufrir conmigo en lo personal y profesional.

A Montse Olivé y a Isabel Porta. Gracias por enseñarme de medicina.

Al resto de neurocirujanos vasculares que han compartido una parte de sus experiencias conmigo: Roberto, Jose David, Quim y Carlos.

Gracias a Esteban, Marta, Dario, Silvia, Marina, Mònica, Teuddis, Fabian, Paola, Mauricio, Pilar, Rafael y Diego. Gracias por enseñarme tanto durante estos años.

A todas las Becarias, en especial a Anna, Eli y Tamara. Gracias por su amistad.

A mis amigos en el hospital y a mis amigos fuera, en especial a Joan, David, Carlos, Maria, Mònica, Thomaz y Àlex. Aunque esten lejos.

Presentación

La presente Tesis Doctoral está estructurada siguiendo las directrices de la normativa vigente del *Departament de Cirurgia de la Universitat Autònoma de Barcelona* (capítulo II, apartado 18) para la presentación de tesis doctorales (RD 1393/2007).

Los estudios que forma esta Tesis Doctoral pertenecen a una misma línea de investigación, y queda justificada por la aportación que suponen los indicadores de valor pronóstico en el manejo de los pacientes con patología vascular cerebral.

Los resultados de estos estudios han aportado información novedosa y relevante en el campo y han sido presentados en cuatro artículos originales, publicados en revistas de amplia difusión internacional.

Conflictos de interés

Los autores de los estudios no presentan ningún conflicto de interés en relación con los materiales y métodos utilizados en estos trabajos y los resultados mostrados.

Abreviaturas

IMACM: infarto maligno de la arteria cerebral media

HSA: hemorragia subaracnoidea espontánea

MAV: malformaciones arteriovenosas cerebrales

TCE: traumatismo craneoencefálico

HSAa: hemorragia subaracnoidea aneurismática

LES: lupus eritematoso sistémico

FSC: flujo sanguíneo cerebral

PIC: presión intracraneal

ICT: isquemia cerebral tardía

GCS: *Glasgow coma scale*

WFNSS: *World Federation of nNeurosurgical Societies*

HHS: *Hunt and Hess scale*

TC: tomografía computerizada

TCp: tomografía computerizada de perfusión

TTM: tiempo de transito medio

VSC: volumen sanguíneo cerebral

ARUBA: *A Randomised Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformations*

HSDa: hematoma subdural aneurismático

MAVfp: malformación arteriovenosa de fosa posterior

ACoP: arteria comunicante posterior

AB: arteria basilar

AcoA: arteria comunicante anterior

ACM: arteria cerebral media

ASC: arteria cerebelosa superior

ACI: arteria carótida interna

PICA: arteria cerebelosa postero-inferior

MAVsp: malformacion arteriovenosa cerebral supratentorial

MRS: *Modified rankin score*

HIV: hemorragia intraventricular

HIP: hematoma intraparenquimatoso

DVE: drenaje ventricular externo

DVP: derivación ventriculo-peritoneal

GOS: *Glasgow Outcome Scale*

HTA: hipertensión arterial

DM: diabetes mellitus

DLP: dislipemia

Índice

I. AGRADECIMIENTOS	7
II. PRESENTACIÓN.....	11
III. CONFLICTOS DE INTERÉS	15
IV. ABREVIATURAS.....	19
V. ÍNDICE	23
1. INTRODUCCIÓN	27
1.1. PREDICTORES CLÍNICO-RADIOLÓGICOS EN LA HSA	30
1.1.1. Contexto asistencial actual del paciente con HSA	30
1.1.2. Predictores clínicos en la HSA	33
1.1.3. Predictores radiológicos en la HSA	34
1.2. PREDICTORES CLÍNICO-RADIOLÓGICOS EN LAS MAVs CEREBRALES	35
1.2.1. Contexto asistencial actual del paciente con MAV cerebral.....	35
1.2.2. La historia natural de la enfermedad (estudio ARUBA).....	37
1.2.3. Predictores clínico-radiológicos en las MAVs cerebrales.....	38
1.3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	40
2. ESTUDIOS PRESENTADOS	43
2.1. HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA.....	45
Artículo 1.	
<i>Subarachnoid hemorrhage in systemic lupus erythematosus: systematic review and report of three cases.</i>	47
Artículo 2.	
<i>Prognosis of patients in coma after acute subdural hematoma due to ruptured intracranial aneurysm</i>	57
2.2. MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS CEREBRALES	73
Artículo 3.	
<i>Intraoperative arteriovenous malformation: causes, management techniques, outcomes, and the effect of neurosurgeon experience.</i>	75

Artículo 4.	
<i>Posterior fossa arteriovenous malformations: Significance of higher incidence of bleeding and hydrocephalus.</i>	83
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	93
3.1. RESULTADOS	96
3.1.1. <i>Hemorragia subaracnoidea y lupus eritematoso sistémico</i>	96
3.1.2. <i>Paciente en coma con hematoma subdural aneurismático</i>	98
3.1.3. <i>Rotura intraoperatoria de las MAVs</i>	98
3.1.4. <i>MAVs de fosa posterior</i>	103
3.2. DISCUSIÓN.....	104
3.2.1. <i>Hemorragia subaracnoidea</i>	104
3.2.1.1. Descripción de tres patrones en relación con el pronóstico funcional en los pacientes con HSA y LES	104
3.2.1.2. Actitud del clínico ante el paciente con HSA y LES.....	106
3.2.1.3. Valor pronóstico del hematoma subdural en la HSA aneurismática.	107
3.2.2. <i>MAV cerebrales</i>	109
3.2.2.1. Indicadores de mal pronóstico en relación con el sangrado.....	110
3.2.2.2. Localización de las MAVs como indicador pronóstico	113
3.2.2.3. La hidrocefalia como indicador pronóstico	114
CONCLUSIÓN	115
BILBIOGRAFÍA	119

1.Introducción

El ictus cerebral representa una de las primeras causas de muerte y dependencia en adultos en el primer mundo, constituyendo un grave problema de salud pública con elevados costes sanitarios(1,2). La complejidad de esta patología requiere un abordaje multidisciplinar donde son necesarias unidades funcionales integradas por expertos procedentes de diversas especialidades(3). A día de hoy, forman parte de estas unidades: neurólogos, radiólogos, neurocirujanos, rehabilitadores, médicos intensivistas y anestesiistas.

Los neurocirujanos vasculares participan en la toma de decisiones en el abordaje de esta patología: en el ictus isquémico mediante el tratamiento quirúrgico del infarto maligno de la arteria cerebral media (IMACM) (4) y en el ictus hemorrágico con el manejo y tratamiento de la hemorragia subaracnoidea (HSA), cirugía de los hematomas intraparenquimatosos y patología malformativa vascular cerebral como las malformaciones arteriovenosas cerebrales (MAVs) (5).

Durante los últimos 25 años aparecen relevantes avances en el tratamiento quirúrgico de la patología vascular cerebral, no solamente por la aparición de nuevos abordajes endovasculares sino también a través de las mejoras en la técnica microquirúrgica y los nuevos sistemas de monitorización(6,7). A pesar de estos progresos, la patología vascular cerebral continua siendo una causa mayor de muerte y severa discapacidad a la que los pacientes tienen que hacer frente(8).

La situación clínica inicial y las características radiológicas continúan, al igual que en otras patologías neuroquirúrgicas como el traumatismo craneoencefálico grave (TCE), siendo los principales indicadores con valor pronóstico en la patología vascular cerebral. Es necesario poseer variables que nos permitan seleccionar aquellos pacientes que más se van a beneficiar de los tratamientos quirúrgicos que se les pueda ofrecer. Esto nos permitirá disponer de algoritmos más fiables en la toma de decisiones por parte del profesional. El paciente y la familia deben ser conscientes también del pronóstico individualizado de la patología para hacer frente a unas secuelas que suelen ser permanentes y provocan un gran impacto social. Esta tesis se centra en los predictores clínico-radiológicos de valor pronóstico en las

dos patologías principales que trata el neurocirujano vascular: Las hemorragia subaracnoidea y las malformaciones vasculares cerebrales.

1.1. Predictores clínico-radiológicos en la HSA

1.1.1. Contexto asistencial actual del paciente con HSA

La hemorragia subaracnoidea supone la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo. Aunque la causa más frecuente de hemorragia subaracnoidea continúa siendo traumática, en el siguiente compendio nos referiremos exclusivamente a la hemorragia subaracnoidea espontánea (HSA). El 90% de las HSA son debidas a roturas de aneurismas cerebrales; existe un 10-15% de pacientes que presentan una hemorragia subaracnoidea espontánea idiopática en la que no puede filiarse la causa del sangrado, estas hemorragias presentan una evolución más benigna que las HSA de causa aneurismática(9-14). En definitiva, la HSA supone un 6-8% de la enfermedad vascular cerebral aguda y se caracteriza por ser más frecuente en pacientes jóvenes si se compara con los pacientes que presentan un ictus isquémico cerebral (15).

La incidencia de la HSA es variable según los países, siendo más frecuente en determinados países como Finlandia o Japón(16); se ha sugerido por tanto la existencia de ciertos factores ambientales i/o genéticos que a día de hoy no han sido identificados. En el caso de la hemorragia subaracnoidea aneurismática (HSAa) se observa una clara relación con factores de riesgo ya descritos para el ictus isquémico como el consumo de tabaco, la ingesta de alcohol y la dislipemia(17). Otras causas son diversas enfermedades hereditarias como la poliquistosis renal, el síndrome de Ehler-Danlos(18) o el Síndrome de Marfan que se acompañan de anomalías en la pared de los vasos que los hacen mas propensos a presentar aneurismas cerebrales, y por tanto, a un mayor riesgo de sufrir una HSAa. En definitiva, parece que la incidencia de HSA dependería de factores de riesgo individuales, de la presencia de enfermedades congénitas y de algunos factores

ambientales no conocidos. Poco se ha descrito en la literatura sobre la influencia que pueden ejercer otras enfermedades como las vasculitis, entre ellas el LES (lupus eritematoso sistémico), como causas poco frecuentes de HSA(16).

La morbimortalidad de la HSA es elevada. Un 15% no llegan vivos al hospital y la mortalidad hospitalaria llega a ser de hasta un 30%. La morbilidad no es despreciable siendo en nuestro país cercana al 50%(15).

En referencia al daño cerebral secundario al sangrado subaracnoideo espontáneo es necesario hablar de dos fases:

Un daño cerebral en el momento del sangrado. Este insulto inicial se debe principalmente a la disminución del flujo sanguíneo cerebral (FSC) a consecuencia del aumento de presión intracraneal (PIC) por la extravasación de sangre(19-21). Este aumento súbito de la presión intracraneal por aumento del componente hemático puede facilitar la estabilidad del coágulo en el la zona de rotura finalizando la salida de sangre al espacio subaracnoideo. Si esta estabilización no se produce de forma inicial, el paciente fallecerá en el momento posterior al ictus antes de poder ser atendido(19,22-24).

Durante las siguientes semanas, aparecen otros fenómenos que pueden empeorar el daño cerebral inicial. Estas complicaciones neurológicas producen un daño cerebral secundario que empeora el pronóstico de nuestros pacientes. Fundamentalmente hay que conocer tres complicaciones neurológicas que son responsables de este daño cerebral secundario: El resangrado, el vasoespasmio y la hidrocefalia.

El coágulo que se forma en la zona de rotura puede no ser estable, favoreciendo que se produzca una nueva rotura de la pared aneurismática o resangrado. Esta complicación se da en un 16% de los pacientes en las primeras 24 horas y se traduce en una mortalidad superior al sangrado inicial cercana a un 70%(15,25). Los avances técnicos en los últimos 20 años, en lo referente al tratamiento microquirúrgico o a las nuevas estrategias endovasculares, han disminuido el riesgo de resangrado; no sólo por la mayor seguridad en la exclusión del aneurisma sino

por la premura en la realización del tratamiento(26). Hay que tener presente que es durante las primeras 24 horas donde existe un mayor riesgo de resangrado(25).

La hidrocefalia es una complicación frecuente, se da en un 30 % de los casos y de forma habitual es fácilmente tratable mediante la colocación de un drenaje o una derivación permanente(19,23,27,28).

El vasoespasmo consiste en una estenosis reversible de los grandes vasos que parece estar en relación causal con fenómenos isquémicos secundarios. Algunos autores cuestionan que el vasoespasmo sea la causa de estos déficits isquémicos secundarios prefiriendo hablar del término isquemia cerebral tardía (ICT) (29). A pesar de existir una gran cantidad de literatura científica al respecto, poco se ha progresado en la prevención y el tratamiento del vasoespasmo en los últimos años(30-33). En 1989 Pickart et al. demostraron la eficacia del Nimodipino oral en la prevención de fenómenos isquémicos, aunque su beneficio es muy limitado(34,35). En lo referente al tratamiento, la “triple H”(36) y las recientes técnicas endovasculares mediante dilataciones arteriales (angioplastia) o la administración de fármacos endovenosos parecen ser útiles aunque no cambian significativamente la evolución clínica de los pacientes con HSA.

En conclusión, la HSA representa una patología minoritaria(37), pero con un gran impacto social al presentarse en pacientes jóvenes si se compara con el ictus isquémico cerebral. Su incidencia, aunque geográficamente variable, se mantiene estable en nuestra población sin poder, a día de hoy, deslumbrar claramente sus factores causales. Sobre el daño cerebral en la HSA, poco se puede actuar en lo referente a mitigar el daño inicial. En referencia al daño neurológico secundario, el tratamiento de exclusión de los aneurismas puede realizarse de forma segura y efectiva aunque se ha progresado poco en otras complicaciones con alta morbi-mortalidad como la isquemia cerebral tardía. Al comparar series actuales con series antiguas, se observa una leve mejoría en el pronóstico de estos pacientes en los últimos 30 años que se achaca a la disminución del riesgo de resangrado por un aumento del tratamiento agudo de exclusión de los aneurismas en las primeras 72 horas(38). Habitualmente, el paciente con HSA en nuestro medio continúa

presentando un pronóstico incierto. Identificar variables de valor pronóstico de forma inicial es necesario para poder influenciar en las decisiones terapéuticas que se van a tomar. Es necesario conocer aquellos predictores que nos permitirán determinar el daño cerebral inicial o tardío y por tanto el pronóstico funcional.

1.1.2. Predictores clínicos en la HSA

Esta aceptada la existencia de una daño cerebral inicial irreversible debido al brusco aumento de la presión intracraneal (PIC) secundaria al sangrado en el interior de un compartimento no distensible como es la bóveda craneal(19,22). Este aumento de la presión intracraneal nos lleva a una disminución del FSC que deriva en un daño cerebral primario(24,39).

Diversos estudios centran sus esfuerzos en intentar identificar las consecuencias que el insulto inicial produce en estos pacientes(20,21,40). El estado de conciencia inicial es una variable destacada que se correlaciona claramente con la evolución clínica(41). Diversas escalas neurológicas han sido utilizadas para unificar la valoración del estado de conciencia de forma inicial, algunas de ellas ya utilizadas en otras patologías como el traumatismo craneoencefálico(42); aunque ninguna parece ser perfecta, cabe destacar las siguientes(42-47):

- Glasgow coma scale (GCS)
- World Federation of Neurosurgical Societies (WFNSS)
- Hunt and Hess scale (HHS)

No sólo el estado de consciencia es importante en nuestra valoración en la sala de urgencias; la edad por ejemplo, es un variable clínica ligada al pronóstico(41,47). Además, hay que tener presente que el estado de conciencia puede estar disminuido por procesos reversibles y de fácil tratamiento como es el caso de la hidrocefalia(23).

Otros indicadores clínicos como los antecedentes patológicos de los pacientes deben ser considerados. Rosengart et al. encuentran un peor pronóstico funcional en aquellos pacientes con antecedentes de hipertensión arterial , diabetes mellitus o

factores de riesgo como el tabaco(17,41). Es conocida la complejidad en el tratamiento de ciertos aneurismas en pacientes con vasculopatías avanzadas debido a una mayor dificultad técnica en la exclusión del saco aneurismático(48). Patologías concomitantes como la cardiopatía isquémica o la enfermedad hepática en el momento de admisión hospitalaria pueden empeoran el pronóstico de estos pacientes y deben ser tenidas en cuenta a la hora de ofrecer un tratamiento(41). El estudio de enfermedades relacionadas con la HSA, como es el caso del LES, han sido pobremente estudiadas(49) a pesar de tener un comportamiento característico en esta patología.

1.1.3. Predictores radiológicos en la HSA

Las pruebas de imagen no invasivas como el TC craneal, el TC de perfusión (TCp) (33,50,51), la tomografía computerizada por emisión de positrones o con Xenón(52) han sido utilizadas para identificar el daño cerebral inicial y predecir la aparición de isquemia cerebral tardía .

El TC craneal y angio-TC pueden darnos una valiosa información de la evolución de estos pacientes mediante la cuantificación de la sangre presente en las cisternas(53,54), la aparición inicial de hipodensidades o el tamaño del aneurisma(41,47).

El TCp consiste en una prueba de imagen sencilla presente en la mayoría de servicios de urgencias de los hospitales terciarios. Esta prueba de imagen nos proporciona parámetros cuantitativos de la hemodinámica cerebral que incluyen: el tiempo de tránsito medio (TTM), el FSC y el volumen sanguíneo cerebral (VSC) (55). A pesar de todo, aún es un prueba novedosa; su utilidad para detectar el daño sufrido y por tanto predecir la evolución clínica del paciente requiere que un mayor número de investigaciones afiancen su validez(29). Déficits severos en la perfusión de forma inicial se relacionan con un mayor daño primario y por tanto con un peor pronóstico funcional(56). Huang et al. tratan de forma conservadora aquellos pacientes en coma que presentan severos defectos de perfusión en el TCp

inicial(57); estos autores sugieren utilizar el TCp inicial como herramienta para discernir que pacientes en coma se podrán beneficiar de un tratamiento quirúrgico del aneurisma.

La arteriografía cerebral, continúa siendo a día de hoy el “*Gold Standard*” en el diagnóstico de la HSAa; no sólo nos permite localizar el origen del sangrado, sino que nos ayuda a obtener una información muy valiosa sobre zonas que presentan un enlentecimiento de la circulación y que podrían sufrir una alteración de perfusión. Las complicaciones graves descritas en series extensas de arteriografías cerebrales son inferiores al 1%. Esta tasa de complicaciones es baja y la realización de la prueba debe primar en todo momento a favor del beneficio del paciente. Algunos autores sugieren que la realización del angio-TC craneal es suficiente para el diagnóstico en la mayoría de casos, aunque en aneurismas pequeños (<3mm) y cercanos al hueso se pueden dar falsos negativos(58-60). La arteriografía es necesaria cuando no se observa aneurisma en otras pruebas de imagen, en un paciente con múltiples aneurismas i en lesiones de morfología atípica o localizaciones poco frecuentes.

En definitiva, las pruebas de imagen radiológicas son buenos indicadores de la evolución del paciente. Debemos buscar aquellos signos radiológicos que nos permitan poder precisar la evolución clínica. La patología concomitante del paciente puede hacernos decidir las pruebas diagnosticas a realizar inicialmente, así como el valor pronóstico que tienen cada una de ellas.

1.2. Predictores clínico-radiológicos en las MAVs cerebrales

1.2.1. Contexto asistencial actual del paciente con MAV cerebral

Las MAVs cerebrales son las malformaciones vasculares cerebrales de mayor relevancia clínica. Su prevalencia es inferior al 0.02%, con un tasa estimada de

sangrado 1-4%/año(5). Se definen como un ovillo de vasos anómalos (arterias y venas) sin la presencia de un lecho capilar intermedio. McCormick(61) las clasificó como una entidad a parte, diferenciándolas de los cavernomas y las fístulas durales. Los pacientes con MAVs pueden presentar sintomatología por sangrado, efecto robo debido a la hipoxia tisular perimformativa o clínica por compresión(62,63). También pueden ser hallazgos casuales tras un estudio de imagen por otra causa (MAV asintomáticas).

La rotura de las MAVs parece ser menos devastadora que la observada en la patología aneurismática. Se cree que es debido a que la rotura se produce, en la mayoría de casos, en un punto cercano de la vena de drenaje al nidus. De todas maneras, observamos una mortalidad de un 10% con una tasa no despreciable de déficits neurológicos.

No existe ningún tratamiento médico eficaz que evite el sangrado de estas lesiones (64,65). El manejo actual de las MAVs se basa en un tratamiento multidisciplinar normalmente liderado por el neurocirujano vascular. La cirugía, el tratamiento endovascular y la radiocirugía son las opciones que por separado o de forma conjunta son más utilizadas para la exclusión del nidus malformativo. El tratamiento con radiocirugía se limita a aquellas MAVs de pequeño tamaño (<3 cm) de localización profunda y que habitualmente no han sangrado previamente(66). Los procedimientos endovasculares son útiles y permiten la exclusión de la MAVs en lesiones con nidus pequeños y que habitualmente también son accesibles mediante cirugía.

La cirugía continúa siendo a día de hoy la técnica de primera elección(66,67) consiguiendo la mayor tasa de exclusión de forma aislada o con adyuvancia de la embolización o la radiocirugía. A pesar de todo, no es un tratamiento exento de complicaciones. Las características de las MAVs deben ser conocidas, así como el riesgo individual que implica su tratamiento.

1.2.2. La historia natural de la enfermedad (estudio ARUBA)

La historia natural de la MAVs es todavía poco conocida. Se ha sugerido que la tasa de sangrado aumenta durante el primer año tras el diagnóstico, aunque no haya sangrado previamente. El inicio de la clínica como cefaleas, crisis comiciales o la aparición de un déficit motor podría estar en relación con un cambio hemodinámico en la MAV que podría hacerla más vulnerable a la rotura(68). Características estructurales de la lesión observadas en los hallazgos arteriográficos como la presencia de un único drenaje venoso profundo(68), la localización de la MAV en los ganglios basales (69) o en la fosa posterior se relacionan con un mayor riesgo de sangrado (70-72). No disponemos a día de hoy de otros factores que permitan predecir el riesgo de hemorragia.

Al no conocer de forma clara la historia natural de estas lesiones es habitual que el cirujano tenga dudas sobre si debe tratar o no una MAV; sobretodo en aquellas diagnosticadas como un hallazgo casual(73). Estos pacientes han sido el origen de acaloradas discusiones entre especialistas sobre el beneficio que el tratamiento preventivo puede ofrecerles. Los resultados iniciales obtenidos en el estudio ARUBA (*A Randomised Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformations*) son poco alentadores(69,74-77). Aunque este estudio concluye con un mayor riesgo de infarto cerebral en los pacientes tratados, existen una serie de errores metodológicos que dificultan su aplicación clínica: Destacamos un evidente sesgo de selección al participar sólo 226 de 1740 pacientes candidatos con diferencias importantes según los centros; otra crítica es el tiempo de seguimiento, que se limita a una media de 33 meses y que a nuestro parecer es completamente insuficiente al tratarse de una lesión que puede dar problemas a lo largo de toda la vida(75-77). El estudio ARUBA no soluciona la situación de incertidumbre existente en el tratamiento de estas lesiones.

Urge la necesidad de indicadores de valor pronóstico que nos permita tomar decisiones beneficiosas que mejoren el pronóstico funcional a largo plazo de estos pacientes.

1.2.3. Predictores clínico-radiológicos en las MAVs cerebrales

No existen predictores clínico-radiológicos robustos que nos permitan seleccionar aquellas MAVs cerebrales no rotas que van a presentar un sangrado. El predictor que mayor se relaciona con la hemorragia en estas lesiones es haber presentado un sangrado previo(78). En general las MAVs se clasifican mediante una escala basada en la elocuencia del área cerebral donde se localiza la lesión, en el drenaje venoso y en su tamaño. Esta clasificación fue propuesta por Spetzler y Martin en 1986 y se correlaciona con el riesgo quirúrgico (**Tabla 1**)(79,80). A mayor puntuación en la gradación de la MAV, mayor riesgo a presentar déficits neurológicos postquirúrgicos graves o incluso la muerte, por lo que en el caso de malformaciones “no rotas” (sin debut hemorrágico) se recomienda únicamente el tratamiento de las que presentan un grado en las escala de Spetzler y Martin inferior o igual a 3.

Actualmente, la mayoría de pacientes con MAVs no rotas con puntuaciones en la escala de Spetzler y Martin de IV o V no son tratados quirúrgicamente por el elevado riesgo de morbilidad que comporta el tratamiento. En este grupo, se recomienda una conducta conservadora con controles periódicos por neurocirujanos.

Introducción

Tabla 1: Clasificación Spetzler-Martin sobre el riesgo quirúrgico de las MAVs

Criterio	Puntuación
Tamaño del nido	
Pequeño (<3 cm)	1
Mediano (3-6 cm)	2
Grande (>6 cm)	3
Elocuencia del área cerebral	
No	0
Sí	1
Profundidad	
No (Superficial)	0
Sí (profunda)	1

1.3. Justificación del estudio

El ictus cerebral hemorrágico es una causa frecuente de mortalidad y gran discapacidad funcional en nuestra población. Profundizar en el conocimiento de la evolución clínica de estos pacientes permite ofrecer expectativas reales a los familiares y una correcta optimización de los recursos sanitarios. Los indicadores con valor pronóstico en la fase aguda deben ser utilizados en la toma de decisiones en el tratamiento de estos pacientes.

Este tesis por compendio de artículos, pretende identificar diversos indicadores clínicos y neuroradiológicos con valor pronóstico que se encuentran presentes en la patología vascular cerebral con el objetivo de poder predecir con mayor precisión la evolución clínica de estos pacientes. Nuestro trabajo se centra en las dos patologías más habituales que trata el neurocirujano vascular: la **hemorragia subaracnoidea aneurismática** y las **malformaciones arteriovenosas** cerebrales.

En referencia a la **hemorragia subaracnoidea** los objetivos de nuestro trabajo son:

- Evaluar las variables clínicas y neuroradiológicas en los pacientes con hemorragia subaracnoidea que padecen una enfermedad reumatológica – lupus eritematoso sistémico— así como establecer patrones clínicos que puedan ayudar a predecir el pronóstico funcional.
- Determinar si la presencia de un predictor radiológico como es un hematoma subdural en un paciente afecto de hemorragia subaracnoidea con una alteración del nivel de conciencia empeora el pronóstico de estos pacientes.

En referencia a las **malformaciones arteriovenosas** nos centramos en los objetivos siguientes:

- Determinar si la rotura intraoperatoria de una MAV influye sobre el pronóstico funcional.
- Describir aquellos predictores radiológicos en las MAVs que se relacionan con un mayor riesgo de rotura intraoperatoria.

Introducción

- Definir el papel de la experiencia del cirujano en la rotura intraoperatoria de las MAVs.
- Determinar el pronóstico funcional de los pacientes afectados de MAVs de fosa posterior en relación a la existencia de hidrocefalia y la presentación clínica con sangrado inicial.

2. Estudios presentados

Presentamos cuatro trabajos que contribuyen a incrementar el conocimiento actual sobre la patología vascular cerebral. Los indicadores pronósticos en patología vascular (MAVs y aneurismas) son el objeto de estudio que enlaza los cuatro artículos adjuntos en esta tesis por compendio de publicaciones. Nuestro objetivo consiste en profundizar en las causas de mala o buena evolución clínica de aquellos pacientes afectados de estas patologías.

En el caso de la HSA, nos centramos en un predictor clínico como es la presencia de una enfermedad concomitante como el Lupus eritematoso sistémico y en un predictor radiológico como es la presencia de un hematoma subdural aneurismático (HSDa).

En el caso de la MAVs cerebrales nos focalizamos en los factores que puedan predecir la rotura intraoperatoria y como estas influyen en el pronóstico. Además, nos centramos en el estudio de un subtipo poco frecuente, y por eso más desconocido de malformaciones arteriovenosas que son las localizadas en la fosa posterior (MAVfp).

2.1. Hemorragia subaracnoidea

Delante de un paciente con una HSA, el cirujano analiza la dificultad técnica que puede suponer el tratamiento del aneurisma, el estado neurológico inicial, la edad y los antecedentes tóxicos que refiere (tabaco , enolismo, drogas... etc.) para poder predecir una evolución satisfactoria(15).

La presencia de patologías particulares que puedan empeorar la evolución de estos pacientes ha sido muy poco estudiada en la literatura(81). En nuestro primer trabajo nos centramos en aquellos pacientes que presentan una HSA en relación con una enfermedad reumatológica como el LES. Los pacientes afectados de LES pueden presentar una vasculitis de mediano vaso que afectará a diversos órganos de la economía entre ellos el cerebro. La incidencia de HSA en pacientes afectados de LES

parece ser mayor que en la población general(82). Tras realizar una revisión de nuestros casos y posteriormente de la literatura, identificamos la existencia de patrones clínicos no descritos previamente que ayudarán al clínico en la toma de decisiones y permitirán establecer de forma más precisa el pronóstico.

En el segundo trabajo de este compendio analizamos la evolución clínica en aquellos pacientes que presentaron un Hematoma subdural secundario a una rotura aneurismática. Esta situación representa entre un 2% y 10% del total de pacientes con HSA. Es controvertido en la literatura el pronóstico de estos pacientes, sobretodo en aquellos que se presentaron en un bajo nivel de conciencia inicial. Comparamos la evolución clínica de aquellos pacientes comatosos con hematoma subdural con aquellos que sólo presentaban HSA. Describimos una nueva entidad relacionada con un peor pronóstico funcional: La “laceración cortical aneurismática”.

**Subarachnoid hemorrhage in systemic lupus erythematosus:
systematic review and report of three cases**

**Torné R, Rodríguez-Hernández A, Bernard T, Arian Abelló F,
Vilalta Castan J, Sahuquillo J**

Clin Neurol Neurosurg. 2015 Jan;128:17-24.

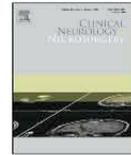
Doi: 10.1016/j.clineuro.2014.10.018. PMID:25462090



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Neurology and Neurosurgery

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clineuro



Review

Subarachnoid hemorrhage in systemic lupus erythematosus: Systematic review and report of three cases



Ramon Torné^{a,b,*}, Ana Rodríguez-Hernández^a, Teuddis Bernard^a, Fuat Arikan Abelló^{a,b}, Jordi Vilalta Castan^{a,b}, Juan Sahuquillo^{a,b}

^a Department of Neurosurgery, Vall d'Hebron University Hospital, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

^b Neurotraumatology and Neurosurgery Research Unit (UNINN), Vall d'Hebron Research Institute, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 June 2014
Received in revised form
29 September 2014
Accepted 26 October 2014
Available online 4 November 2014

Keywords:

Fusiform aneurysm
Multiple aneurysms
Subarachnoid hemorrhage
Systemic lupus erythematosus
Fusiform aneurysm

ABSTRACT

Objective: Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disorder of multifactorial etiology with a broad range of clinical manifestations. Cerebral disorders such as psychosis, seizures and cerebrovascular accidents are commonly described in SLE patients. Subarachnoid hemorrhage (SAH) presents a higher incidence than in the general population. Saccular aneurysms are the most frequent cause, but uncommon forms of SAH had been repeatedly reported in SLE patients. Through three case examples we outline these uncommon patterns, which we hypothesized, might be responsible for the higher incidence of SAH in SLE patients.

Methods: We present three patients previously diagnosed with SLE, who suffered a SAH and we perform a systematic literature review.

Results: All three cases presented with a Fisher grade IV bleeding. One harbored a distal middle cerebral artery aneurysm, another had multiple aneurysms, and the youngest patient had no findings on the cerebral angiography. A focal vasculitic process seemed most likely responsible for the two aneurismal cases. The angiography negative case was attributed to severe SLE systemic complications and had an unexpected bad outcome. Literature review yielded 39 previously reported cases.

Conclusions: The uncommon SAH patterns make etiological diagnosis challenging. Management can also be daunting due to both local and systemic consequences of SLE. Awareness of these uncommon patterns, management challenges, and higher likelihood of bad outcomes may help physicians dealing with this disease. Further research to unveil the mechanisms behind it is granted to fully understand SAH in SLE patients.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

Contents

1. Introduction	18
2. Methods	18
2.1. Literature review	18
2.2. Cases report	18
3. Results	18
3.1. Illustrative cases	18
4. Case 1: Distal fusiform aneurysm	19
4.1. History and examination	19

Abbreviations: ACA, anterior cerebral artery; AICA, anterior inferior cerebellar artery; CNS, central nervous system; CT, computed tomography; EVD, external ventricular drain; GCS, Glasgow Coma Scale; ICG, indocyanine green; MRSA, methicillin-resistant staphylococcus; MCA, middle cerebral artery; mRS, modified rankin score; PCoA, posterior communicating artery; SAH, subarachnoid hemorrhage; SLE, systemic lupus erythematosus.

* Corresponding author at: Department of Neurological Surgery, Vall d'Hebron Hospital, Universitat Autònoma de Barcelona, Paseo Vall d'Hebron, 119-129, Barcelona, CP 08035, Spain. Tel.: +34934894589

E-mail address: ramtorne@me.com (R. Torné).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2014.10.018>
0303-8467/© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

4.2.	Diagnostic studies	19
4.3.	Management	19
5.	Case 2: Angiographically negative SAH	21
5.1.	History and examination	21
5.2.	Management	21
6.	Case 3: Multiple aneurysms	21
7.	Discussion	21
7.1.	Etiology of SAH in SLE patients	22
7.2.	Management strategy	23
7.3.	Clinical outcomes	23
8.	Conclusion	23
	Conflict of interest	23
	Funding	23
	Author contributions	23
	References	24

1. Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease characterized by complex-mediated lesions of blood vessels in multiple body organs, leading to different types of vascular complications. Incidence rate of SLE is quoted between 1 and 10/100,000 per year depending on the population studied (sex, ethnicity, geographical location and age). The incidence is markedly higher in non-Caucasian population [1]. Immune complexes that cause vasculitis in Lupus may contain DNA and Anti-DNA antigens, or Ro and Anti-Ro antigens and usually affect small vessels; medium and large vessels are only exceptionally affected [2]. The central nervous system (CNS) can be affected in 25–50% of SLE patients mostly due to seizures, psychosis, and cerebrovascular accidents [3]. Incidence of subarachnoid hemorrhage (SAH) is considered higher in SLE patients than in the general population, with a rate of 49.4 vs. 10.2 per 100,000 person-years [4]. However, the underlying cerebral vasculitis described in SLE does not justify the pathophysiology of all the SAH cases, and the causes leading to this increased incidence remain unclear [5,6].

In this manuscript, we review case reports of SAH in SLE patients found in the medical literature. While we do not have enough information to assess the causes of SAH in SLE patients, we hypothesized that there would be a few clinical identifiable patterns whose detailed description may help improving diagnostic and management strategies of these complex cases. Bad prognostic spontaneous SAH, multiple aneurysms and fusiform or uncommon aneurysm might reflect the characteristic behavior of SAH in SLE. We also review our own experience with SAH in SLE patients and report three additional cases that we managed in our department.

2. Methods

2.1. Literature review

We have conducted a systematic literature search in PubMed and MedLine using “systemic lupus erythematosus” and “subarachnoid hemorrhage” as key words and free text searches. We limited language to English, French and Spanish and publication period from January 1980 to December 2013. Abstracts of identified references were initially screened and full publications of potentially relevant articles were obtained for further examination. The references of each included report were also screened for additional manuscripts. The initial search strategy identified 25 manuscripts. We eliminated 9 of them that were not written in English, French or Spanish. Full text of the remaining 16 articles were obtained and 4 of them were excluded for reporting other causes of SAH (such as traumatic vertebral dissection) not corresponding with aneurysmatic or angio-negative SAH. References of the remaining

12 articles yielded 6 extra manuscripts meeting our search criteria. Out of them, one article by a Japanese author reported two new cases in English and reviewed 55 more from the Japanese literature. Detailed data for the two cases reported in English was extracted but original data for the remaining 55 cases was either incomplete or written in Japanese and therefore, was excluded. Overall, we found 18 unique articles reporting SAH in 39 SLE patients.

2.2. Cases report

Between January 1996 and December 2013, we identified 3 patients previously diagnosed with SLE out of the 641 who were admitted with non-traumatic SAH and prospectively collected in our service database. Their demographic features, clinical presentation, management strategy and outcomes were thoroughly reviewed.

Clinical outcomes were assessed using the modified Rankin Score (mRS). Good outcomes were defined as a final mRS score of 0–2, and poor outcomes were defined as a final mRS greater than 2. Improvement was defined as a decrease in mRS score (change in the mRS of less than or equal to zero), and deterioration was defined as an increase in mRS score (change in the mRS of greater than zero).

3. Results

To the best of our knowledge, 39 patients with SLE and SAH have been described in English, Spanish or French articles. Table 1 summarizes the main features, treatment strategy and outcomes of all these reported cases. Eleven cases presented an angiographically negative SAH and 5 out of those 11 had a bad outcome (4 deaths, 1 severe disability). Out of the remaining 27 reported cases, all with a confirmed aneurysmatic SAH, 6 patients presented with multiple aneurysms and 6 had a either a fusiform aneurysm, an aneurysm in an atypical location or both.

The analysis of this search revealed that three main patterns have been consistently reported as leading to SAH in SLE patients. First, distal fusiform aneurysms with aberrant morphology in uncommon locations [7,8]; second, multiple saccular aneurysms [9]; and third, angiographically negative SAH with an unexpected bad prognosis [10].

3.1. Illustrative cases

Each of these cases illustrate one of the aforementioned 3 main patterns usually responsible for SAH in SLE patients.

Table 1
Summary of main SAH features, SLE activity, management strategy and outcomes of previously reported cases.

Case reports	Asian patients	No. of patients	Type of aneurysm	Location	Systemic disease	Treatment	Outcome
Asai et al. (1989)	Yes	1	Multiple, saccular	PCoA, BA, ACA aneurysm	Transmural angitis by pathology	All clipped except the BA aneurysm	Dead
Atanes et al. (1989)	No	1	Multiple, saccular	Left ACA, Left PCoA aneurysms	Active SLE	Steroids and cyclophosphamide	No neurological deficits
Baizabal Carvallo et al. (2007)	No	10	5 aneurysms, 5 negative SAH	4 MCA, 1 PCoA	4 with active SLE	2 aneurysms were not treated, 2 clipped, 1 endovascular embolization	1 DSA negative SAH and 3 patients with aneurysm died, the other survived
Brah et al. (2012)	No	1	Multiple, fusiform	SCA and lenticulostriated arteries	Active SLE	Embolization	Dead
Gillard et al. (2002)	No	1	Multiple, fusiform	Left SCA, fusiform ACA, saccular MCA	Active SLE	Left SCA was clipped, ACA and MCA aneurysms were not treated.	NA
Hashimoto et al. (1986)	Yes	2	Saccular	BA, ACA aneurysms	Active SLE	Both clipped	1 Hemiplegic, 1 without deficits
Kelley et al. (1980)	No	1	Fusiform aneurysm	PCoA aneurysm	Transmural angitis by pathology	Medical treatment with steroids	Dead
Mimori et al. (2000)	Yes	10	4 saccular, 4 Spontaneous SAH, an 2 with not angiography done	MCA, 2 PCoA, 1 ACA aneurysm	5 with active SLE	3 clipped, and 1 patient died before a surgical treatment could be done	7 Deaths, 3 survived
Nagayama et al. (1989)	Yes	1	Saccular	Basilar artery	No SLE activity	Clipped	Left hemiplegia
Nakai et al. (2000)	Yes	1	Saccular	Left SCA	No SLE activity	Embolization	Good recovery
Lim et al. (2013)	Yes	1	Bliister Aneurysm	ICA	NA	Stents with coiling	Dead
Owada et al. (2009)	Yes	2	1 Multiple aneurysms, 1 saccular aneurysm	Bilateral MCA and Carotid aneurysm. One PCoA aneurysm	Active SLE (both)	Both patients were clipped	Both good recovery
Refai et al. (2008)	No	1	Spontaneous SAH	No	Active SLE	Steroids	No neurological deficits
Rozet et al. (2004)	Yes	1	Saccular	PICA	Active SLE	Clipped	Dead
Sakaki et al. (1990)	Yes	2	Saccular	MCA, ACA	Transmural angitis by pathology in both cases	1 Clipped, 1 conservative treatment	1 good recovery, the other was dead
Sánchez-Ojanguren et al. (1999)	No	1	Saccular	ACA aneurysm	Active SLE	Clipped	Dead
Segura et al. (1998)	No	1	Spontaneous SAH	No aneurysm in two angiographies	Active SLE	Steroids, gamma globulins and plasmapheresis	No neurological deficits
Tang et al. (2011)	Yes	1	Multiple fusiform dilatations	Multifocal (ICA, MCA, ...)	Active SLE	Conservative treatment	Gait disturbance

Abbreviations: PCoA: posterior communicating artery; BA: basilar artery; ACA: anterior cerebral artery; SLE: Systemic Lupus Erythematosus; MCA: middle cerebral artery; DSA: digital subtraction angiography SCA: superior cerebellar artery; EC-IC: extracranial-to-intracranial, ICA: internal carotid artery; PICA: posterior inferior cerebellar artery; NA: not available.

4. Case 1: Distal fusiform aneurysm

4.1. History and examination

A 34-year-old man complained of sudden severe headache and left-sided hemihypoesthesia. He had been diagnosed with SLE six months prior, and was being treated with prednisone, azathioprine and hydrochloroquine for his disease. On the neurological exam, he was alert and oriented. He had left hemibody hypoesthesia but no motor deficit was observed.

4.2. Diagnostic studies

Head CT scan revealed a right-sided 25 cm³ parietal hemorrhage with cortical SAH (Fig. 1a). CT angiography showed a 5 mm fusiform aneurysm of a right middle cerebral artery (MCA) M4 segment (Fig. 1b). The rest of the distal MCA and its branches had

normal caliber and course. No other vascular abnormalities were observed.

4.3. Management

A right fronto-parietal craniotomy was performed and a wide dural opening exposed a tortuous, thickened angular artery with a 5 mm fusiform aneurysm (Fig. 1c and d). The aneurysm morphology prevented it from being occluded with regular neck clipping and therefore it was trapped. The inflow and outflow ends of the parent artery were too small and friable to suture, therefore, end-to-end re-anastomosis or any other direct revascularization options were discarded. The intraparenchymal hematoma was evacuated through a corticotomy in the parietal lobe to relieve the mass effect.

A postoperative angiogram demonstrated complete exclusion of the aneurysm and adequate filling of the entire right MCA territory despite the M4 occlusion (Fig. 1e). Histological examination

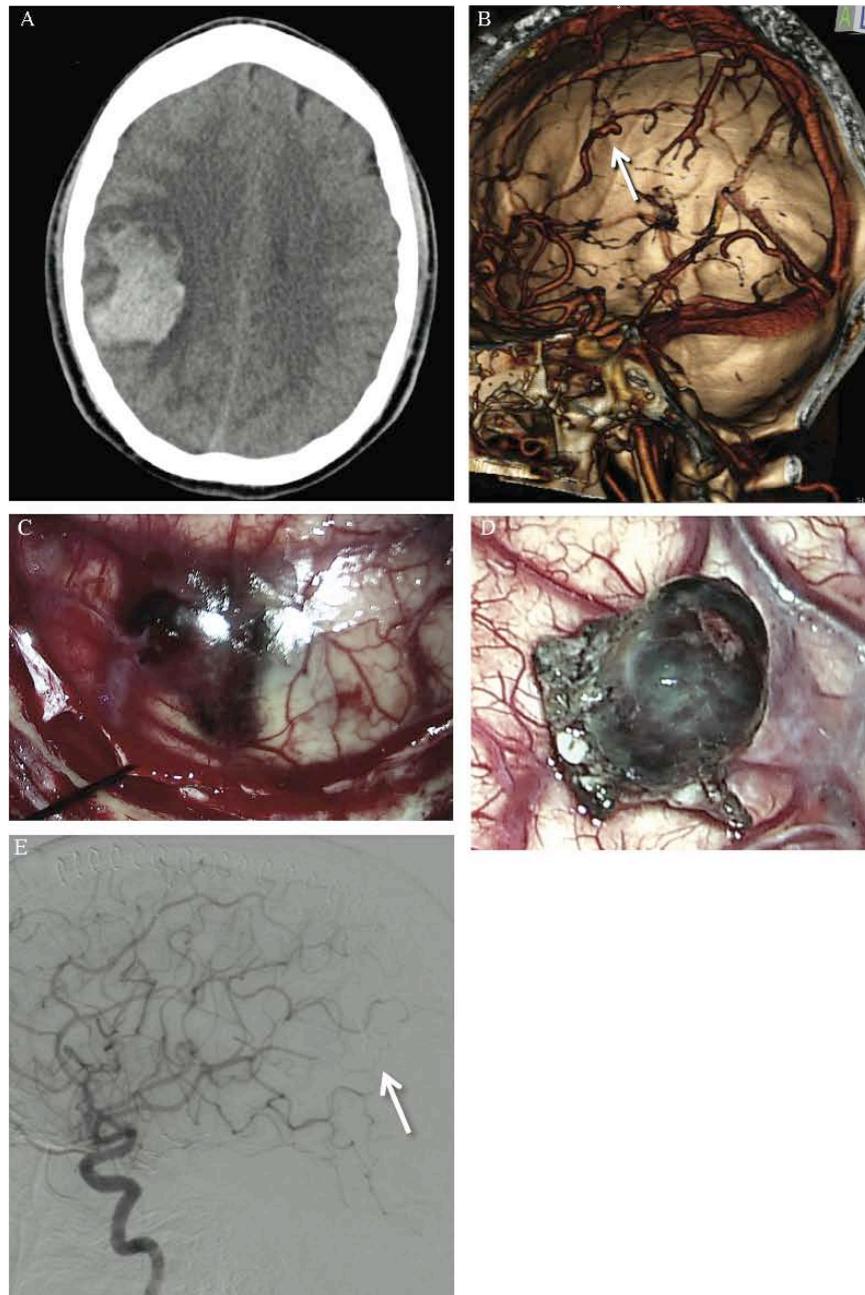


Figure 1. Imaging studies and intraoperative pictures of case 1. A: Preoperative brain CT-scan (axial view) showing the right parietal hematoma. B: Preoperative brain CT angiography (3D reconstruction) revealing a distal MCA M4 segment fusiform aneurysm (arrow). C: Postoperative imaging. Right internal carotid injection angiogram (lateral view) demonstrating complete occlusion of the aneurysm (arrow). D: Intraoperative picture showing the subarachnoid blood around the aneurysm prior to beginning of the dissection. E: Intraoperative picture showing the excluded and resected aneurysm that was sent to pathology for further study.

of the aneurysm wall demonstrated an intimal layer thickening, severe fragmentation and disappearance of elastic fibers suggesting a likely previous injury that originated the pseudoaneurysm. No fibrinoid necrosis was seen. Neither lymphocytes nor plasma

cells suggesting active vaculitis were identified. Postoperatively, the patient's hyposensitivity in the left side improved and he was discharged on postoperative day 11 with a modified Rankin Score (mRS) of 1.

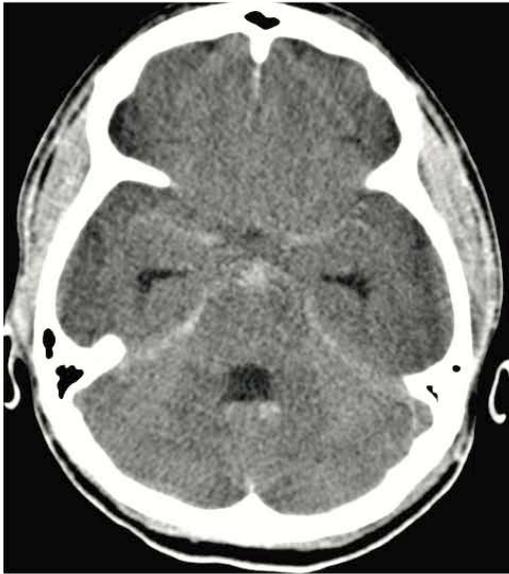


Figure 2. Imaging studies of case 2. A: Brain CT scan (axial view) showing the initial Fisher IV subarachnoid hemorrhage.

5. Case 2: Angiographically negative SAH

5.1. History and examination

A 24-year-old woman was transferred to our hospital after a sudden severe headache and a generalized seizure. At the time of onset, she was admitted in another hospital where she was being studied for fever, nephritis, hypertension, arthritis and pleuropneumonitis that finally led to a SLE diagnosis. Once in our hospital, the neurological exam revealed that she was disoriented both in time and space. No other neurological deficits were present at the time, but she developed severe agitation during the next few hours finally prompting orotracheal intubation for management. Head CT scan revealed a Fisher IV subarachnoid hemorrhage with an incipient ventricular dilatation (Fig. 2a). A four-vessels cerebral angiography revealed an infundibular origin of the right AICA as the only finding. But no aneurysms, arteriovenous malformations or dural arteriovenous-fistula were observed. Angiography revealed no findings consistent with vasculitis.

5.2. Management

Subsequent CT imaging confirmed the onset of hydrocephalus, which prompted placement of an external ventricular drain. The patient also presented a severe autoimmune leucopenia and thrombopenia (as low as 10,000 platelets) that was medically treated with steroids and danazol. Ten days after being admitted in the ICU, she developed a *Corynebacterium* sp ventriculitis and a methicillin-resistant *Staphylococcus* (MRSA) sepsis. These caused a severe worsening of her neurological status. Despite proper placement verified by CT, the EVD stopped working and required revision. In the setting of low platelet count, the revision provoked an intraventricular hemorrhage that slowly cleared over the course of two weeks. However the patient did not tolerate the closure of the ventricular drainage and a definitive ventriculo-peritoneal shunt was placed. Three months after her admission, she was transferred to a regular

hospitalization floor where she slowly recovered from a myopathic tetraparesis and bradypsychia secondary to the intraventricular hemorrhage. After spending a total of six months at our institution, she was transferred to a rehabilitation facility with a mRS of 4. Nineteen months after discharge she had improved to mRS 3. During a reevaluation of her SLE and a new severe drop of her platelet count to 15,000, she presented with another intraventricular hemorrhage and sepsis that finally led to her exitus.

6. Case 3: Multiple aneurysms

The family of a 55-year-old man with a history of SLE, hypertension, smoking and alcohol abuse called the emergency services because he had suffered a sudden severe headache followed by a generalized seizure and a loss of consciousness. The emergency services found him in a Glasgow Coma Scale (GCS) 7 (eyes 1, verbal 1, motor 5); proceeded to orotracheal intubation and transfer to our center. Head CT scan revealed a Fisher IV subarachnoid hemorrhage with a 50 mm right frontal hematoma related to the genu of the corpus callosum with no midline shift or mass effect (Fig. 3a). A cerebral angiography showed a right 13 mm Anterior Cerebral Artery (ACA) pericallosal segment aneurysm and a 5 mm right Posterior Communicating Artery (PCoA) aneurysm (Fig. 3b).

The SAH distribution and the hematoma pointed toward the pericallosal aneurysm as responsible for the acute bleed. Considering the distal location and the wide neck of the aneurysm, surgical management was preferred as the first therapeutic option. A bifrontal craniotomy with a subarachnoid interhemispheric approach was performed. The course of the distal ACA branches were followed down the interhemispheric fissure and around the corpus callosum until the aneurysm was exposed at the pericallosal bifurcation and proximal control was gained. A straight 10 mm clip stacked up with another 5 mm straight clip was placed through the aneurysm neck. The surrounding hematoma was then evacuated. The PCoA aneurysm was considered unruptured and occluded endovascularly in a delayed fashion. A postoperative angiogram confirmed complete occlusion of the aneurysm and patency of the parent vessel (Fig. 3c). Initially the patient needed a ventricular drainage for acute hydrocephalus management, but no permanent shunt was necessary in the long term. He improved postoperatively and was discharged home 4 weeks after admission with a mRS of 3. At the last available follow-up, two years after the SAH, the patient had a mRS of 1.

7. Discussion

Central nervous system (CNS) involvement in systemic lupus erythematosus (SLE) is relatively common. Almost half of the patients suffer some kind of symptoms from CNS manifestations. Stroke, mostly ischemic but also hemorrhagic, accounts for 15% of CNS disease [11]. However, proof of vasculitis affecting the intracranial vessels and justifying the incidence of stroke is rare. Therefore, the real causes behind the CNS involvement remain unclear. Among the hemorrhagic strokes, the higher incidence of SAH in SLE patients is an even more intriguing matter. There are SLE patients with a SAH due to a saccular aneurysm as it occurs in the general population [12]. But most case reports of SLE patients presenting a SAH do not describe this as the source of the subarachnoid bleed. Uncommon lesions like distal fusiform aneurysms [7,9,13–16] or clinical entities like angio-negative SAH with an unusual torpid clinical course [10,17] are frequently described when SAH occurs in SLE. Multiple aneurysms outside the typical branching sites, are also frequently reported as the pathological finding in SLE patients with SAH [9,13,18–20]. Here we aim to summarize all this literature by describing what we found to be

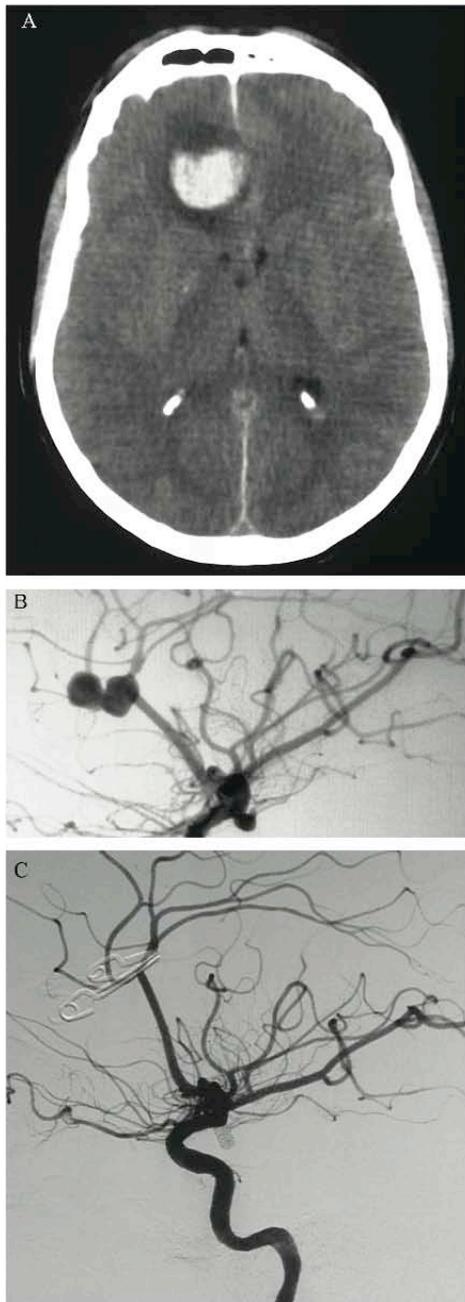


Figure 3. Preoperative and postoperative imaging studies of case 3. A: Preoperative brain CT-scan (axial view) showing the right frontal hematoma abutting the genu of the corpus callosum and subarachnoid blood in the interhemispheric cistern. B: Right internal carotid artery angiogram, (lateral view). A 13 mm bilobulated pericallosal aneurysm and 5 mm PCoA aneurysm can be seen. C: Postoperative imaging. Right internal carotid injection angiogram (lateral view) demonstrating complete occlusion of both the pericallosal aneurysm and the PCoA aneurysms.

the three most typical clinical scenarios reported in patients with SAH and SLE. This tendency warrants further research that could establish a new clinical classification for SAH in SLE patients.

7.1. Etiology of SAH in SLE patients

These three unusual forms of SAH affecting SLE patients point toward an uncommon underlying physiopathology most likely related to the systemic disease. However, the real terms of this relationship and the reasons for the aforementioned increased SAH incidence in SLE patients remain unclear.

Classical risk factors for SAH such as atherosclerosis and hypertension happen to be relevant complications also seen in SLE. The treatment of SLE in the acute phases consists mostly of medical therapy with steroids and/or cytotoxic immunosuppressants. It is well known that these drugs can cause hypertension as a side effect [7,8,21], which could result in aneurysm formation and rupture, and therefore, could be one of the explanations for the higher rate of SAH in SLE patients. This hypothesis is also supported by the fact that higher daily steroid use (>10 mg) has been reported as an independent risk factor for increased incidence of SAH [4,9].

Vasculitis, when present, could also influence the incidence of SAH. Inflammation of arteries narrows the arterial lumen, compromises cerebral blood flow, and causes a variety of atherosclerotic-like symptoms leading to ischemia and hemodynamic stress, which have also been previously identified as aneurysms inducers. Furthermore, focal vasculitis could be the cause of the uncommon aneurysms in unusual locations that are frequently described in patients with SLE [10,22–24]. However, only three authors have been able to prove anatomopathological findings supporting focal transmural angiitis in fusiform aneurysms [14,19,24]. Our case #1—distal fusiform aneurysm—, represents one of these uncommon lesions. Anatomopathological findings in our patient revealed a pseudoaneurysm with a wall defect but without lymphocytic infiltration, and thus an active focal vasculitic process was ruled out. Therefore, although focal vasculitis might be a plausible explanation for the higher incidence of fusiform aneurysms in SLE patients, the inconsistent pathology reports should make us think of other primary and/or concomitant causes that we have missed so far [7,8,13,16].

Multiple aneurysms seem to occur more frequently in SLE patients. From our knowledge, only Owada et al. reviewed an incidence of single and multiple aneurysms of 69.5% and 31.6%, respectively, among Japanese SLE reports [10,20,25]. Saccular or berry aneurysms would be explained by an increased incidence of hypertension; fusiform distal aneurysms could be somehow related to focal vasculitis; but the higher incidence of multiple aneurysms in SLE patients lacks a plausible explanation. Unexpectedly, Akio Asai et al. [19] found a transmural angiitis in one of the saccular aneurysms of a SLE patient harboring multiple aneurysms. We presented a patient with multiple aneurysms (case #3) but no specimen was delivered to pathology in the surgical aneurysm and the other one was treated with endovascular procedures. Despite the lack of a solid evidence, the higher incidence of multiple aneurysms in SLE patients and the eventual presence of vasculitic pathological findings point toward a vasculitic component behind these SAH in SLE patients.

Several cases of SLE patients and SAH without pathological findings in the angiography have been reported [26,27]. Furthermore, most of these “angio-negative” cases rarely have a perimesencephalic blood distribution and some of them even had autopsy confirming the absence of cerebral aneurysms [10,28]. In the general population, angio-negative SAH is thought to be of venous origin, usually happens in older patients, has a typical perimesencephalic blood distribution, a benign clinical course and patients usually do not rebleed [29]. Case #2 of our report is an angio-negative

SAH in a very young patient. Her clinical course was extremely complicated due to low platelet count and various systemic complications. The patient spent six months admitted in the hospital dealing with all the consequences of what we initially thought would be a benign angio-negative SAH. Moreover, a year and a half later she was admitted again with another angio-negative SAH and ended up dying from systemic complications. Previous reports also describe an extremely high mortality rate in SLE patients with angio-negative SAH unless the patient has a venous-like perimesencephalic bleed [10,17].

7.2. Management strategy

Therapeutic management of SAH in these patients is not well established and depends highly on the underlying lesion causing the bleed and on the patient's clinical condition. The frequent hematologic and renal complications are important comorbidities for any kind of invasive procedure. The intraventricular hemorrhage described in patient #2 is a clear example what should have been a low risk procedure such as an EVD revision, turned into a serious complication due to an extremely low platelet count.

When an aneurysm is present and requires occlusion, both surgical and endovascular options are challenging [30]. Unexpectedly fragile intracranial arterial walls due to multifocal spread disease make them difficult to handle and could prompt a rupture during both surgical and endovascular procedures. Due to a non-saccular morphology, the aforementioned fragility and uncommon locations [7] these aneurysms are rarely amenable to direct clipping and instead require occlusion techniques like trapping and excision with or without revascularization. On top of that, in case a bypass is needed, selecting the appropriate donor and recipient vessels can be challenging due to the general distribution of the disease [31]. In Case #1, the aneurysm was distal enough to allow trapping of the MCA M4 segment without needing a revascularization bypass. In truth, the inflow and outflow ends of the vessel seemed too fragile and friable to even attempt re-anastomosis. Collateral circulation took over and the patient did not experience any new deficits from his arterial occlusion. However, neurosurgeons should be aware of these difficulties and plan several alternative bypasses in case a revascularization therapy is needed either as a primary or as a rescue therapy.

The development of saccular aneurysms in SLE patients may be unrelated to their systemic disease and account instead for a defect in the arterial wall just as it occurs in the general population [32,33]. The rupture, on the other hand, might be closely related to the SLE activity mainly due to complications like arterial hypertension secondary to active vasculitis. Therefore, in order to prevent SAH in SLE patients, not only the treatment of active SLE and its systemic complications is important but also a strict control of cardiovascular risks factors (smoking, hypertension, hypercholesterolemia) must be a core part of management strategy.

7.3. Clinical outcomes

Despite their younger age and regardless of the type of aneurysm they harbored, patient with SLE and SAH have a higher mortality rate than other SAH patients. In the only available population study, the in-hospital mortality rate for SLE patients was 60% vs. a 39% for the general population suffering a SAH [19]. Not only in aneurysmatic SAH hemorrhage, but also and surprisingly, in those with negative angiographies. This worst outcome could be explained due to the severe medical problems such as infections and hematologic issues related to the systemic disease. Case #2 was a young woman who presented with SAH and a good GCS, yet was admitted for more than 6 months in our hospital for multiple medical complications such as severe thrombopenia with multiple systemic bleedings and

nephritis. The poor prognosis in these patients, independently of their younger age, should be made part of the discussion in the decision making with the family and internal medicine colleagues. Obviously, we should achieve the best possible hematological status prior to invasive treatment.

Vasculitis when present and treatments like immunosuppressants or glucocorticoids could also influence the incidence of SAH. It seems that in some populations, older age, high dose (>10 mg daily) steroid intake, and previous transfusions of red blood cells or platelets are independent risk factors for SAH [4,34].

8. Conclusion

SAH is an infrequent but important manifestation of cerebral involvement in SLE and neurosurgeons should be aware of the special characteristics and technical difficulties associated with these patients. The angiography should be carefully reviewed looking for fusiform aneurysms in uncommon locations and searching all the vascular territories to rule out multiple aneurysms.

SLE patients might present SAH with no evidence of an aneurysm. Frequent systemic SLE complications like extremely low platelet count, or treatment related complications due to corticotherapy could be held accountable for these "angio-negative" forms of SAH. The scarce literature about it and the lack of definitive evidence prevent us from inferring a causality relationship. However, bad outcome of this form of "angio-negative" SAH may be expected and should be regarded by the physician.

Strict control of cardiovascular risk factors (smoking, hypertension, hypercholesterolemia), hematologic complications, and SLE reactivations could improve the outcome in these patients and should therefore be made a management priority.

This study of SAH in SLE patients is descriptive and does not allow us to explain their unique morphology and etiology. However, we provide a simple way of classifying the uncommon clinical patterns that are usually faced when dealing with SAH in a SLE patient. The real causes underlying the higher incidence of SAH in SLE patients remain yet unclear. Several physiopathological hypotheses provide a partial explanation, but further research is granted to fully understand the mechanisms behind this morbid form of hemorrhagic stroke. Prospective studies focused on the incidence of SAH, its clinical characteristics, aneurysm morphology and number, are warranted to fully understand the patterns of subarachnoid hemorrhage in this rheumatologic disease.

Conflict of interest

The authors report no conflict of interest concerning the materials or methods used in this study or the findings specified in this paper.

Funding

No grant or industry funding was received to support the production of this work.

Author contributions

Torné was responsible for the conception and design of the study as well as for the acquisition, analysis and interpretation of data. He also drafted the article along with Rodríguez-Hernández and Bernard who were also responsible for other study aspects; Rodríguez-Hernández carried out the analysis and interpretation of data while Bernard in association with Arıkan, and Vilalta performed the Acquisition of data. Sahuquillo supervised the study. All authors critically revised the article.

References

- [1] Goldblatt F, O'Neill SG. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet* 2013;382:797–808.
- [2] Ramos-Casals M, Nardi N, Lagrutta M, Brito-Zerón P, Bové A, Delgado G, et al. Vasculitis in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in 670 patients. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:95–104.
- [3] Muscal E, Brey RL. Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Neurol Clin* 2010;28:61–73.
- [4] Chang Y-S, Liu C-J, Chen W-S, Lai C-C, Wang S-H, Chen T-J, et al. Increased risk of subarachnoid hemorrhage in patients with systemic lupus erythematosus: a nationwide population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:601–6.
- [5] Futrell N, Millikan C. Frequency, etiology, and prevention of stroke in patients with systemic lupus erythematosus. *Stroke* 1989;20:583–91.
- [6] Trentham DE. Letter: Berry aneurysms and lupus. *N Engl J Med* 1976;295:114.
- [7] Agarwalla PK, Walcott BP, Dunn IF, Thiex R, Frerichs K, Narang S, et al. Fusiform aneurysms of the lenticulostriate artery. *J Clin Neurosci* 2013;1–5.
- [8] Kelley RE, Stokes N, Reyes P, Harik SI. Cerebral transmural angiitis and ruptured aneurysm: a complication of systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1980;37:526–7.
- [9] Gillard J, Loneragan R, Cross J. Atypical aneurysms, vasculitis and stroke in systemic lupus erythematosus; 2002. p. 1–2.
- [10] Mimori A, Suzuki T, Hashimoto M, Nara H, Yoshio T, Masuyama JI, et al. Subarachnoid hemorrhage and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000;9:521–6.
- [11] Fortuna G, Brennan M. Systemic lupus erythematosus. *Dent Clin NA* 2013;57:631–55.
- [12] Rozet I, Vavilala MS, Souter M, Lam AM. Global cerebral edema and subarachnoid hemorrhage in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004;16:164–6.
- [13] Acioly MA, Farina EMG, Dalmónico AC, Aguiar LR. Severe cerebral vasculitis in systemic lupus erythematosus: from stroke to multiple fusiform aneurysms. *Eur Neurol* 2012;67:352–3.
- [14] Kelly ME, Guzman R, Sinclair J, Bell-Stephens TE, Bower R, Hamilton S, et al. Multimodality treatment of posterior fossa arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2008;108:1152–61.
- [15] Nakai Y, Hyodo A, Yanaka K, Akutsu H, Nose T. Distal superior cerebellar artery aneurysm in a patient with systemic lupus erythematosus: case report. *Surg Neurol* 2000;54:73–6.
- [16] Brah S, Thomas G, Chapon F, Franques J, Jourde N, Harlé JR, et al. Subarachnoid hemorrhages form ruptured aneurysms as the presenting feature of lupus cerebral vasculitis. *Rev Med Interne* 2012;33:10–3.
- [17] Baizabal Carvallo JF, Cant uacute Brito C, Esta ntilde ol B, Garcíacuate a Ramos GS. Subarachnoid hemorrhage as a complication of systemic lupus erythematosus. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:301–4.
- [18] Atanes Sandoval A, Sánchez Bursón JM, Graña Gil J, Martínez Muñiz A, Galdo Fernández F. Multiple aneurysms and cerebral vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Med Clin (Barc)* 1989;92:577–9.
- [19] Asai A, Matsutani M, Fujimaki T, Takakaura K. Multiple saccular cerebral aneurysms associated with systemic lupus erythematosus. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1989;245–7.
- [20] Owada T, Takahashi K, Kita Y. Subarachnoid hemorrhage in systemic lupus erythematosus in Japan: two case reports and a review of the literature. *Mod Rheumatol* 2009;19:573–80.
- [21] Murphy G, Lisnevskaja L, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus and other autoimmune rheumatic diseases: challenges to treatment. *Lancet* 2013;382:809–18.
- [22] Rodríguez-Hernández A, Lu DC, Miric S, Lawton MT. Aneurysms associated with non-moyamoya collateral arterial networks: report of three cases and review of literature. *Neurosurg Rev* 2011;34:517–22.
- [23] Sakaki T, Morimoto T, Utsumi S. Cerebral transmural angiitis and ruptured cerebral aneurysms in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurochirurgia (Stuttg)* 1990;33:132–5.
- [24] Lim YC, Kim BM, Suh SH, Jeon P, Kim SH, Ihn Y-K, et al. Reconstructive treatment of ruptured blood blister-like aneurysms with stent and coil. *Neurosurgery* 2013;73:480–8.
- [25] Kaminogo M, Yonekura M, Shibata S. Incidence and outcome of multiple intracranial aneurysms in a defined population. *Stroke* 2003;34:16–21.
- [26] Ellis SG, Verity MA. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a review of neuropathologic findings in 57 cases, 1955–1977. *Semin Arthritis Rheum* 1979;8:212–21.
- [27] Tang SC, Lee CF, Lee CW, Jeng JS. Systemic lupus erythematosus flare up manifestation as cerebral and spinal subarachnoid hemorrhage. *Lupus* 2011;20:1211–3.
- [28] Refai D, Botros JA, Strom RG, Derdeyn CP, Sharma A, Zipfel GJ. Spontaneous isolated convexity subarachnoid hemorrhage: presentation, radiological findings, differential diagnosis, and clinical course. *J Neurosurg* 2008;109:1034–41.
- [29] van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2007;369:306–18.
- [30] Rodríguez-Hernández A, Zador Z, Rodríguez-Mena R, Lawton MT. Distal aneurysms of intracranial arteries: application of numerical nomenclature, predilection for cerebellar arteries, and results of surgical management. *World Neurosurg* 2013;80:103–12.
- [31] Takemoto K, Hatano T, Abekura Y, Takahashi JC, Miyamoto S. Successful flow reduction treatment for a middle cerebral artery aneurysm in a patient with systemic lupus erythematosus. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2013;53:192–5.
- [32] Nagayama Y, Kusudo K, Imura H. A case of central nervous system lupus associated with ruptured cerebral berry aneurysm. *Jpn J Med* 1989;28:530–3.
- [33] Sánchez-Ojanguren J, Matias J, Misis M, Olivé A. Systemic lupus erythematosus, berry aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Clin Rheumatol* 1999;165–6.
- [34] Segura T, Figuerola A, León J, Vivanco J. Subarachnoid hemorrhage as a form of onset of systemic lupus erythematosus. *Rev Neurol* 1998;160:984–5.