

Vasculitis primarias del sistema nervioso central

Jordi Antón.

Unidad de Reumatología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona.

Las vasculitis del sistema nervioso central (SNC) son trastornos poco frecuentes, de etiología desconocida, potencialmente graves y que plantean al clínico importantes retos diagnósticos y terapéuticos.¹ Las vasculitis del SNC pueden ser primarias o secundarias, asociándose estas a una gran variedad de condiciones, entre las que se incluyen infecciones, enfermedades del colágeno, vasculitis sistémicas o neoplasias¹.

La vasculitis primaria del SNC es una forma de vasculitis idiopática limitada al cerebro, la médula espinal y los tejidos circundantes. El diagnóstico definitivo requiere confirmación histológica o exclusión de aquellos trastornos que puedan dar cuadros similares².

Desde su primera descripción, la vasculitis primaria del SNC ha sido descrita bajo una variedad de términos como angeitis aislada del SNC²; angeitis idiopática del SNC y angeitis primaria del SNC (o PACNS de sus siglas en inglés Primary Angitis of Central Nervous System). Este último término fue propuesto por Calabrese que contribuyó notablemente al conocimiento de esta entidad proponiendo unos criterios diagnósticos, así como una descripción del curso y pronóstico^{3,4}.

La literatura más reciente propone el término en inglés de "childhood primary angitis of the CNS", o cPACNS^{1,5}. A pesar de que hay pocas series que analicen casos pediátricos se han encontrado diferencias entre los casos pediátricos y esta entidad en adultos.

DEFINICIÓN

Presencia de un déficit de otro manera inexplicado junto con hallazgos típicos angiográficos o histológicos de vasculitis en el SNC y sin evidencia de vasculitis sistémica o ninguna otra condición que pudiera confundir los hallazgos angiográficos o patológicos^{1,6}.

EPIDEMIOLOGÍA

Se desconoce la incidencia real de esta entidad en la infancia debido a que es muy poco frecuente. Se han descrito casos en cualquier edad pediátrica, incluyendo el período de lactante^{2,6}.

CLÍNICA

Los síntomas clínicos muestran un amplio rango de síntomas, desde accidentes vasculares cerebrales (AVC) hasta cuadros de encefalopatía, con frecuencia asociados a importantes cefaleas. Los síntomas clínicos pueden ser diferentes dependiendo del tamaño de los vasos afectados^{1,2,7}.

- cPACNS afectando arterias de tamaño grande y mediano: Presentan más típicamente síntomas agudos consistentes en:
 - o AVC por isquemia de grandes arterias
 - o Hemorragia subaracnoidea
 - o Accidentes isquémicos transitorios.
 - o Síntomas prodrómicos menores.
- cPACNS afectando a vasos de pequeño calibre. Presentan más típicamente síntomas graduales de:
 - o Cefaleas persistentes
 - o Déficit neurológicos focales progresivos
 - o Empeoramiento cognitivo
 - o Trastorno de carácter
 - o Cambios de conducta
 - o Convulsiones focales.

Algunos pacientes pueden presentar afectación simultánea de vasos de pequeño y mediano y gran calibre. La aparición de los síntomas en estos pacientes varía, así mientras que algunos presentan déficits neurológicos rápidamente progresivos otros presentan hallazgos focales o generalizados de aparición progresiva en semanas o meses^{1,2,6,7}.

DIAGNÓSTICO

Pruebas de laboratorio

No hay pruebas de laboratorio específicas que permitan el diagnóstico de cPACNS, aunque hay una serie de pruebas serológicas o bioquímicas que deben realizarse para excluir enfermedades sistémicas^{1,2,6}.

- VSG, PCR, cifras de leucocitos, inmunoglobulinas, complemento C3: Pueden estar elevados, aunque su normalidad, como la de otros marcadores de inflama-

ción no excluye la existencia de una vasculitis del SNC.

- ANA: normalmente son negativos, aunque su presencia a títulos bajos no excluye la existencia de una cPACNS
- ANCA (anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo), anti-Ro, anti-La, factor reumatoide, enzima convertidor de angiotensina (ECA) son negativos.
- Electroforesis de proteínas del suero debe ser normal
- Los estudios serológicos deben permitir descartar virus varicela-zoster, virus de la inmunodeficiencia humana, citomegalovirus, virus hepatitis B y C, Borrelia burgdorferi, Treponema pallidum, infecciones por Rickettsias entre otras.
- Las infecciones por Micobacterium tuberculosis o fúngicas también deben ser descartadas.
- Anticuerpos anticardiolipina: Normalmente son negativos, aunque algunos autores han descrito su presencia a título bajo hasta en un 50% de los pacientes.

Líquido cefalorraquídeo (LCR)

Alterado en un 50% (30-80%) de los pacientes. Se puede encontrar un aumento de proteínas o de una pleocitosis linfocítica. El análisis del LCR debe incluir las tinciones adecuadas, cultivos y serologías para descartar una infección del SNC, y citologías para descartar neoplasias. Se ha visto que en ocasiones el curso de la enfermedad sigue una estrecha correlación con los cambios en el LCR⁸.

Pruebas de imagen

- *Tomografía Computada*: puede mostrar un infarto isquémico o una lesión con efecto masa. Tiene una baja sensibilidad, aunque puede jugar un papel para excluir otras etiologías cuando una Resonancia Magnética no está disponible, o para descartar una hemorragia de manera precoz^{8,9}.
- *Resonancia Magnética*: Sensible, pero no específica. Se pueden observar lesiones de isquemia y cambios inflamatorios afectando la sustancia blanca y el córtex, hemorragias intracerebrales o subaracnoideas, así como hallazgos que recuerdan enfermedades desmielinizantes y lesiones sugestivas de tumor. No hay hallazgos patognomónicos tampoco no hay estudios sobre el valor predictivo de técnicas como las secuencias de inversión-recuperación, difusión o la administración de contraste con gadolinio^{8,10,11}.
- *Angiografía*: Considerada la prueba más sensible, aunque los hallazgos no son patognomónicos. Puede mostrar zonas únicas o múltiples de estrechamiento segmentario, dilataciones a lo largo del curso de un vaso, oclusiones vasculares, márgenes de los vasos borrosos y formación de colaterales. Puede observarse un tiempo de circulación prolongado en las áreas vasculares afectadas^{1,8}.

- *Angio-Resonancia Magnética*: Presenta la ventaja frente a la angiografía convencional de ser una técnica no-invasiva, aunque su normalidad no excluye la realización de una angiografía convencional^{1,8}.

Biopsia cerebral

A pesar de que se considera el “gold standard” para el diagnóstico, hay pocos casos publicados de biopsias electivas en niños con sospecha de cPACNS. Las biopsias de leptomeninges o áreas del cerebro que se habían visto afectadas en las pruebas de imagen pueden mostrar en la anatomía patológica infiltrados multifocales y segmentarios, necrosis fibrinoide, y fibrosis de vasos indicando lesiones en fase de curación. Los infiltrados consisten predominantemente en linfocitos asociados a células gigantes que forman granulomas y eosinófilos. Los infiltrados linfocíticos pueden ser los primeros signos detectados de inflamación, mientras que la presencia de granulomas puede implicar una forma más agresiva o más avanzada del proceso. Las lesiones vasculares pueden ser segmentarias, multifocales o discontinuas (sensibilidad: 50-80%). En ausencia de lesiones focales, la biopsia temporal del hemisferio no dominante es el lugar preferido para la obtención de muestras. Las biopsias de meninges basales son importantes para excluir infecciones y sarcoidosis.^{1,2,7,8}

En los pacientes con lesiones de pequeño vaso las pruebas de imagen con frecuencia no detectan los cambios, es en estos casos que la biopsia de cerebro y de leptomeninges puede permitir la detección de la vasculitis, aunque debido a que las lesiones pueden ser segmentarias, multifocales o discontinuas, las biopsias pueden no ser diagnósticas. A pesar de ello es en estos pacientes que el riesgo-beneficio de realizar una biopsia es más bajo¹.

Criterios diagnósticos

- 1.- La presencia de un déficit neurológico inexplicado a pesar de un proceso de evaluación completo.
- 2.- Una angiografía altamente sugestiva de arteritis y/o evidencia en la anatomía patológica de arteritis afectando al SNC.
- 3.- Exclusión de todas aquellas enfermedades capaces de imitar los hallazgos angiográficos o asociados con inflamación vascular del SNC.¹² (Tabla 1)

En aquellos pacientes con cambios angiográficos típicos en los cuáles otras enfermedades hayan sido descartadas puede aceptarse el diagnóstico de cPACNS^{1,6}.

TRATAMIENTO

No hay estudios controlados sobre tratamientos en cPACNS. Los corticoides son la terapia de primera línea. Sin embargo el uso combinado de corticoesteroides y ciclofosfamida tiene mejor pronóstico comparado con el uso de corticoides aislado⁶.

- La dosis de corticoides y la vía de administración depende del grado de severidad del cuadro. En casos

TABLA 1. Causas de Vasculitis secundarias del SNC en niños

<p>Enfermedades infecciosas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bacterias causantes de meningitis purulentas: Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis - Otras bacterias y micobacterias atípicas: Mycobacterium tuberculosis, Borrelia burgdorferi, Mycoplasma pneumoniae, Cryptococcus neoformans, Treponema pallidum, Rickettsia. - Agentes virales: Virus Varicela-zoster, citomegalovirus, virus hepatitis B, virus hepatitis C, virus encefalitis japonesa, HIV - Hongos: Aspergillus, Coccidioides, Mucormycosis, Histoplasma capsulatum - Protozoos: malaria, toxoplasma <p>Vasculitis del SNC secundarias a fármacos y drogas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anfetamina - Fenilpropanolamina - Efedrina - Heroína - Cocaína <p>Vasculitis del SNC asociadas a enfermedades linfoproliferativas u otras neoplasias.</p>	<p>Enfermedades protrombóticas (síndrome antifosfolípido)</p> <p>Enfermedades inflamatorias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lupus eritematoso Sistémico - Síndrome de Sjögren - Enfermedad de Behçet - Enfermedad de Takayasu - Poliarteritis nodosa - Poliangeitis microscópica - Enfermedad de Kawsaki - Síndrome de Churg-Strauss - Granulomatosis de Wegener - Sarcoidosis - Enfermedad inflamatoria intestinal <p>Otras:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Arteriopatía asociada a enfermedad de células falciformes. - MELAS (mitochondrial myopathy encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) - Púrpura trombótica trombocitopénica - Vasculopatía por radiación - Endocarditis infecciosa - Enfermedad de Moyamoya - Displasia fibromuscular - Enfermedad injerto contra el huésped
--	--

graves es recomendable utilizar corticoides en pulsos (prednisona a 30 mg/kg/día hasta un máximo de 1000 mg/kg/día) intravenosamente durante 3 días seguido de 1 mg/kg/día de prednisona o dosis equivalente. Después del control de la enfermedad los corticoides se deben reducir de manera lenta y progresiva.

- Ciclofosfamida endovenosa en pulsos, dosis de 500-1000 mg/m², cada 2 semanas las tres primera veces y después a intervalos mensuales.
- Ciclofosfamida oral a dosis de 2-2,5 mg/kg/día tiene una mayor capacidad inmunosupresora aunque también aumentan sus efectos secundarios.

La duración óptima del tratamiento es desconocida aunque se sugiere un período de 12 meses después de la remisión clínica, asociado con una cuidadosa monitorización angiográfica, antes de reducir el tratamiento.

La azatioprina y el metotrexate se han propuesto como fármacos ahorradores de corticoides en estos pacientes.

Los antiagregantes plaquetarios y los anticoagulantes se han recomendado como un tratamiento adicional de mantenimiento.

La respuesta al tratamiento puede monitorizarse mediante la estabilización de las manifestaciones clínica, la estabilización de las manifestaciones radiológicas (angiografía) y la normalización de las pruebas de laboratorio (VSG y análisis del LCR)^{1,6}.

PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO

No se dispone de estudios longitudinales en pacientes con cPACNS, a partir de datos publicados en adultos en líneas generales podríamos considerar:^{1,13}

- Factores de mal pronóstico:

- o Accidentes vasculares cerebrales secundario a la afectación de arterias de tamaño grande y/o mediano.
- o La existencia de estenosis proximales en la angiografía
- o La presencia de lesiones granulomatosas en la anatomía patológica.
- o El retraso en el inicio de la terapia inmunosupresora.
- Factores de buen pronóstico estarían:
 - o La disfunción neurológica.
 - o Cefaleas
 - o Estenosis multifocales en la angiografía
 - o La terapia inmunosupresora.

Hay que tener en cuenta que la afectación del SNC puede ser el primer síntoma en algunas enfermedades reumáticas, por lo que un cuidadoso seguimiento es parte esencial del seguimiento. Así mismo hay que considerar la morbilidad asociada al tratamiento como la osteoporosis, la toxicidad por fármacos, etc.

BIBLIOGRAFÍA

1. Benseler S, Schneider R. Central nervous system vasculitis in children. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 16: 43-50.
2. Lanthier S, Lortie A, Michaud J, Laxer R, Jay V, deVeber G. Isolated angiitis of the CNS in children. *Neurology* 2001; 56: 837-842.
3. Calabrese LH, Mallek JA. Primary angiitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67(1): 20-39.
4. Calabrese L. Primary angiitis of the Central Nervous System: the Penumbra of Vasculitis. *J Rheumatol* 2001; 28 (3): 465-466.
5. Yaari R, Anselm IA, Szer IS, Malicki DM, Nespeca MP, Gleeson JG. Childhood primary angiitis of the ventral nervous system: two biopsy-proven cases. *J Pediatr* 2004; 145: 693-7.

6. Gallagher KT, Shaham B, Reiff A, Tournay A, Villablanca JP, Curran J, Nelson MD, Bernstein B, Rawlings DJ. Primary angiitis of the Central Nervous System in Children: 5 Cases. *J Rheumatol* 2001; 28 (3): 616-623.
7. Lanthier S. Primary angiitis of the central nervous system in children: 10 cases proven by biopsy. *J Rheumatol* 2002; 29 (7): 1575-1576.
8. Siva A. Vasculitis of the nervous system. *J Neurol* 2001; 248: 451-468.
9. Kava MP, Tullu MS, Kamat JR, Vaswani RK. Primary angiitis of the Central Nervous System. *Indian Pediatrics* 2002; 39: 684-689.
10. Campi A, Benndorf G, Filippi M, Reganati P, Martinelli V, Terreni MR. Primary angiitis of the central nervous system: serial MRI of the brain and spinal cord. *Neuroradiology* 2001; 43: 599-607.
11. Sener RN. Diffusion MRI findings in isolated intracranial angiitis. *Compu Med Imaging Graph* 2002; 26: 265-269.
12. Calabrese LH, Furlan AJ, Gragg LA, Ropos TJ. Primary angiitis of the central nervous system: diagnostic criteria and clinical approach. *Cleve Clin J Med* 1992; 59(3): 293-306.
13. Hajj-Ali RA, Furlan A, Abou-Chebel A, Calabrese LH. Benign angiopathy of the central nervous system. Cohort of 16 patients with clinical course and long-term follow-up. *Arthritis Rheum* 2002; 47(6): 662-669.