

Vasculitis Primaria del Sistema Nervioso Central: Presentación de caso Clínico

Primary vasculitis of the central nervous system: Presentation of clinical case

Vasculite primária do sistema nervoso central: Apresentação do caso clínico

Diego Graña¹, Lorena Castro^{2*}, Victor Cichesky¹ y Mario Cancela¹

Resumen:

La vasculitis Primaria del Sistema Nervioso Central (VPSNC) se refiere a un grupo de enfermedades que resultan de la inflamación y destrucción de los vasos sanguíneos de la medula espinal, encéfalo y meninges, tanto en el sector venoso como arterial. La presentación es heterogénea y poco sistematizable. El diagnóstico se establece con un cuadro clínico compatible, una angiografía que evidencie vasculitis y/o biopsia del parénquima encefálico o meninges. Las alteraciones en los estudios de imagen son constantes pero inespecíficas para el diagnóstico y se acompañan habitualmente de alteraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y electroencefalograma (EEG) Presentamos un paciente con probable VPSNC basados en un cuadro clínico compatible, hallazgos imagenológicos sugestivos, junto con alteraciones en LCR y EEG. Se realizó tratamiento en base a corticoides e inmunosupresores con mala respuesta y evolución.

Palabras Clave:

Vasculitis primaria del sistema nervioso central.

Abstract:

The primary central nervous system vasculitis (VPSNC) refers to a group of diseases that result from inflammation and destruction of the blood vessels of the spinal cord, brain and meninges, both in the venous and arterial sector. The presentation is heterogeneous and unsystematized. The diagnosis is made based on compatible symptoms, supported by an angiography that shows evidence of vasculitis and/or biopsy of the brain parenchyma or meninges. Alterations in imaging studies are consistent but nonspecific for diagnostic and are usually accompanied by alterations in the electroencephalogram (EEG) and cerebrospinal fluid (CSF). We present a clinical case of probable VPSNC based on clinical presentation and findings on imagenological studies suggestive of vasculitis, along with alterations in CSF and EEG. Treatment was based on Corticosteroids and immunosuppressive agents with poor response and evolution.

1. Médico Internista. Departamento de Medicina Asociación Española

2. Médica Neuróloga. Servicio de Neurología Asociación Española

*Contacto: Lorena Castro. E-Mail: lolacast5@gmail.com

Key words:

Primary central nervous system vasculitis.

Resumo:

Vasculite Primária do Sistema Nervoso Central (VPSNC) refere-se a um grupo de doenças que resultam de inflamação e destruição dos vasos sanguíneos na medula espinal, o sector venosa arterial cerebral e meninges, ambos. A apresentação é heterogênea e não muito sistematizável. O diagnóstico é estabelecido com um quadro clínico compatível, uma angiografia que evidencia vasculite e / ou biópsia do parênquima cerebral ou meninges. Alterações nos estudos de imagem são constantes, mas não específica para o diagnóstico e são normalmente acompanhadas por alterações no líquido cefalorraquidiano (LCR) e eletroencefalograma (EEG) descrevem um paciente com VPSNC provável com base em um quadro clínico, achados de imagem sugestivos compatíveis, em conjunto com alterações no CSF e EEG. O tratamento foi realizado com base em corticosteróides e imunossupressores com pouca resposta e evolução.

Palavras-chaves:

Vasculite Primária do Sistema Nervoso Central.

Introducción

La Vasculitis primaria del Sistema Nervioso Central (VPSNC) se refiere a un amplio espectro de enfermedades que resultan de la inflamación y destrucción de los vasos sanguíneos de la medula espinal, el encéfalo y las meninges. Comprometen tanto el sector venoso como el arterial, afectando vasos de pequeño y mediano calibre, produciendo síntomas de disfunción del SNC sin vasculitis en otros órganos.

Su incidencia es poco conocida y solo contamos con algunos estudios retrospectivos que la estiman en 2,4 casos/1.000.000 hab. /año⁽¹⁾ con discreto predominio en el sexo femenino y con una edad media de presentación de 50 años si bien puede ocurrir a cualquier edad⁽²⁾

Las manifestaciones clínicas son múltiples y diversas, siendo la cefalea el síntoma más frecuente (60%)⁽¹⁾⁽³⁾ con una evolución subaguda e insidiosa asociado a deterioro cognitivo, accidente cerebrovascular (ACV) con compromiso de territorios múltiples y accidente isquémico transitorio (AIT) que se observa en un 30-50% de los casos⁽¹⁾⁽³⁾. Son raras las neuropatías craneales, las crisis epilépticas y el coma. A nivel extra-neurológico pueden asociar rash cutáneo, adelgazamiento y fiebre. Los síntomas evolucionan de forma progresiva durante semanas e incluso meses. Generalmente estos pacientes presentan alteraciones inespecífi-

cas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) así como en el electroencefalograma (EEG)⁽⁴⁾.

Las alteraciones imagenológicas documentadas en la Resonancia Nuclear Magnética (RNM) son casi constantes aunque inespecíficas para el diagnóstico.

El diagnóstico se establece con un cuadro clínico compatible, asociado a una angiografía que evidencie un patrón sugestivo de vasculitis habiéndose descartado otras causas que puedan explicar el cuadro⁽⁴⁾⁽⁵⁾.

Es fundamental descartar diagnósticos diferenciales como son las vasculitis sistémicas que comprometan el SNC, las infecciones, embolias cerebrales y los procesos neoplásicos, puesto que el tratamiento y el pronóstico son diferentes en cada una de ellas.

El tratamiento de esta enfermedad se basa en el uso de glucocorticoides (Prednisona/Metilprednisona) asociados o no a inmunosupresores del tipo de la Ciclofosfamida. Otras alternativas se han usado en forma experimental.

El objetivo de esta comunicación es presentar un caso clínico de VPSNC atípica basado en la presentación clínica y los hallazgos imagenológicos, compatibles con vasculitis con una mala respuesta al tratamiento instituido.

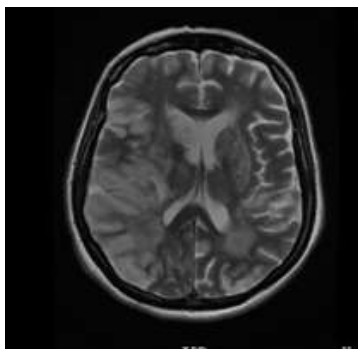


Figura 1A. RNM de cráneo secuencia T1

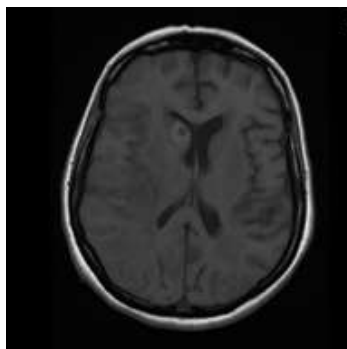


Figura 1B. RNM de cráneo secuencia T2

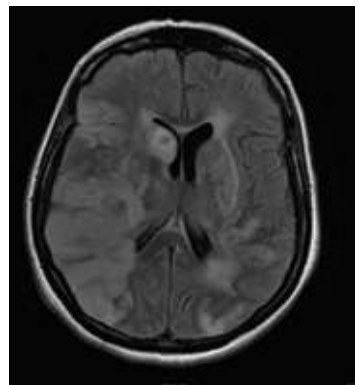


Figura 1C. RNM de cráneo secuencia Flair

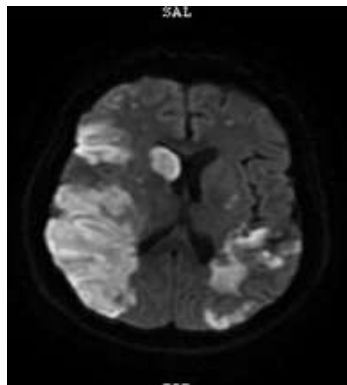


Figura 1D. RNM de cráneo secuencia Difusión

Figura 1. RNM de cráneo secuencia T1 (A), T2 (B), Flair (C), Difusión (D)

RNM de cráneo sin y con contraste (extensas imágenes hipointensas cortico subcorticales en territorio de arteria cerebral anterior, media y posterior bilateral. Imágenes hiperintensas en T2 y Flair, que genera efecto de masa locorregional con borramiento de surcos y compresión de ventrículo lateral a derecha. Presenta intensa restricción en difusión. Con la administración de contraste se observa intenso realce leptomenígeo. Asocia pequeñas imágenes de similares características en pedúnculo cerebeloso medio derecho.



Figura 2. AngioRM

Evidencia interrupción de arteria cerebral media (ACM) derecha desde su porción M2 en adelante, explicando el área de infarto. Estenosis segmentaria de la porción M1. También se observa ausencia de ramas distales de ACM izquierda y escaso calibre, con alteraciones parietales en arteria Pericallosa derecha.

Caso Clínico

Paciente de 53 de años sexo femenino. Antecedentes Personales: trastorno bipolar en tratamiento con Lamotrigina, Acido valproico y Clonazepan.

Historia de 2 meses de vértigos y trastornos de la marcha con lateropulsión a derecha. Se realizó tomografía de cráneo (TAC) que fue normal. En la evolución agrega cefalea occipital de intensidad progresiva, con componente nocturno, que no calma con analgésicos, incontinencia esfinteriana y posterior depresión de conciencia requiriendo intubación orotraqueal (IOT) e ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos. Examen Físico: Glasgow 7. Disminución de surco nasogeniano a izquierda. A nivel espinal presenta espasticidad bilateral mayor a izquierda con hiperreflexia de 4 miembros y clonus a izquierda, Babinsky bilateral.

RNM de cráneo: evidencia múltiples imágenes isquémicas agudas bilaterales, supra e infratentoriales (Figura 1).

Angio RNM: evidencia interrupción de ramas de la arteria cerebral media (ACM) derecha desde la porción M2 en adelante. Ausencia de ramas distales en la ACM izquierda, y de escaso calibre, con alteraciones parietales (Figura 2)

Ecocardiograma transesofágico y Ecodoppler de vasos de cuello: normales.

EEG: evidencia discreto enlentecimiento difuso de la actividad de fondo con mayor compromiso focal parieto-occipital derecho.

Punción Lumbar: LCR con hiperproteíorraquia leve con glucorraquia normal. PCR viral negativo. Cultivo negativo.

De la paraclínica se destaca VES 140 mm/h, PCR 198, HGB 8 gr/l, patrón inflamatorio en el proteinograma electroforético. ANA, ANCA y Anticuerpos anti fofolipídicos negativos.

El resto de la paraclínica se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1. Paraclínica

Paraclínica	Resultados
Hemograma	Leucocitos: 14.000 Hemoglobina: 8.5 Plaquetas: 293
VES	140 mm/h
PCR	198
Ac. Anti-Nucleares	Negativo
Ac. Anti- citoplasma de neutrófilos	Negativo
Factor Reumatoideo	Negativo
Complemento: Factor C3	194 mg/dl (Normal: 90-180)
Factor C4	50 mg/dl (Normal: 10- 40)
Proteinograma electroforético (PEF)	Hipoproteinemia total, hipoalbuminemia, e hiperalfa2glo- bulinemia
Ac antifosfolipídico	Negativo
CA 125	32,2 U/ ml (Normal 0-35)
CA 15-3	30,5 U/ml (Normal 0-32)
Ecografía Ginecológica Transvaginal	Normal
Punción Lumbar	Citoquímico: liquido claro, glucorraquia 0,51 (glucosa 1,2), proteinorraquia 0,6, PMN 5. Directo: negativo Cultivo: sin desarrollo

Discusión

Dado el cuadro clínico arrastrado, los hallazgos imagenológicos y los parámetros inflamatorios presentes en la paciente; y habiendo descartado otras causas se planteó VPSNC.

Se realizó tratamiento con Metilprednisolona 1 gr/día por 5 días, sin mejoría clínica. Se consolidó el tratamiento de inducción con Ciclofosfamida en pulsos endovenosos de 1 gr en dos oportunidades separados un mes entre ellos. Se continuó tratamiento con Prednisona a dosis de 40 mg/día.

Desde el punto de vista neurológico no evoluciona favorablemente, presentando al alta sanatoria luego de 2 meses, apertura ocular espontánea, no cumple órdenes, mutismo. Parálisis oculocefálica a izquierda. Cuadriparesia mayor a izquierda, logrando en miembro superior derecho vencer gravedad y oponer resistencia, leve flexión en miembro superior izquierdo y paraplejia crural.

No existen datos epidemiológicos nacionales ni regionales sobre la verdadera incidencia de esta enfermedad. La información disponible proviene de estudios de la Clínica Mayo en Estados Unidos y algunos datos de estudios franceses que la estiman en 2 casos por millón por año.^{(4) (5)}

Su incidencia es levemente mayor en mujeres y la edad de presentación es entorno a los 50 años como ocurre en el caso que presentamos.⁽⁴⁾⁽⁵⁾

La etiología es desconocida, existiendo varias hipótesis tanto infecciosas (Varicela Zoster, West Nile, Mycoplasma, etc), como secundaria a angiopatía amiloide.

En cuanto a la etiopatogenia se produce un estrechamiento, con oclusión y trombosis, pudiendo llevar a la isquemia con necrosis del tejido afectado.⁽⁶⁾⁽⁷⁾

Los primeros criterios diagnósticos de VPSNC fueron introducidos por Calabrese y Mallek en 1988 y fueron actualizados recientemente dando mayor importancia a la confirmación histológica del cuadro clínico. (ver Tabla 2) No obstante se plantea el diagnóstico como probable, cuando con histología negativa, se encuentra un cuadro clínico compatible con hallazgos angiográficos sugestivos de vasculitis y alteraciones en el LCR y EEG⁽⁸⁾⁽⁹⁾.

El diagnóstico de VPSNC generalmente se puede hacer cuando están presentes todos los siguientes ítems:

- Un déficit neurológico adquirido, inexplicable por otra causa.
- Evidencias angiográficas o histopatológicas de VPSNC.
- Sin evidencia de vasculitis sistémica u otra condición que lo explique.

Para los pacientes en que el diagnóstico se realiza sin cumplir todos los criterios antes descritos, utilizamos el término VPSNC atípico o posible.

El análisis del LCR debe realizarse en todos los pacientes a menos que existan contraindicaciones, con el fin de excluir causas infecciosas o neoplásicas. Es anormal en el 80-90% de los pacientes, pudiéndose evidenciar aumento de las proteínas y/o aumento de los glóbulos blancos (GB) a predominio linfocitario, sin evidencia de consumo de glucosa. En ocasiones puede existir bandas oligoclonales y síntesis elevada de IgG.⁽¹⁰⁾

En nuestra paciente se destaca un aumento leve de las proteínas en el LCR, con 5 GB sin consumo de glucosa. Bandas oligoclonales negativas.

El EEG evidencia un enlentecimiento difuso de la actividad de fondo con mayor compromiso focal parieto occipital derecho. Esto es compatible con lo observado en la mayoría de los casos donde predomina un compromiso difuso sin focalidad ni actividad epileptógena.

La RNM de cráneo tiene alta sensibilidad en la detección de anomalías en la VPSNC, debiéndose realizar en todos los pacientes; pudién-

Tabla 2. Criterios diagnósticos para Vasculitis Primaria del SNC

Los criterios diagnósticos de VPSNC propuestos por Calabrese y Mallek	Una historia o hallazgos clínicos de un déficit neurológico adquirido, que continúen sin explicación después de una minuciosa evaluación básica inicial
	Cualquiera de características clásicas angiográficas o histopatológicas de VPSNC
	No hay evidencia de vasculitis sistémica o de cualquier otra condición a la que las características angiográficas o patológicas podrían ser secundarias
	Un diagnóstico de vasculitis del sistema nervioso central primaria se hace si todos los criterios anteriores se cumplen
Los criterios diagnósticos de VPSNC propuestos por Birnbaum y Hellmann	El diagnóstico definitivo: la confirmación de vasculitis es histopatológica
	Diagnóstico probable: en ausencia de confirmación de con biopsia de SNC, si hay resultados de alta probabilidad en angiografía, con hallazgos anormales en RNM y un perfil LCR consistente con VPSNC

Fuente: "Adult primary nervous system vasculitis: an update". Curr Opin Rheumatol⁽³⁾.

dose evidenciar múltiples infartos en diferentes territorios vasculares así como compromiso del cuerpo caloso. La Angio RM (Angiografía de resonancia magnética) así como la AngioTC (Angiografía por tomografía computarizada) si bien son de gran ayuda para el diagnóstico de esta entidad, son menos sensibles cuando el compromiso es de la vasculatura pequeña y distal⁽¹¹⁾.

En nuestra paciente la RNM evidenció un compromiso isquémico agudo bilateral supra e infratentorial y la AngioRM mostró una alteración del flujo vascular tanto en ramas derechas como izquierdas de la arteria cerebral media (ACM), evidenciando alteraciones parietales sugestivas de vasculitis. La sensibilidad de la angioRNM es del 40-90% para establecer el diagnóstico disminuyendo su especificidad cercana al 45%.

Si bien este estudio no es el ideal para

establecer el diagnóstico de certeza, en nuestra paciente fue suficiente para mostrar un patrón típico de vasculitis permitiendo evitar el uso de angiografía convencional.

No obstante destacamos que el gold estándar de los estudios imagenológicos es la Arteriografía cerebral convencional, que evidencia estrechamientos segmentarios de tipo “arrosariado” en arterias de pequeño y mediano calibre. La afectación de varios territorios de la circulación cerebral es típica de VPSNC, pudiendo hallar alteraciones vasculares circunferenciales o excéntricas. Estos hallazgos si bien son característicos, no son exclusivos pudiendo encontrarse en otros trastornos vasculares como aterosclerosis y vasoespasm⁽¹¹⁾ Igualmente destacamos que una Arteriografía positiva no realiza el diagnóstico definitivo de VPSNC⁽¹²⁾, sino que es la biopsia meníngea o cerebral la que confirma el planteo, teniendo una sensibilidad del 75%, ya que la afectación de los vasos no es uniforme⁽⁸⁾. La biopsia permite identificar histológicamente las VPSNC, así como excluir otras lesiones similares a las vasculitis, como son las infecciones y las neoplasias. Debido a la distribución focal y segmentaria de la vasculitis del SNC una biopsia positiva es diagnóstica, pero una biopsia negativa no excluye la vasculitis primaria o secundaria del SNC⁽⁹⁾.

Debido a la dificultad para realizar este procedimiento así como lo invasivo del mismo, no es un estudio que se realice en forma sistemática. Destacamos que en nuestra paciente no se realizó ninguno de estos dos procedimientos mencionados anteriormente.

Es claro que el diagnóstico diferencial de esta entidad es muy amplio y dificultoso de explorar. Entre las entidades a descartar se encuentra el Síndrome de Susac, enfermedad que se caracteriza por tener un compromiso encefálico, retiniano y auditivo, presentando afectación del cuerpo calloso en la imagenología. En nuestra paciente se realizó valoración con oftalmólogo presentando un fondo de ojo normal, no se realizó valoración con otorrinolaringólogo.

Otras entidades a tener presente en el diagnóstico diferencial son las infecciones del SNC, el vasoespasm, embolias arteriales cerebrales, aterosclerosis y la linfomatosis intravascular cere-

bral. Esta última es un tipo de Linfoma no Hodgkin generalmente de células B de presentación infrecuente, que produce daño vascular el cual puede determinar múltiples pequeños infartos por oclusión destructiva de vasos de pequeño calibre. Tiene la particularidad de tener un perfil clínico-paraclínico similar a las VPSNC asociando reactantes de fase aguda elevados, requiriendo para su diagnóstico la biopsia cerebral que como se mencionó no se realizó en nuestra paciente.

Por último cabe mencionar el Síndrome de vasoconstricción reversible posterior, entidad que suele aparecer en el post parto o frente a situaciones gatilladoras del mismo, pero que suelen tener un buen pronóstico con la utilización de drogas vasoactivas mejorando con el transcurso de las semanas. Destacamos la ausencia de consumo reciente o previo de sustancias tóxicas o fármacos vasoactivos como generadoras del cuadro actual.

Del resto de los exámenes complementarios es importante mencionar que la mayoría de los pacientes presenta negatividad para anticuerpos y que los reactantes de fase aguda suelen estar normales. No obstante en nuestra paciente un hecho particular fue la presencia de varios elementos orientadores de un proceso inflamatorio agudo como fueron la presencia de VES y PCR elevadas, anemia de perfil inflamatorio y un proteinograma electroforético compatible.

En cuanto al tratamiento de esta entidad no existen recomendaciones claras y consensuadas, dado que no existen trabajos prospectivos sobre estrategias terapéuticas, extrapoliéndolas del manejo realizado en las vasculitis sistémicas.

El tratamiento inicial frente a la sospecha de VPSNC, es la terapia con glucocorticoides (vía oral con Prednisona a dosis de 1 mg/Kg o intravenoso Metilprednisolona a dosis de 15 mg/Kg/día por 3 días). Los casos confirmados por biopsia con un cuadro de inflamación granulomatosa en la histopatología, típica de la vasculitis granulomatosa del SNC, deben ser tratados con una combinación de glucocorticoides y Ciclofosfamida ⁽⁴⁾ ⁽¹⁰⁾ ⁽¹³⁾. Los pacientes con VPSNC atípicos deben ser tratados

inicialmente con altas dosis de glucocorticoides⁽⁵⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾ y luego se plantea descender la misma en forma gradual y lentamente. En algunos casos se han utilizado inmunosupresores como ahorradores de corticoides tales como el Micofenolato Mofetil y la Azatioprina.⁽⁵⁾

La asociación de Ciclofosfamida al esquema de inducción debe individualizarse de acuerdo con el grado y la severidad del déficit neurológico. El Rituximab puede utilizarse en paciente con intolerancia a la Ciclofosfamida o refractariedad al mismo.

En nuestra paciente se utilizó la Metilprednisolona asociada a Ciclofosfamida como terapia de inducción, quedando con corticoides vía oral para el mantenimiento. No se prolongó el tratamiento con CFM debido a la pobre respuesta obtenida.

El pronóstico de esta enfermedad es malo en líneas generales, siendo fundamental para una buena respuesta el reconocimiento y tratamiento precoz de la misma. Nuestra paciente presentó una pobre respuesta al tratamiento, quedando con importantes secuelas neurológicas.

Conclusiones

La VPSNC es una patología infrecuente y de etiología desconocida. La presentación clínica es heterogénea y poco sistematizable por lo que la sospecha clínica es crucial. La presencia de cefalea asociada a parámetros inflamatorios elevados son de gran valor a la hora de plantear la enfermedad. Los estudios imagenológicos (angio-RNM y angio-TC) suelen estar alterados pero son inespecíficos, por lo que su asociación con alteraciones en el LCR y EEG permiten establecer la probabilidad diagnóstica. Presentamos un caso complejo donde se planteó VPSNC con mala respuesta al tratamiento instituido.

Referencias

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(1):1-11
2. Gomard-Mennesson E, Landron C, Dauphin C, et al. Kawasaki disease in adults: report of 10 cases. *Medicine (Baltimore).* 2010; 89(3):149-58
3. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994; 37(2):187-92.
4. Graña D, Alonso F, Bertullio M, et al. Vasculitis Primaria del Sistema Nervioso Central: un desafío diagnóstico. *Arch Med Interna.* 2015; 37(2):74-79
5. Salvarani C, Brown RD Jr, Christianson TJ, Huston J, Giannini C, Miller DV, et al. Adult primary central nervous system vasculitis treatment and course: analysis of one hundred sixty-three patients. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(6):1637-45.
6. Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, et al. development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(2):222-227.
7. Molloy ES, Langford CA. Vasculitis mimics. *Curr Opin Rheumatol.* 2008; 20(1):29-34
8. 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.
9. Lie JT. Classification and histopathologic spectrum of central nervous system vasculitis. *Neurol Clin.* 1997; 15(4):805-819
10. Hajj-Ali RA, Calabrese LH. Primary angiitis of the central nervous system. *Autoimmun Rev.* 2013; 12(4):463-6.

11. Dimauro S, Hirano M. Pedaling from genotype to phenotype. *Arch Neurol*. 2006; 63(12):1679-80
12. Kadkhodayan Y, Alreshaid A, Moran CJ, Cross DT, Powers WJ, Derdeyn CP. Primary angiitis of the central nervous system at conventional angiography. *Radiology* 2004; 233(3):878-82.
13. de Boysson H, Zuber M, Naggara O, Neau JP, Gray F, Bousser MG, et al. Primary angiitis of the central nervous system: description of the first fifty-two adults enrolled in the French cohort of patients with primary vasculitis of the central nervous system. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(5):1315-26.
14. Pagnoux C, Boysson H. L38. How to treat primary vasculitis of the central nervous system. 16th International Vasculitis & ANCA workshop. *Presse Méd*. 2013; 42(4p2): 605-607
15. Moore PM. Diagnosis and management of isolated angiitis of the central nervous system. *Neurology*. 1989;39(p1):167-173.

Recibido: 20171003

Aceptado: 20180213