



## Vasculitis y sus manifestaciones neurológicas

### RESUMEN

Las vasculitis son un grupo de padecimientos de origen no determinado, cuya principal característica es la oclusión progresiva de la luz arterial hasta alcanzar la oclusión total de la misma, que como consecuencia afecta una gran variedad de órganos, entre los que destacan los pulmones, los riñones, la piel y el cerebro, entre otros. Su fisiopatología se conoce parcialmente; sin embargo, se sabe que existe una alteración en el sistema inmunitario en la que se producen autoanticuerpos, muchos de ellos están dirigidos contra múltiples antígenos situados en las paredes de los vasos sanguíneos. Los principales autoanticuerpos que se producen son los ANCA (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos). Su papel principalmente es orientativo en el diagnóstico de esta enfermedad debido a que permite clasificar a las vasculitis en ANCA positivos (granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss y poliangeítis microscópica) y negativos (púrpura de Henoch-Schönlein, vasculitis crioglobulinémica, enfermedad de Kawasaki, arteritis de Takayasu y de la temporal).

**Palabras clave:** vasculitis, manifestaciones neurológicas.

Carlos Francisco Pérez-Beltrán<sup>1</sup>  
María Julia Garza-Zúñiga<sup>1</sup>  
Jorge Osvaldo Isaías-Camacho<sup>1</sup>  
Víctor Andrade-Carmona<sup>2</sup>  
Enrique Juan Díaz-Greene<sup>3</sup>  
Federico L Rodríguez-Weber<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Residente de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Estudiante de segundo año de Medicina.

<sup>3</sup> Profesor titular del curso de Medicina Interna.

<sup>4</sup> Profesor adjunto del curso de Medicina Interna.  
Hospital Ángeles Pedregal, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

## Vasculitis and its neurological manifestations

### ABSTRACT

Vasculitis is a group of diseases of unknown etiology, whose main characteristic is the gradual occlusion of the arterial lumen to a total occlusion of the same, which affects a variety of organs, that include lungs, kidneys, skin and brain, among others. Its pathophysiology is partially known; however, it is known that there is a disturbance of the immune system in which autoantibodies are produced, many of them are directed against multiple antigens located in the walls of blood vessels. Main autoantibodies produced are the ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies). Their role is mainly an indication in the diagnosis of this disease because it allows classifying positive (Wegener's granulomatosis, Churg-Strauss syndrome and microscopic polyangiitis) and negative ANCA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura, cryoglobulinemic vasculitis, Kawasaki disease, Takayasu's arteritis and temporal arteritis).

**Key words:** vasculitis, neurological manifestations.

Recibido: 20 de enero 2015

Aceptado: 14 de abril 2015

**Correspondencia:** Dr. Federico L Rodríguez Weber  
fweber@saludangeles.com

**Este artículo debe citarse como**

Pérez-Beltrán CF, Garza-Zúñiga MJ, Isaías-Camacho JO, Andrade-Carmona V y col. Vasculitis y sus manifestaciones neurológicas. Med Int Méx 2015;31:324-336.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 25 años de edad, con carga genética para padecer diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica. Refirió haber viajado a Europa hacía seis meses. Negó alergias, antecedentes quirúrgicos, traumáticos, transfusionales e infecciosos. Inició su padecimiento actual seis meses previos a su ingreso al padecer lesiones dérmicas en la cara anterior de ambas piernas, por lo que recibió prednisona permaneciendo en tratamiento. El día de su ingreso tenía diplopía que aumentaba con la mirada extrema hacia la derecha y visión borrosa, de inicio súbito, por lo que acudió al servicio de urgencias para su valoración. A su ingreso el paciente refirió persistencia de las lesiones dérmicas en la cara anterior de ambas piernas (Figuras 1 y 2).

A la exploración física se encontró ptosis palpebral izquierda, midriasis ipsilateral, pérdida de la mirada conjugada con la mirada extrema hacia la derecha. Cuello, cardiopulmonar, abdomen de características normales. Extremidades inferiores con lesiones dérmicas bilaterales ligeramente sobreelevadas que abarcaban desde las rodillas



**Figura 1.** Ptosis palpebral, pérdida de la mirada conjugada.



**Figura 2.** Lesiones en las piernas.

hasta los pies, con lesiones confluentes, no palpables, aparente borde activo.

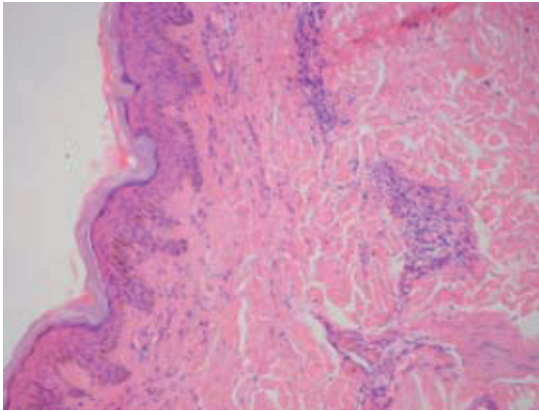
Los estudios de laboratorio arrojaron lo siguiente: velocidad de sedimentación eritrocítica: 17 (normal 5), proteína C reactiva: 5.74 (riesgo alto 3.1), ácido úrico: 7.8, colesterol total: 209, TAG: 222, LDL: 130 (riesgo medio), HDL: 34.6 (normal), cANCA: 1:40 (valor de referencia  $\leq 1:20$ ), anticuerpos antinucleares: anti PR3 5.6 (en límites normales), anti SSa 5.3 (en límites normales), anti SSb 7.3 (valor de referencia  $\leq 7.0$ ), anticuerpos antitiroglobulina 34 (significado indeterminado), anticuerpos antitiroperoxidasa 301.6 (valor de referencia  $< 9$ ).

La resonancia magnética de encéfalo no evidenció alteraciones.

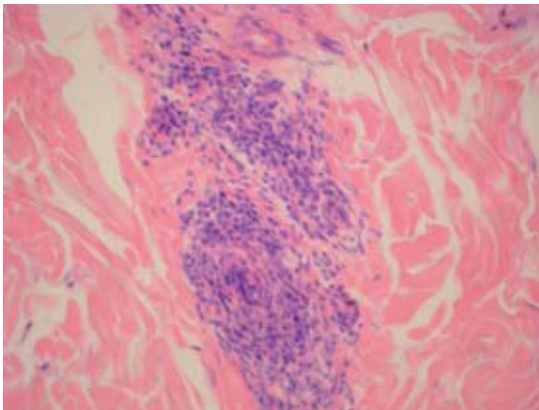
La biopsia de piel mostró dermatitis crónica perivascular de predominio linfocítico superficial y profundo con vasculitis focal (Figuras 3 y 4).

## DISCUSIÓN

La vasculitis es la inflamación en un vaso sanguíneo. Para su estudio las vasculitis se dividen en:



**Figura 3.** Microfotografía 20X, tinción hematoxilina y eosina. Se reconoce epidermis con hiperqueratosis. En la dermis se observan vasos superficiales e intermedios con leve infiltrado inflamatorio perivascular.



**Figura 4.** Microfotografía 40X, hematoxilina y eosina. Se observa infiltrado inflamatorio perivascular de predominio linfocítico, sin daño de la pared.

*Vasculitis primarias:* no se asocian con otra enfermedad de base.

*Vasculitis secundarias:* en asociación con alguna colagenopatía de base.

La primera vasculitis descrita fue en 1866 con la publicación de Kussmaul y Maier de una

“inflamación nodular de las arterias musculares”; llamaron a esta enfermedad “periarteritis nodosa”, nombre que posteriormente cambió a “poliarteritis nodosa”. En 1952, Zeek propuso la primera clasificación que se mantuvo vigente hasta 1990, cuando el Colegio Americano de Reumatología introdujo la clasificación de las vasculitis y la dividió en siete tipos y en 1994 la *Chapel Hill Consensus Conference* estandarizó las definiciones de la siguiente manera:<sup>1,2</sup>

Afectación de grandes vasos:

- ° Arteritis de células gigantes
- ° Arteritis de Takayasu

Afectación de vasos de mediano calibre

- ° Kawasaki

Afectación de vasos de pequeño calibre

- ° Poliarteritis nodosa
- ° Granulomatosis de Wegener
- ° Síndrome de Churg-Strauss
- ° Poliangeítis microscópica
- ° Púrpura de Henoch-Schönlein
- ° Vasculitis esencial crioglobulinémica

*Vasculitis cutánea leucocitoclástica:* angeítis aislada sin vasculitis sistémica o glomerulonefritis.

Los anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA) han sido un foco importante de estudio en las vasculitis. Dos tipos de ANCA se han identificado en pacientes con vasculitis: ANCA dirigidos contra la serina proteasa proteinasa de neutrófilos 3 (PR3) y ANCA dirigidos contra la enzima mieloperoxidasa de los neutrófilos (MPO), que da lugar a un patrón de inmunofluorescencia perinuclear (pANCA). La inmunofluorescencia debe corroborarse con pruebas de antígeno específico para PR3 y MPO.<sup>2,3</sup>

Las enfermedades que más estrechamente se asocian con ANCA PR3 son la granulomatosis



de Wegener, la poliangeítis microscópica y, en menor grado, el síndrome de Churg-Strauss.<sup>4</sup> Son varias las vasculitis que no están ligadas a anticuerpos ANCA, que pueden estar presentes en otras entidades, como infecciones, enfermedad inflamatoria intestinal y otras enfermedades del tejido conectivo, pero son negativas para PR3 y MPO. La sensibilidad de los ANCA PR3 para la granulomatosis de Wegener es de 28 a 92% y la especificidad es de 80 a 100%, por lo que es necesario tomar una biopsia para llegar al diagnóstico certero de granulomatosis de Wegener.<sup>1,2</sup>

Los pacientes que se encuentran con enfermedad activa tienen mayores concentraciones de ANCA que los que están en remisión; sin embargo, los aumentos en las concentraciones de ANCA no se asocian con recaída y sólo 43% de los casos de recaídas en un año tuvieron aumento en las concentraciones de ANCA. Dada la toxicidad del tratamiento, el aumento de ANCAs no debe utilizarse como la única razón para iniciar o aumentar la terapia inmunosupresora.<sup>1</sup> En algunos casos, el tiempo permitirá hacer el diagnóstico porque los ANCAs puede estar negativos y posteriormente hacerse positivos, lo que permite establecer el diagnóstico.

Una de las manifestaciones clínicas que si bien no son específicas, pero se relacionan con algunos tipos de vasculitis son las manifestaciones neurológicas.

### Antecedentes

Hasta el descubrimiento de los anticuerpos antineutrófilos del citoplasma (ANCA), se había asumido que la mayor parte de las vasculitis resultaba de los inmunocomplejos antimembrana basal. La determinación de ANCAs no evidencia vasculitis; sin embargo, los ANCA PR3 y ANCA MPO pueden estar presentes en los tejidos afectados por vasculitis, lo que nos acerca a un diagnóstico presuntivo. En la granulomatosis de

Wegener la prevalencia de ANCA PR3 es de 40 a 95% y de ANCA MPO de 5 a 60%, mientras que en el síndrome de Churg-Strauss la prevalencia es, incluso, de 70% para ANCA MPO y ANCA PR3 y de 75% de ANCA MPO en poliangeítis microscópica. Se han determinado otros tipos de ANCA que actúan contra elastasa, lactoferrina, azurodocina, lisozima y otros antígenos y hasta el momento su significado clínico no está claro.<sup>5,6</sup>

En 1999, Guillevin y colaboradores publicaron el análisis de los hallazgos clínicos y paraclínicos en 85 pacientes con micropoliarteritis, de los que 81 tuvieron biopsia. El cuadro clínico era muy similar al descrito por Savage. El 18% tuvo insuficiencia cardíaca. Se observaron ANCAs en 38 de 51 pacientes; de los que cuatro tuvieron ANCA PR3 y 31, ANCA MPO, tres pacientes tuvieron ambos. El 74% de los pacientes tuvo mejor supervivencia con el tratamiento combinado con glucocorticoides e inmunosupresores en comparación con los pacientes que recibieron monoterapia con glucocorticoides.<sup>5</sup>

En 1931, Kingler describió lo que hoy conocemos como granulomatosis de Wegener. De esa descripción, Wegener describió el caso de un hombre con una forma limítrofe de poliarteritis nodosa por cambios en la vasculatura de la mucosa nasal. Al término del decenio de 1930, Wegener estableció la enfermedad como una entidad meramente alérgica por reacción ante la infección. Posteriormente, Godman y Churg describieron las características de la granulomatosis de Wegener con mayor detalle y concluyeron que era muy similar al síndrome de Churg-Strauss y a la poliarteritis microscópica debido a que compartían la fisiopatología de hipersensibilidad. Durante el mismo año, en un estudio que incluyó 18 pacientes de los que uno recibió durante 19 meses cortisona o corticotropina, Jacob Churg confirmó tres características anatómicas:<sup>6</sup>

1. Lesiones granulomatosas necrosantes en las vías respiratorias superiores e inferiores.
2. Vasculitis generalizada focal necrosante que afecta arterias y venas y siempre está presente en los pulmones.
3. Glomerulonefritis con necrosis y trombosis de las asas capilares que evoluciona como lesión granulomatosa.

Determinaron que el síndrome de Churg-Strauss y la granulomatosis de Wegener eran muy similares, excepto por el predominio de las lesiones necrosantes granulomatosas en las vías respiratorias, la frecuencia y severidad de las lesiones renales y la ausencia o infrecuencia de eosinofilia.

Fauci y Wolff revisaron el caso de 18 pacientes con granulomatosis de Wegener con tratamiento con ciclofosfamida que alteró el pronóstico de morbilidad, mortalidad y de remisión. Los estudios de inmunología de Shilitoe y colaboradores incluyeron pruebas para autoanticuerpos tiroideos, gástricos, suprarrenales, músculo liso, ADN, mitocondrial y reticulares en 10 pacientes que fueron negativas, al igual que las pruebas del factor reumatoide e inmunocomplejos; se sentían seguros para descartar a los inmunocomplejos circulantes como actores importantes en el origen de la granulomatosis de Wegener, así como la búsqueda de infecciones causadas por microorganismos diferentes a *Staphylococcus aureus* como detonante de la enfermedad, contra el que trimetoprim con sulfametoxazol disminuyen la incidencia de recaídas. Los medicamentos como hidralazina, metimazol y propiltiouracilo pueden detonar vasculitis ANCA MPO.<sup>5</sup>

En el decenio de 1980 se determinó, después de varios estudios realizados en más de 100 pacientes, que los ANCA no estaban asociados en 14 pacientes con arteritis de pequeños vasos, distinto a los que padecían poliarteritis. Falk y

Jennette estudiaron a siete pacientes con granulomatosis de Wegener, 35 con glomerulonefritis necrosante idiopática, 11 con nefritis lúpica y 71 con otras lesiones renales y en microscopio con inmunofluorescencia indirecta; encontraron dos patrones diferentes de tinción de ANCAs: tinción difusa granular con acentuación cerca del centro y la otra forma: perinuclear a nuclear, dependiendo del método utilizado para la preparación de los neutrófilos. Con la microscopia electrónica y con pruebas de inmunoensayo enzimático ELISA llegaron a la conclusión de que los ANCAs se encontraron en pacientes con glomerulonefritis necrosante y en medias lunas cuyo cuadro clínico variaba de vasculitis generalizadas a vasculitis limitadas al riñón, mismas que producían dos tipos de anticuerpos: neutrófilos que reaccionaron a mieloperoxidasa (pANCA) e inmunomarcadores citoplasmáticos no reactivos a mieloperoxidasa (cANCA).<sup>5,6</sup>

Durante los años siguientes, Niles y su grupo, Ludemann, Utecht y Gross identificaron a los ANCAs como enzimas elastinolíticas. Después del tratamiento con prednisolona y ciclofosfamida, los ANCAs se negativizaron por microscopia electrónica y, por el contrario, en pacientes cuya enfermedad estaba en proceso de recaída, las concentraciones de ANCAs se elevaron (por ELISA) justo antes de la exacerbación. Lo anterior probó que la terapia inmunosupresora debe prescribirse cuidadosamente o no modificarse con la sola determinación de ANCAs.<sup>5</sup>

### Vasculitis ANCAs negativos

Las vasculitis se pueden clasificar con base en su positividad a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.<sup>4</sup>

Entre las vasculitis con ANCAs negativos están la púrpura de Henoch-Schönlein, la vasculitis crioglobulinémica, la enfermedad de Kawasaki y la arteritis de Takayasu y de la temporal.<sup>4</sup>





Los ANCA típicamente se encuentran positivos en vasculitis como la granulomatosis de Wegener, el síndrome de Churg-Strauss y la poliangeítis microscópica. Sin embargo, se ha reportado que aproximadamente 10% de esas vasculitis no muestran este tipo de anticuerpos.<sup>4</sup>

Esta ausencia de ANCA se ha asociado con vasculitis con afectación de un solo órgano o limitada a una región (por ejemplo, granulomatosis de Wegener con formación de granulomas en el sistema nervioso central o con destrucción del tabique intranasal); sin embargo, no se tiene una causa clara de la ausencia de esos anticuerpos, ni una correlación clínica específica con este tipo de hallazgo.<sup>4,6</sup>

#### Características de las neuropatías vasculíticas

La neuropatía vascular se asocia comúnmente con vasculitis sistémica, poliarteritis nodosa o vasculitis reumática. La vasculitis sistémica asociada con neuropatía es una enfermedad de mal pronóstico con supervivencia a cinco años de 37%. La vasculitis también puede aparecer en un solo órgano o sistema, se han reportado casos en la piel, el encéfalo y el sistema nervioso periférico.

Las neuropatías vasculíticas se distinguen por el inicio agudo a subagudo de dolor y déficit motor que resulta de la destrucción inflamatoria de la vasa nervorum y lesión isquémica subsecuente; son comunes en pacientes con vasculitis sistémica primaria y se ven en vasculitis secundarias, como artritis reumatoide, infecciones virales y neuropatías inflamatorias diabéticas.<sup>3</sup>

La implicación nerviosa periférica de la vasculitis se ha reportado en 60 a 70%. Hace poco la neuropatía radiculoplexica lumbosacra diabética y la diabética se clasificaron como neuropatías vasculíticas.<sup>3</sup>

La vasculitis de arteriolas nerviosas grandes produce déficits sensorimotores, dolor repentino proximal profundo en una extremidad, seguido de dolor quemante y debilidad focal, después de unas semanas se convierte en mononeuropatía múltiple. Un paciente con neuropatía puede padecer muchas neuropatías sobrepuestas que se combinan para producir una neuropatía acentuada distal simétrica o asimétrica.<sup>3</sup>

#### Arteritis de células gigantes

Es una vasculitis de grandes vasos, granulomatosa, que afecta las ramas extracraneales de las carótidas. Es la forma más común de vasculitis sistémica reportada hasta ahora. Ocurre casi exclusivamente en personas mayores de 50 años en una relación mujer: hombre de 2:1 y se observa en personas de ascendencia europea. La arteritis de células gigantes puede pensarse con cuatro fenotipos: enfermedad cerebrovascular, polimialgia reumática, enfermedad sistémica inflamatoria y daño de los grandes vasos. Los síntomas más característicos son: cefalea, claudicación de mandíbula o lengua, sensibilidad del cuero cabelludo, pérdida de peso y fiebre. La polimialgia reumática, que se distingue por dolor y rigidez matinal en los músculos proximales de las cinturas escapulares y de la cadera, puede ocurrir de manera aislada, pero también se observa en 40 a 60% de los pacientes con arteritis de células gigantes.<sup>1</sup>

Las complicación neurológica de mayor importancia de esta enfermedad es la pérdida de la visión, que puede ocurrir de manera súbita (amaurosis fugaz) y manifestarse en aproximadamente 23% de los pacientes debido a neuropatía óptica isquémica anterior. Esta pérdida de la visión puede ser temporal o permanente, monocular o binocular. Se pueden producir varios tipos de defectos campimétricos según la arteria que se encuentre afectada; por ejemplo, hemianopsia bitemporal por daño de la arteria que irriga el

quiasma óptico. Además, puede haber afectación del tercer nervio craneal con ptosis palpebral y oftalmoparesia. Asimismo, otras manifestaciones neurológicas menos frecuentes son confusión, pérdida de atención, deterioro cognitivo, insomnio, vértigo, disminución o pérdida de la audición, acúfeno, hemianestesia transitoria de la lengua, parálisis lingual y dolor facial.<sup>7</sup>

Las características de la cefalea en este tipo de vasculitis son: unilateral, persistente, con mala respuesta a los analgésicos convencionales, con hiperestesia sobre el territorio de la arteria afectada. Además, son muy representativos el dolor y la claudicación mandibular.<sup>7</sup>

Otro tipo de alteraciones neurológicas son: neuropatía periférica, ataque cerebral isquémico transitorio y evento vascular cerebral isquémico.<sup>8</sup>

La neuropatía periférica puede manifestarse como mononeuropatía o polineuropatía, con afectación principal de las extremidades superiores e inferiores. El nervio que se afecta con más frecuencia es el mediano; sin embargo, pueden afectarse los nervios cubital, radial, tibial y ciático.<sup>3,8</sup>

La alteración en los parámetros de laboratorio más característica es la gran elevación de la VSG (mayor de 50 mm/h).<sup>1,8</sup> Otras alteraciones de laboratorio son anemia normocrítica normocrómica y elevación de la PCR. El patrón de referencia es la biopsia de la arteria temporal.<sup>8</sup>

El tratamiento con glucocorticoides alivia rápidamente los síntomas sistémicos y previene las complicaciones visuales: prednisona de 40 a 60 mg/día en dosis inicial durante dos semanas, posteriormente se reduce a 50 mg/día durante cuatro semanas y se termina el tratamiento con 40 mg/día. La polimialgia reumática aislada debe tratarse con 10 a 20 mg/día. Se ha encontrado que la aspirina, 81 mg/día, reduce el riesgo de complicaciones isquémicas craneales y debe

administrarse junto con la prednisona. Los aneurismas aórticos son la complicación tardía más frecuente.<sup>1,8</sup>

### Arteritis de Takayasu

Afecta a la aorta, sus ramas principales y las arterias pulmonares en la vasculitis granulomatosa, lo que resulta en estenosis, oclusión o aneurismas de los vasos en cuestión. Los síntomas sistémicos pueden estar ausentes en 13 a 80% de los pacientes e incluyen fatiga, malestar general, pérdida de peso, sudores nocturnos, fiebre, artralgias y mialgias. Los síntomas se manifiestan en donde se encuentre la lesión vascular primordial, la hipertensión afecta a un alto porcentaje de los pacientes y contribuye a la lesión renal, cardíaca y cerebral.<sup>1,2</sup>

Las alteraciones neurológicas reportadas son secundarias a la afectación del flujo de las arterias vertebrales y carótidas con lo que pueden generar un evento vascular cerebral isquémico, cefalea, síncope o pérdida de la agudeza visual. Asimismo, pueden sobrevenir aneurismas intracraneales que contribuirían a la cefalea pulsátil de intensidad variable.<sup>8</sup>

Una arteriografía aórtica completa con visualización de todas las principales ramas es importante en todos los pacientes en los que se sospecha arteritis de Takayasu. La actividad de la enfermedad se evalúa típicamente con base en los síntomas y signos, la VSG y nuevos cambios arteriográficos. El tratamiento inicial es con 1 mg/kg/día de prednisona en los primeros uno a tres meses y luego se disminuye paulatinamente la dosis hasta la suspensión durante un periodo de 6 a 12 meses. El tratamiento citotóxico se prescribe principalmente a pacientes que tienen actividad de la enfermedad persistente a pesar del tratamiento con glucocorticoides o en los que los glucocorticoides no pueden disminuirse. El tratamiento recomendado es con metotrexato 15



a 25 mg/semana en combinación con glucocorticoides. La ciclofosfamida debe reservarse para los pacientes con enfermedad grave que no pueden disminuir los glucocorticoides y que no responden, tienen intolerancia o no pueden recibir metotrexato. Las indicaciones más frecuentes de intervención quirúrgica incluyen: hipoperfusión cerebral, hipertensión renovascular, claudicación de extremidades, reparación de aneurismas o insuficiencia valvular. Los pacientes con arteritis de Takayasu tienen baja frecuencia de muerte súbita, con tasa de supervivencia a 15 años de 83%. Las recaídas se han observado en 70 a 96% de los pacientes, con remisión sostenida sólo en 28% de los pacientes.<sup>1,9,10</sup>

#### *Poliarteritis nodosa*

Fue la primera forma descrita de vasculitis sistémica. Los síntomas más frecuentes son: hipertensión, fiebre, síntomas musculoesqueléticos y vasculitis que afecta los nervios, el tubo gastrointestinal, la piel, el corazón y los vasos renales no glomerulares.

Entre 23 y 53% de los pacientes con esta vasculitis padecen alteraciones neurológicas que incluyen encefalopatía y alteraciones focales o multifocales del encéfalo y la médula espinal. La encefalopatía asociada con poliarteritis nodosa causa un rápido deterioro del estado de conciencia con convulsiones. Además, los pacientes pueden padecer neuropatía óptica anterior y posterior (retrobulbar), lo que genera pérdida de la visión indolora. Es común la mononeuropatía múltiple con afectación de las extremidades inferiores, principalmente los nervios ciático, peroneo o tibial.<sup>2,8</sup>

El patrón de referencia para el diagnóstico es la biopsia arterial, que revela inflamación necrosante que afecta las arterias medianas o pequeñas, con abundantes neutrófilos, cambios fibrinoides e interrupción de la lámina elástica interna. Los pa-

cientes con poliarteritis nodosa cuya vida peligra, se afecta el sistema gastrointestinal, el corazón o el sistema nervioso central, deben ser tratados con 2 mg/kg/día de ciclofosfamida y glucocorticoides. En los pacientes sin riesgo vital se recomienda la administración sólo de glucocorticoides como tratamiento inicial. Se calcula que la tasa de supervivencia a cinco años de los pacientes tratados con poliarteritis nodosa es de 80%.<sup>1,11</sup>

#### *Granulomatosis de Wegener*

Enfermedad multisistémica caracterizada por enfermedad de las vías respiratorias superiores e inferiores, riñones con evidencia histológica de inflamación de la granulomatosa, vasculitis de los vasos de pequeño a mediano calibre y glomerulonefritis paucimunitaria. Más de 90% de los pacientes con esta enfermedad busca atención médica por padecer un cuadro respiratorio.

Las manifestaciones clínicas por daño del sistema nervioso central incluyen neuropatías de los nervios craneales, principalmente los nervios II, VI y VII; además, se puede cursar con hemiparesia, convulsiones, afasia y defectos campimétricos. Otras alteraciones neurológicas menos frecuentes son enfermedad vascular cerebral isquémica, encefalopatía, meningitis basilar granulomatosa, paquimeningitis y mielitis.<sup>3,8,12</sup>

El diagnóstico se basa en los resultados de la biopsia con tejidos no renales que demuestra la inflamación granulomatosa y necrosis, con vasculitis granulomatosa o necrosante. Las muestras de biopsia de parénquima pulmonar anormal demuestran cambios de diagnóstico en 91%, mientras que una biopsia de las vías respiratorias superiores es más sencilla y cómoda de tomar, sólo hace el diagnóstico en 21%.<sup>1</sup>

El tratamiento de la granulomatosis de Wegener activa y severa es con 2 mg/kg/día con ciclofosfamida en combinación con prednisona a dosis



de 1 mg/kg/día. Después de cuatro semanas de tratamiento, si hay mejoría, la prednisona se disminuye y suspende durante 6 a 12 meses. La ciclofosfamida se prescribe durante tres a seis meses. Posteriormente se da tratamiento de mantenimiento con dos agentes: 20-25 mg/semana de metotrexato o 2 mg/kg/día de azatioprina. En casos de enfermedad activa pero no grave, la combinación de prednisona y 20-25 mg/semana de metotrexato ha sido eficaz. En ausencia de efectos secundarios, el tratamiento de mantenimiento se continúa durante al menos dos años hasta considerar disminuirla y suspenderla. En el contexto de una enfermedad fulminante que amenaza de manera inmediata a la vida, 1 g/día de metilprednisolona durante tres días en combinación con 3 a 4 mg/kg/día de ciclofosfamida durante tres días; después de ese tiempo se reduce a 2 mg/kg/día. La plasmaféresis únicamente está indicada cuando hay evidencia de glomerulonefritis rápidamente progresiva. La ciclofosfamida se asocia con toxicidad, incluida la supresión de la médula ósea, lesión de la vejiga, infertilidad, enfermedades mieloproliferativas y carcinoma de células transicionales de la vejiga. El rituximab está indicado en casos severos de granulomatosis de Wegener y de micropoliarteritis que no remiten con tratamiento glucocorticoide y citotóxico. El tratamiento induce la remisión en 75 a 100%, con recaídas de 50 a 70%.<sup>1</sup>

La respuesta terapéutica puede medirse con determinaciones seriadas de VSG, PCR y C-ANCA, que muestran disminución gradual de sus cifras.<sup>8</sup>

### **Micropoliarteritis**

Se distingue por vasculitis necrosante con pocos o sin depósitos inmunológicos que afectan a los vasos pequeños, incluye glomerulonefritis, hemorragia pulmonar, mononeuritis múltiple y fiebre. En 75 a 85% de los pacientes con micropoliarteritis hay MPO-pANCA circulante.<sup>4</sup> Las biopsias de

tejido pulmonar en presencia de hemorragia pulmonar revelan capilaritis, hemorragia en el espacio alveolar y ausencia de inmunofluorescencia lineal, como se vería en la membrana basal glomerular por anticuerpos (síndrome de Goodpasture). La glomerulonefritis que se reporta es focal y segmentaria, como en la granulomatosis de Wegener. En los pacientes con riesgo vital, el tratamiento debe iniciarse con 2 mg/kg/día de ciclofosfamida y 1 mg/kg/día de prednisona y posteriormente metotrexato o azatioprina para mantenimiento.<sup>1</sup>

### **Síndrome de Churg-Strauss**

Es una enfermedad poco frecuente que se distingue por asma, fiebre, eosinofilia y vasculitis sistémica. Se ha descrito con tres fases: una fase prodrómica con rinitis alérgica y asma, una fase que se caracteriza por eosinofilia periférica y de tejidos con infiltrados eosinofílicos y, en última instancia, la enfermedad vascular que puede afectar el sistema nervioso central, los pulmones, el corazón, el tubo gastrointestinal y los riñones. Las características histológicas del síndrome de Churg-Strauss incluyen infiltración eosinofílica del tejido, granuloma extravascular alérgico y vasculitis necrosante de pequeños vasos. La prednisona, 1 mg/kg/día, es eficaz contra muchas manifestaciones del síndrome de Churg-Strauss. A menudo el asma persiste después de la remisión de la vasculitis. Los pacientes con enfermedad potencialmente mortal deben ser tratados con glucocorticoides y 2 mg/kg/día de ciclofosfamida, como ocurriría por granulomatosis de Wegener. El síndrome de Churg-Strauss se distingue por exacerbaciones frecuentes de asma y recaídas de la enfermedad que ocurren en al menos 26%. En esta enfermedad participan anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.<sup>1,13</sup>

### **Vasculitis cutánea**

Es la manifestación que más comúnmente se encuentra en vasculitis en la práctica clínica.



Las lesiones más comunes consisten en púrpura palpable, aunque también se observan nódulos y lesiones ulcerosas. Hay inflamación de pequeños vasos, que produce leucocitoclasia.<sup>2</sup> El 70% de los casos sucede como una vasculitis secundaria a la administración de algún fármaco, infección, neoplasia maligna, enfermedad inespecífica del tejido conectivo o como manifestación primaria de vasculitis. Su tratamiento es con glucocorticoides (a dosis no especificada). Los agentes citotóxicos deben reservarse en casos seleccionados en los que los pacientes con enfermedad grave que no responde a otras medidas o cuando los glucocorticoides no pueden reducirse. La ciclofosfamida debe prescribirse rara vez o nunca; se administra para tratar la vasculitis aislada cutánea.<sup>1</sup>

#### *Vasculitis crioglobulinémica*

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas monoclonales o policlonales precipitables en frío que pueden ocurrir en conjunción con una variedad de enfermedades, que incluyen neoplasias linfoides, infección crónica y enfermedades inflamatorias. Se ha relacionado directamente con infección por virus de hepatitis C.<sup>2</sup> Las manifestaciones clínicas más frecuentes son púrpura palpable, artritis, debilidad, neuropatía y glomerulonefritis.

Las neuropatías que ocurren se distinguen por ser sensitivas o motoras periféricas o, bien, este déficit puede manifestarse en forma de mononeuropatía múltiple. Otro tipo de complicaciones neurológicas de poca frecuencia son crisis convulsivas, mielopatía, datos de focalización por encefalopatía difusa o evento vascular cerebral isquémico.<sup>8</sup>

El tratamiento es con IFN alfa y rивabirina y, en caso de enfermedad grave que ponga en peligro la vida, se pueden agregar glucocorticoides, ciclofosfamida, azatioprina y metotrexato.<sup>1</sup>

#### *Púrpura de Henoch-Schönlein*

Es una vasculitis de pequeños vasos que afecta principalmente a los niños. Aunque los adultos pueden padecerla, 75% de los casos ocurre antes de la edad de ocho años. Se manifiesta como una infección de vías respiratorias superiores y tiene cuatro puntos cardinales: púrpura palpable, artritis, glomerulonefritis y daño gastrointestinal. La enfermedad renal, que se distingue por hematuria y proteinuria, se ve en 20 a 50% de los niños afectados, 2 a 5% progresa a etapa terminal de enfermedad renal. Es típicamente una enfermedad de alivio espontáneo que a menudo no requiere tratamiento. Los glucocorticoides pueden disminuir el edema tisular, la artritis, el malestar abdominal y la tasa de invaginación intestinal.<sup>1</sup>

Las manifestaciones neurológicas reportadas son: cefalea, encefalopatía, hemorragia intracranial e intraparenquimatosa con datos de focalización según su localización.<sup>3,8</sup>

Los glucocorticoides en combinación con un agente citotóxico podrían ser benéficos en pacientes con glomerulonefritis activa e insuficiencia renal progresiva.<sup>1,14</sup>

#### *Enfermedad de Kawasaki*

Es la primera causa de enfermedad cardiovascular en niños. El 80% de los niños con enfermedad de Kawasaki tiene menos de cinco años al momento del diagnóstico y los varones son 1.5 veces más afectados que las mujeres. La enfermedad de Kawasaki comienza como una enfermedad febril aguda seguida en uno a tres días por erupción, inyección conjuntival, cambios en la mucosa oral y adenopatía cervical, incluso, en 75%. La fiebre más las cinco características previas hacen el diagnóstico clínico. Los aneurismas aparecen una a cuatro semanas después del inicio de la fiebre y aparecen incluso en 25% de los niños afectados que no reciben inmunoglobulina intravenosa.<sup>2</sup> La

inmunoglobulina intravenosa, a dosis de 2 g/kg, previene la formación de aneurisma coronario, disminuye la fiebre y reduce la inflamación. Al mismo tiempo se prescribe aspirina, 80 a 100 mg/kg/día. Al momento del diagnóstico debe obtenerse un ecocardiograma y luego a dos, seis y ocho semanas para supervisar la aparición de aneurismas coronarios. Los niños con múltiples aneurismas, aneurismas gigantes, o la obstrucción de las arterias coronarias requieren un estrecho seguimiento con ecografía de control de serie hasta la edad adulta y la posible anticoagulación a largo plazo. La enfermedad de Kawasaki tiene una tasa de mortalidad de 3%. Puede haber recurrencias en 1 a 3% de los pacientes.<sup>1,15</sup>

### **Enfermedad de Behçet**

Es una enfermedad inflamatoria multisistémica con manifestaciones que pueden afectar las arterias y las venas de todo tamaño. Afecta con más frecuencia a personas de 10 a 35 años de edad.<sup>1,2</sup>

Se distingue por úlceras recurrentes orales aftosas y por lo menos una de las siguientes: ulceración genital recurrente o lesiones oculares. Entre las manifestaciones más graves están: inflamación gastrointestinal y ulceración, inflamación ocular que puede conducir a ceguera, enfermedad del sistema nervioso central con meningoencefalitis y daño vascular. Las lesiones arteriales o venosas grandes ocurren en 7 a 38% de los pacientes y pueden incluir: trombosis de los vasos y oclusión, así como aneurismas de la arteria pulmonar o periféricas. El tratamiento de la enfermedad Behçet se dirige a las manifestaciones de las enfermedades concomitantes. Las lesiones aftosas y la enfermedad mucocutánea pueden tratarse con glucocorticoides tópicos o intralesionales, dapsona o colchicina. Los pacientes con enfermedad del sistema nervioso central y ocular requieren inmunosupresión agresiva; ciclosporina, azatioprina y clorambucil son los agentes más prescritos. La muerte se produce

en 4% de los pacientes con enfermedad de Behçet, generalmente como resultado de la perforación gastrointestinal, rotura vascular y enfermedad del sistema nervioso central.<sup>1,16,17</sup>

### **Angeítis primaria del sistema nervioso central**

Es una enfermedad poco común en la que los pacientes tienen vasculitis aislada del sistema nervioso central sin evidencia de vasculitis sistémica, la angeítis granulomatosa del sistema nervioso central (GACNS) representa alrededor de 50% de los casos de poliarteritis del sistema nervioso central y es una enfermedad progresiva que se manifiesta clínicamente con déficits focales neurológicos, dolor de cabeza crónico o alteraciones en la función cortical superior. Más de 90% de los pacientes con angeítis granulomatosa del sistema nervioso central tendrá líquido cefalorraquídeo anormal con pleocitosis mononuclear y aumento de proteínas con concentraciones normales de glucosa. Una arteriografía cerebral puede revelar estenosis y ectasia en incluso 40% de los pacientes. La biopsia de tejido del sistema nervioso central es la modalidad diagnóstica de elección, pero los resultados pueden ser falsamente negativos en incluso 20% de los pacientes. El rendimiento diagnóstico podría ser mayor si se toman las muestras de biopsia de ambas leptomeninges y la corteza subyacente.<sup>3</sup> En todos los casos, debe hacerse una búsqueda cuidadosa de los procesos de apariencia similar, que incluyen aterosclerosis, infecciones, neoplasias y cambios inducidos por drogas. Un diagnóstico importante a distinguir desde poliarteritis del sistema nervioso central es el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible, que se caracteriza por dolor de cabeza intenso (cefalea en trueno) de inicio repentino con cambios cerebrovasculares arteriográficos que tienen una apariencia similar a la vasculitis, pero que se normalizan en 12 meses. La angeítis granulomatosa del sistema nervioso central es característicamente un trastorno fatal y progresivo, pero puede responder al tratamiento



con 1 mg/kg/día de prednisona y 2 mg/kg/día de ciclofosfamida.<sup>1</sup>

Minagar y colaboradores realizaron un estudio en 2010 para examinar las características clínicas y patológicas de 25 pacientes con vasculitis confinada al sistema nervioso periférico y para determinar el pronóstico y respuesta al tratamiento basado en un estudio retrospectivo. Se realizó biopsia del nervio sural a nivel del maléolo interno a todos los casos estudiados. Con los resultados patológicos y los datos clínicos obtenidos se clasificaron como diagnóstico definitivo, diagnóstico probable o diagnóstico posible de vasculitis. El diagnóstico definitivo se hizo al encontrar evidencia en los vasos de alteración en la pared del vaso asociada con infiltración de células inflamatorias (monocitos o polimorfonucleares) perivasculares o transmuralles. La alteración de la pared del vaso se identificó encontrando destrucción y desorganización de la muscularis con necrosis fibrinoide, alteración del endotelio, trombosis del lumen o hemorragia en la pared del vaso. La vasculitis probable se diagnosticó en vasos de mediano calibre rodeados de células inflamatorias asociadas con degeneración axonal o evidencia de daño nervioso con células de regeneración aberrantes así como infarto segmentario del vaso. Los resultados obtenidos concluyeron que 19 casos tenían vasculitis definitiva mientras que 6 se clasificaron como probable vasculitis, en los que el nervio sural fue el principal lugar de afección. Se hicieron estudios de inmunofluorescencia en 24 pacientes, que fueron positivos en 22. Los estudios serológicos fueron generalmente negativos, sólo cuatro fueron positivos para anticuerpos antinucleares, dos pacientes fueron positivos en factor reumatoide. Mujeres y hombres fueron afectados sin predisposición de sexo, la edad de presentación media fue de 60 años y todos eran descendientes de europeos; 20 de los 23 pacientes eran autosuficientes. La mayoría tenía un solo cuadro, mientras que 32% tenía antecedente de al menos una recaída

durante el estudio. El grado de discapacidad al inicio de la enfermedad era mayor que cuando ocurrían recaídas. La mitad de los pacientes tenía mononeuritis múltiple, seis asimétrica mixta y ocho neuropatía simétrica. La neuropatía tiende a evolucionar hacia la simetría, por lo que identificar a sujetos asimétricos se explica por reconocerlos de manera más temprana. Todos los pacientes recibieron agentes inmunosupresores. Los corticoesteroides se prescribieron en dosis altas, 12 pacientes los recibieron de manera conjunta con azatioprina o ciclofosfamida.<sup>18</sup>

La diferencia clínica más significativa entre vasculitis generalizada y vasculitis confinada al sistema nervioso periférico es el daño del nervio para el pronóstico. La mayoría de los pacientes con vasculitis del sistema nervioso periférico sobrevive y al iniciar el tratamiento muestra alivio de su afectación. El buen pronóstico de la vasculitis del sistema nervioso periférico no se debe a una afectación nerviosa menos severa en comparación con una vasculitis generalizada porque se han encontrado daños más severos que en la vasculitis generalizada.<sup>18,19</sup>

Una de las características más interesantes es la recuperación de los nervios más dañados durante la fase activa de la enfermedad, esto sugiere que la isquemia del nervio por vasculitis puede producir desmielinización o alteración funcional sin necesariamente provocar daño axonal.<sup>18</sup>

La fisiopatología de la vasculitis aún no está clara, pero hay datos que sugieren que es resultado del depósito de inmunocomplejos en la pared de los vasos. Se han encontrado CD8 T y macrófagos en las lesiones vasculares de la neuropatía vascular, esto sugiere que un proceso mediado por células T citotóxicas causa el daño vascular. Es de interés que los vasos dañados son epineurales y no los endoneurales; esto sugiere que un factor circulante, como un anticuerpo o complemento contra un agente neural se acumula alrededor del vaso epineural y provoca la

respuesta inmunitaria. El 87% de los pacientes estudiados tenía evidencia de inmunocomplejos en la pared de los vasos, en contraste con la ausencia de éstos en pacientes sin la afectación.<sup>18</sup>

La biopsia de nervio es indispensable para hacer el diagnóstico de vasculitis de nervios del sistema nervioso periférico porque los hallazgos serológicos son inconstantes. Los criterios histopatológicos deben incluir infarto de la pared del vaso y con ese hallazgo se debe iniciar tratamiento inmunosupresor. Esta afectación se debe considerar en cualquier paciente con alteración sensorial progresiva con neuropatía motora.<sup>18,20</sup>

## CONCLUSIÓN

Se comunicó el caso de un paciente de 25 años de edad, sin factores de riesgo para el padecimiento actual. Con base en sus manifestaciones clínicas, la evidencia de laboratorio y el reporte del estudio histopatológico se concluyó que padecía vasculitis clasificada como ANCA's positivos con buena respuesta al tratamiento farmacológico con esteroides.

No se ha aclarado el tipo exacto de vasculitis debido a que las manifestaciones clínicas son sumamente inespecíficas y poco frecuentes; sin embargo, poder clasificarla como ANCA's positivos permite reducir el número de posibilidades diagnósticas entre las que están: granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss y poliangeítis microscópica.

Si bien las vasculitis pueden afectar muchos órganos y sistemas, uno de los que se afecta más característicamente es el sistema nervioso; estas lesiones tienen gran variedad de formas de manifestarse, por lo que el clínico debe estar pendiente para detectar a tiempo su aparición.

## REFERENCIAS

1. Langford CA. Vasculitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:216-225.
2. Ball GV. The history of ANCA associated vasculitis. *Division of Clinical Immunology and Rheumatology, University of Alabama at Birmingham*, 2010;36:439-446.
3. Graham K. Vasculitic neuropathies. *Lancet Neurol* 2014;13:67-82.
4. Gaffo AL. Diagnostic approach to ANCA-associated vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am* 2010;36:491-506.
5. O'Sullivan BP. Pulmonary complications of systemic vasculitides. *Paediatr Respir Rev* 2012;13:37-43.
6. Silva F, Cisternas M. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis: advances in pathogenesis and treatment. *Rev Med Chil* 2013;141:765-773.
7. González-Gay MA, García-Porrúa C, Llorca J, et al. Visual manifestations of giant cell arteritis. Trends and clinical spectrum in 161 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:283-292.
8. Davies L. Vasculitis confinada al sistema nervioso periférico. *Oxford University Press*, 1996;1441-144.
9. Maksimowicz-McKinnon K, et al. Takayasu arteritis: what is the long-term prognosis? *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33:777-786.
10. Numano F, et al. Takayasu's arteritis. *Lancet* 2000;356:1023-1025.
11. Lightfoot RW, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1990;33:1088-1093.
12. Seror R, Mahr A, Ramanoelina J, Pagnoux C, et al. Central nervous system involvement in Wegener granulomatosis. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:54-65.
13. Sablé-Fortassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2005;143:632-638.
14. Mrusek S, Krüger M, Greiner P, Kleinschmidt M, et al. Henoch-Schönlein purpura. *Lancet* 2004;363:1116.
15. Dergun M, Kao A, Hauger SB, et al. Familial occurrence of Kawasaki syndrome in North America. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:876-881.
16. Graña Gil J, Sánchez Meizoso MO. Criterios diagnósticos y diagnóstico diferencial de la enfermedad de Behçet. *Rev Clin Esp* 2002;202:20-22.
17. (No authors listed). Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *International Study Group for Behçet's Disease. Lancet* 1990;335:1078-1080.
18. Minagar A, Fowler M, Harris MK, Jaffe SL. Neurologic presentations of systemic vasculitides. *Neurol Clin* 2010;28:171-184.
19. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, Christianson TJ, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol* 2007;62:442-451.
20. Birnbaum J, Hellmann DB. Primary angiitis of the central nervous system. *Arch Neurol* 2009;66:704-709.