

# Neuropatía periférica en pacientes con artritis reumatoide

Carlos Enrique Morales Villanueva<sup>4</sup>, Rosilda Santos Montero<sup>1</sup>, Víctor García Barrera<sup>1,2</sup>, José Guadalupe Flores Galicia<sup>3</sup>, Octavio Martínez Rueda<sup>3</sup>

## RESUMEN

El objetivo es determinar la frecuencia de neuropatía y que factores se encuentran asociados al incremento en pacientes con AR. Las manifestaciones neurológicas en la artritis reumatoide (AR) son las más comunes e involucran el sistema nervioso central y periférico. La mayor discapacidad funcional está, asociado a la afectación articular deformante; los pacientes presentan síntomas de neuropatía periférica que pueden estar enmascarados por la sintomatología articular. Estudiamos 73 pacientes de AR clasificados por el Colegio Americano de Reumatología, 6 hombres y 67 mujeres, con o sin sintomatología de nervio periférico, se les realizó examen clínico completo y estudio de velocidades de conducción nerviosa. Se presentó neuropatía en 34.2 % de los pacientes. El 27.4 % de los pacientes con neuropatía tenían más de 10 años de duración con la enfermedad y 6.8 % menos de 10 años de duración. Presentaron neuropatía los pacientes en clase funcional 1, en el 11.8 %; en el 28.2 % de clase funcional 2; en el 42.1 % de la 3; y en 100 % de la clase 4. La neuropatía periférica en AR es más frecuentemente conforme se deteriora la clase funcional y en mayores de 10 años de duración de la enfermedad.

**Palabras claves:** neuropatía, artritis reumatoide, sistema nervioso periférico, clase funcional steinbrocker.

*Recibido: 2 octubre 2008. Aceptado: 31 octubre 2008.*

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. <sup>2</sup>Servicio de Neurofisiología. <sup>3</sup>Servicio de Reumatología. <sup>4</sup>Residente de 4 año de Medicina Interna. Hospital Regional Ignacio Zaragoza, ISSSTE, México, DF. Correspondencia. Carlos Enrique Morales Villanueva. Jesús Soto y Gama privada 5 S/N lote 21 Plan de Ayala, Cuernavaca Morelos. 62180. E-mail: carmov@live.com.mx

## PERIPHERAL NEUROPATHY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

### ABSTRACT

The objective is to determine the frequency of neuropathy and which factors are most associated with increased frequency in patients with RA. The neurological manifestations of rheumatoid arthritis (RA) are among the most common and involve the central and peripheral nervous systems. The largest functional disability, is associated with the involvement of the joints deforming; patients have symptoms of peripheral neuropathy that can be masked by the symptoms articulate. We studied 73 patients AR classified by the American College of Rheumatology, 6 men and 67 women, with or without symptoms of peripheral nerve, was performed complete clinical examination and study of nerve conduction velocity. Neuropathy was presented in 34.2% of patients. The 27.4% of patients with neuropathy had more than 10 years with the disease, and 6.8% less than 10 years. Presented neuropathy patients in functional class 1 in 11.8%, 28.2% of the functional class 2; in 42.1% of 3; and 100% of Class 4. The peripheral neuropathy in RA is more often deteriorates as the functional class and older than 10 years' duration of illness.

**Key words:** neuropathy, rheumatoid arthritis, peripheral nervous system, functional class steinbrocker.

La artritis reumatoide constituye uno de los padecimientos más frecuentes de las enfermedades reumatológicas, se caracteriza por un proceso inflamatorio crónico sistémico cuya principal manifestación, es a nivel articular, las manifestaciones

extra-articulares pueden ser evidentes en 10 a 20% de los pacientes, siendo las manifestaciones neurológicas las más comunes con involucro tanto al sistema nervioso central, como al periférico<sup>1</sup>.

En el daño a nivel periférico, se han identificado 3 patrones: por vasculopatía, daño directo al nervio y por compresión, siendo éste último el más común, por el efecto que tiene el *panus* articular o las deformidades óseas sobre el nervio contra estructuras no distensibles; de las manifestaciones clínicas puede constituir síndromes como túnel del carpo, túnel del tarso, o de acuerdo al nervio sobre el que se ejerce compresión, cubital, radial o peroneo<sup>2</sup>. Las neuropatías angiopáticas resultan por trombosis del vaso *nervorum*<sup>3</sup> sus manifestaciones clínicas pueden ser como una neuropatía sensitiva o sensitivomotora distal subaguda, ya sea como polineuropatía o con más frecuencia como mononeuritis múltiple. La presentación de la neuropatía sensorial distal es insidiosa y con frecuencia subestimada para el paciente y médico. Se manifiesta por cuadro clínico sensitivo (parestésias, sensación de quemazón, e hipoestesia de manos y pies<sup>4</sup>), ambos nervios tanto el sensitivo como el motor en los estudios de conducción nerviosa son anormales, lo que sugiere involucro subclínico de las fibras motoras<sup>5</sup>.

La presencia de factor reumatoide está relacionada con mayor agresividad a la enfermedad articular y extra-articular<sup>6</sup>.

La mayor discapacidad funcional en el paciente está dada por la afección articular deformante y la sintomatología neuropática puede ser enmascarada<sup>7</sup>. La asociación de manifestaciones extra-articulares incrementan el riesgo de agresividad<sup>6</sup>.

El objetivo es determinar la frecuencia de neuropatía y que factores se encuentran asociados al incremento en pacientes con AR.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se tomaron pacientes de ambos géneros, admitidos en el Hospital Regional Ignacio Zaragoza del ISSSTE con diagnóstico de artritis reumatoide según los criterios del Colegio Americano de Reumatología<sup>8</sup> por un reumatólogo certificado, independientemente del tiempo de evolución, fueron ingresados a nuestra base de datos, los estudios radiológicos interpretados por un radiólogo certificado, estudios de neuroconducción se realizaron por un técnico en neurofisiología e interpretados por un neurofisiólogo.

Pacientes con artralgias, hallazgos radiológicos compatibles con artritis reumatoide, con estudios de

laboratorio, y datos clínicos de actividad aguda reumatoidea, que tenían o no sintomatología de nervio periférico.

Los pacientes no incluidos fueron los que presentaban otras enfermedades o toma de medicamentos que pudieran condicionar neuropatía (infiximab y deflunamida)<sup>9-13</sup>.

Los pacientes fueron clasificados de acuerdo a la escala clínica funcional de Steinbrocker<sup>14</sup>.

A todos los pacientes se les realizó examen clínico neurológico completo<sup>4</sup>, para determinar disminución o ausencia de los reflejos osteotendinosos, anomalías en la sensibilidad vibratoria y algésica (sin embargo, las parestesias e hipoestesia pueden confundirse con los efectos causados por la sinovitis)<sup>15</sup> la debilidad muscular o atrofia no se evaluó porque puede ser ocasionada por dolor o daño funcional o anatómico de la articulación<sup>15</sup>.

A todos los pacientes se les realizó estudios de velocidad de conducción nerviosa de los nervios motores mediano, cubital, peroneo, tibial y sensitivo cubital, mediano y sural, los criterios electrodiagnósticos de neuropatía se realizaron de acuerdo a la Sociedad Americana de Medicina Electrodiagnóstico<sup>16-19</sup>.

Se tomaron como valores de referencia normales, los indicados en la tabla 1.

**Tabla 1.** Valores de referencia normales en el estudio de velocidades de conducción nerviosa.

### Neuroconducción motora

NERVIO	LATENCIA	AMPLITUD	VELOCIDAD	DIF Lado/Lado	Dif. Vel
Mediano	< 3.8 ms	> 5 mV	> 49 ms	0.5 ms	> 10 m/seg
Cubital	< 3.8 ms	> 5 mV	> 49 ms	0.5 ms	> 10 m/seg
Tibial	< 4.7 ms	> 5 mV	> 49 ms	0.5 ms	> 10 m/seg
Peroneo	< 4.7 ms	> 5 mV	> 49 ms	0.5 ms	> 10 m/seg

### Neuroconducción sensitiva

NERVIO	LATENCIA	AMPLITUD	VELOCIDAD	DIF Lado/Lado	Dif. Vel
Mediano	< 3.0 ms	> 12 mV	> 50 m/seg	0.5 ms	> 10m/seg
Cubital	< 3.0 ms	> 12 mV	> 50 m/seg	0.5 ms	> 10m/seg
Sural	< 3.0 ms	> 12 mV	> 40 m/seg	0.5 ms	> 10m/seg

Se utilizó un electromiografo Cadwell Sierra II XP, con amplificador de 4 canales. La ventana de análisis de nervios motores con 5 ms de tiempo de barrido y 5 Mv de amplitud; ventana de análisis para nervio sensitivo fue de 2 Mv de tiempo de barrido y 20 Mv de amplitud.

Se realizó análisis estadístico en el programa SPSS versión 14.

## RESULTADOS

### Características de los pacientes

Setenta y tres pacientes consecutivos con diag-

nóstico de artritis reumatoide que ingresaron por la consulta externa de reumatología, fueron incluidos durante el periodo septiembre-diciembre del 2007.

Seis pacientes 8.2 % correspondieron al género masculino y 67 pacientes 91.8 % al género femenino, la media de duración de la enfermedad fue de 9 años (rango 6 meses-41 años), 37 pacientes tenían menos de 10 años con la enfermedad y 36 más de 10 años con la enfermedad.

Ningún paciente presentaba datos clínicos de luxación atlantoaxial, ni subaxial y dos pacientes presentaban lesión cutánea sugestiva de vasculitis, sin afección a otro nivel, estos pacientes no habían recibido rituximab. Un paciente tenía nódulos subcutáneos, 10 pacientes presentaban otras manifestaciones extra-articulares (nueve pacientes presentaron síndrome de Sjogren secundario, dos enfermedad pulmonar intersticial), un paciente epilepsia, seis pacientes hipertensión arterial, uno enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

35 pacientes recibían 6 mg de deflexacort al día, seis pacientes 5 mg de prednisona diarios, dos 10 mg/ día y uno recibía 7.5 mg/día; por lo menos 3 meses antes del diagnóstico de neuropatía, el resto no tomaba esteroides.

En los tratamientos inmunomoduladores existió diversidad en la combinación de tratamientos; sin embargo, en el 65.8 % (48) pacientes el tratamiento se baso en anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) y metrotexate con una dosis promedio de 10 mg por semana de este último; siete pacientes con AINES; seis pacientes con AINES, metrotexate y etarnecept; dos pacientes con AINES, rituximab y metrotexate; dos pacientes con AINES y aziatropina; un paciente con aziatropina; un paciente con metrotexate; un paciente AINES y cloroquina; un paciente con AINES, cloroquina, metrotexate; un paciente con AINES, cloroquina, metrotexate, aziatropina; un paciente con AINES, cloroquina, penicilamida; un paciente con AINES y ciclosporina; un paciente sin tratamiento.

Las deformidades de manos y pies en AR se observaron en el 43.9 % (32) de los pacientes, siendo de presentación y localización variable, pero las más frecuentes fue el *hallux valgus* del primer dedo del pie en 22 pacientes (30.1 %), dedos en "cuello de cisne" 17 (23.2 %), dedos en garra de pies nueve (12.4 %), deformidad en *boutonniere* siete (9.5 %), inestabilidad interfalángica proximal siete (9.5 %), desviación cubital mano dos (2.7%), pulgar en Z uno (1.3 %), pronación y eversion del pie uno (1.3 %).

### Características neurofisiológicas

La neuropatía se presento en el 34.2 % de los pacientes, siendo mas frecuente la afección axonal en el 20.5 %, desmielinizante 8.2 %, mixta 5.5 % de los pacientes. Los nervios motores fueron los más afectados en el 26 % de los pacientes, mixto o sensitivo-motor en el 8.2 %, y la afección sensitiva pura estuvo ausente. De acuerdo al número de nervios afectados y su distribución, la mas frecuentes fue la afección de tipo polineuropatía en el 12.3 %, al igual que la mononeuritis múltiple también en el 12.3 % y menos frecuente la mononeuropatía en el 9.6 % de los pacientes. El síndrome del túnel del carpo en 5.5 % de los casos.

Los nervios con más frecuencia afectados fueron el tibial y peroneo en 12 pacientes, el mediano motor en 11 pacientes, sural cinco, cubital motor tres, mediano sensitivo dos y cubital sensitivo en un paciente.

### Escala clínica funcional

La neuropatía se presento en 13 pacientes (26%) de los que se encontraban en clase funcional 1 ó 2, en 12 (52.2 %) de los pacientes de la clase funcional 3 ó 4, siendo estadísticamente significativa ( $P < 0.05$ ).

## DISCUSIÓN

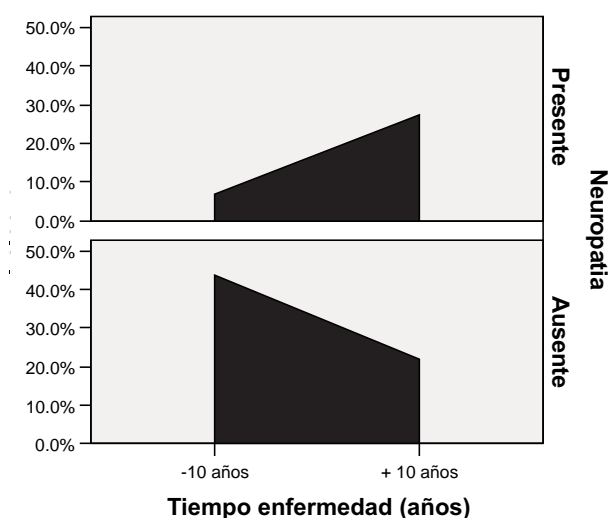
La frecuencia de neuropatía coincide con los datos encontrados por Nadkar, *et al*, encontrando neuropatía por electrofisiología en el 32%<sup>20</sup>. Sin embargo, Good, *et al* encontraron alteraciones electrofisiológicas en 85 % de los pacientes<sup>21</sup>. Anurag, *et al* encontraron neuropatía únicamente en el 8.5 % de los pacientes<sup>22</sup>. Agarwal, *et al* en el 57.4 %<sup>23</sup>; estas discrepancias quizás están relacionados al tipo de pacientes estudiados, clase funcional y tiempo de la enfermedad.

A Sivry, *et al* encontraron síndrome del túnel del carpo en el 6 % de los pacientes<sup>24</sup> y Lanzillo, *et al* en el 7.5 %, muy similares a nuestros hallazgos<sup>7</sup>.

El tipo de neuropatía más frecuente de tipo axonal coincide con los resultados Agarwal *et al*; sin embargo, ellos encontraron predominio de afección sensitivo-motor<sup>23</sup>; a diferencia de nuestro estudio en el que la neuropatía motora pura fue predominante.

El incremento de la frecuencia de neuropatía en pacientes de más de 10 años de duración de la enfermedad (gráfica 1), coincide con otros estudios<sup>25,26</sup>, al igual que el deterioro de la clase clínica funcional<sup>26</sup>.

Se observo que a mayor edad mayor frecuencia de neuropatía (tabla 2), esto se relaciona quizás a



**Gráfica 1.** Neuropatía en pacientes con artritis reumatoide con menos de 10 años de enfermedad y más de 10 años de enfermedad.

**Tabla 2.** Comparación de datos en pacientes con artritis reumatoide con o sin neuropatía.

Parámetros	Neuropatía + (n=25)	Neuropatía – (n=48)
Edad -40 años	0	10
40-60 años	17	32
+60	8	6
Deformidad articulaciones	12	20
*Lesiones cutáneas	2	0
Clase funcional 1	2	9
2	11	28
3	8	11
4	4	0
**AR + 10 años	20	16
– 10 años	5	32
Síndrome Sjögren	5	4
Enfermedad pulmonar intersticial	2	0
Tratamiento esteroide	15	29
Tratamiento metotrexate y AINES	16	32
FR +	20	37

\*Lesiones cutáneas sugestivas de vasculitis

AR. Artritis reumatoide

FR. Factor reumatoide

que en los mayores de 60 años presentaban más tiempo de duración de la enfermedad, (64.3 % de los pacientes de este grupo tenían mas de 10 años de duración de la enfermedad).

Con el tratamiento esteroide se observó neuropatía en el 34.1 % de los que tomaban esteroides y en

el 34.5 % de los que no tomaban, las dosis de esteroides fue baja motivo por el cual quizás no existieron diferencias significativas, a diferencia de otros estudios en el que si encontraron disminución de la severidad de neuropatía con el tratamiento esteroide<sup>7</sup>.

En el tratamiento inmunomodulador la muestra más representativa fue la del grupo que recibía tratamiento con AINES y metotrexate de los cuales la frecuencia de neuropatía (33.3%) fue muy similar a la frecuencia de neuropatía de la población total y no contamos con otro grupo de comparación de tratamiento con muestra representativa estadísticamente, por lo que sería conveniente realizar otro estudio que compare dos grupos o más con diferentes tratamientos y su relación con la frecuencia de neuropatía.

No se encontró relación entre el aumento del factor reumatoide y la presencia de neuropatía al igual que otros estudios<sup>20,24,26</sup>.

En los pacientes que no presentaron neuropatía se encontraron deformidades en dedos de manos y pies en 41.7 % y en los pacientes con neuropatía se encontraron deformidades en el 48 % de los casos, no encontrándose diferencias significativas; sin embargo, en los pacientes con deformidades severas, la frecuencia de neuropatía fue mayor.

## CONCLUSIONES

La neuropatía periférica en AR es más frecuente conforme se deteriora la clase funcional y en mayores de 10 años de duración de la enfermedad.

## AGRADECIMIENTOS

Al técnico en electrofisiología Ricardo Varela Campos por su apoyo y esfuerzo en la realización de los estudios de velocidades de conducción nerviosa.

## REFERENCIAS

- David J, Chang, Stephen A, Paget MD. *Rheumatic disease clinics of North America* 1993;19(2):955-73.
- Nakano KK. The entrapment neuropathies of rheumatoid arthritis. *Orthop Clin North Am* 1975;6:837-60.
- RO Weller FE, Bruckner M, Chamberlain A. Rheumatoid neuropathy: a histological and electrophysiological study. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1970;33:592-604.
- Fustinoni Oswaldo, Fustinoni Juan Carlos. *Semiología del sistema nervioso central*. 13ª edición. Buenos Aires: El Ateneo, 1997.
- Chamberlain M, Bruckner FE. Rheumatoid neuropathy clinical and electrophysiological features. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1970;29:609-16.
- Blanco Francisco Javier, Carreira Delgado Patricia, Mola Emilio Martín, Mulero Mendoza Juan, Navarro Sarabia Federico.

- Manual SER de las enfermedades reumáticas. 4ª Edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2004:169-79.
7. Lanzillo B, Pappone N, Crisci C, Caruso G. Subclínica peripheral nerve involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatism* 1998;7:1196-202.
  8. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, Mc shane DJ, Fries JF, Cooper NS. The American Rheumatism Association 1987. Revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
  9. Richard A C Hughes. Peripheral neuropathy. *BMJ* 2002;324: 466-9.
  10. Espalder Gamissans JM, Salvado A. Neurología. 1era. Edición. Barcelona: Salvat editores, 1996:259-77.
  11. Kho LK, Kermode AG. Leflunamide-induced peripheral neuropathy. *J Clin Neurosci* 2007;14:179-81.
  12. Martin K, Bentaberry F, Dumoulin C, Miremont-Salamé G, Haramburu F, Dehais J, et al. Pheripheral neuropathy associated with leflunomide:is there a risk patient profile?. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:74-8.
  13. Tektonidou Maria G, Serelis John, Fotini N, Skopouli. Peripheral neuropathy in two patients with rheumatoid arthritis receiving infliximab treatment. *Clin Rheumatol* 2007;26:258-60.
  14. Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman Rc. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1949;140:659-62.
  15. Herbison GJ, Ditunno JF, Jaweed MM. Muscle atrophy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1987;14 Suppl 15:78-81.
  16. Lefaucheur JP, Créange A. Neurophysiological testing correlates with clinical examination according to fibre type involvement and severity in sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:417-22.
  17. James Peter, Grant Ian A, Fealey Robert D. Ten steps in characterizing and diagnosing patients with peripheral neuropathy. *Neurology* 1996;47:10-7.
  18. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT. Distal simmetric polineuropathy: a definition for clinical research. *Neurology* 2005;64:199-207.
  19. American Association of Electrodiagnostic Medicine. Guidelines in electrodiagnostic medicine. *Muscle Nerve* 1999;22 suppl 8:S3-300.
  20. Nadkar My, Agarwal R. Neuropathy in rheumatoid arthritis. *J Assoc Physicians India* 2001;49:217-20.
  21. Good AF, Chistopher Rp, Kopke Gh, Bender LF, Tarter M. Pheripheral neuropathy associated with reumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1985;63:87-99.
  22. Anurag Bharadwaj, Nigil Haroon. Interstitial lung disease and neuropathy as predominant extra-articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Med Sci Monit* 2005;11:498-502.
  23. Agarwal V, Singh R, Wiclaf, Chauhan S, Tahlan A, Ahuja CK, et al. A clinical, electrophysiological, and pathological study of neuropathy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008;27:841-4.
  24. Sivri Am Güler, Lysal F. The electroneurophysiological findings in rheumatoid arthritis patients. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1999;39:387-91.
  25. Trajaborg W. Electrodiagnosis in rheumatic disease. *Clin Rheum Dis* 1981;7:349-63.
  26. Lang AJ, Kalliomaäki JL, Puusa A, Halonen JP. Sensory neuropathy in rheumatoid arthritis: an electroneurographic study. *Scand J Rheumatology* 1981;10:81-4.