

NEUROPATÍA VASCULÍTICA NO SISTÉMICA: REVISIÓN DE CASO

*HERNAN CASTRO VARGAS. Neurólogo. Fellowship Neurofisiología.
Universidad del Rosario Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud.*

RESUMEN:

La neuropatía vasculítica no sistémica es una condición poco común, caracterizada por el compromiso aislado del sistema nervioso periférico a causa de la isquemia provocada por la infiltración celular de lecho vascular responsable de la irrigación del tejido nervioso. Es un término acuñado hace poco más de tres décadas, se considera que es una enfermedad poco descrita y subdiagnosticada.

A continuación, se presenta el caso clínico de un paciente masculino de mediana edad que debuta con síntomas progresivos de predominio motor en miembros inferiores, es llevado a tratamiento con corticoides sistémicos, agentes citotóxicos y por último con agentes biológicos con estabilización de los síntomas.

ABSTRACT:

Non-systemic vasculitic neuropathy is a rare condition, characterized by the isolated involvement of the peripheral nervous system secondary to ischemia generated by cellular infiltration in the vascular bed responsible for the irrigation of nerve tissue. It is a term coined a little over three decades ago, it is considered to be a poorly described and underdiagnosed disease.

Next, we present the case of a middle-aged male patient who debuted with progressive symptoms of motor predominance in the lower limbs, who underwent a series of studies to conclude the diagnosis, the patient was treated with systemic corticosteroids, cytotoxic agents and finally biological agents with stabilization of symptoms.

Palabras clave: vasculitis, neuropatía, electrodiagnóstico, inmunosupresor, biopsia de nervio, remisión, resistencia

Key words: vasculitis, neuropathy, electrodiagnosis, immunosuppressant, nerve biopsy, remission, resistance

INTRODUCCIÓN

La neuropatía vasculítica no sistémica o aislada es una condición poco frecuente, cuyo diagnóstico requiere descartar condiciones vasculares primarias o secundarias como causa de la misma. El compromiso se limita al sistema nervioso periférico, el

estudio de electrodiagnóstico y biopsia de nervio es indispensable para el diagnóstico. El inicio de tratamiento inmunosupresor inmediato es indispensable para disminuir el déficit neurológico consecuente, la lista de medicamentos disponibles incluye los corticoides sistémicos, algunos agentes citotóxicos, agentes biológicos como la IGIV y rituximab, sin embargo, la recuperación completa es poco frecuente.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 41 años de edad que en el año 2009 inicia cuadro clínico de pérdida progresiva de la fuerza de miembro inferior izquierdo asociado a disminución de la masa muscular, que genera limitación para la marcha y bipedestación por paraparesia, logra bipedestación con caminador, se moviliza en silla de ruedas, presenta deterioro lento y progresivo de la fuerza muscular,

En el año 2010 se realiza estudio de electromiografía y velocidades de neuroconducción que reporta ausencia de potencial motor en nervio peroneo izquierdo, disminución de la amplitud motora en nervio tibial izquierdo con disminución de la velocidad de conducción. La electromiografía de rectus femoris, tibial anterior y paravertebral L5 izquierdo, muestra la presencia de PUMs con duración y amplitud aumentadas, presencia de actividad denervatoria caracterizado por la presencia de ondas agudas y fasciculaciones en el reposo. Conclusión estudio neurofisiológico anormal, sugestivo de enfermedad motoneuronal, considerar compromiso por mononeuropatía múltiple. Un año después el mismo estudio reporta no presentar progresión del cuadro motoneuronal, aunque se evidencia mayor compromiso en miembro inferior izquierdo.

En el año 2013 se lleva a cabo el estudio de biopsia de nervio periférico con hallazgos histológicos sugestivos de arteriopatía de pequeño vaso severa, asociado a estudio de ACE (enzima convertidora de angiotensina) negativo.

En el año 2014 es hospitalizado para estudio de causas sistémicas de vasculitis, se encuentra al examen neurológico disminución del tono muscular e hipotrofia en miembros inferiores de predominio izquierdo. La fuerza muscular en miembros inferiores se registra como 3+/5 miembro inferior derecho, 3/5 miembro inferior izquierdo, ROT +/-++++ rotulianos, 0/+ aquilianos; sensibilidad tacto superficial y vibratoria conservadas; respuesta plantar flexora bilateral; no se reportan otras alteraciones al examen físico.

Los estudios de química sanguínea reportan: PT10.9 INR 0.96 PTT 28 TSH 5.3 leucocitos 9.1 N 59% L 32% Hb 17 PLT 264 VDRL no reactivo Vitamina B12 418 Glucemia 79, BUN 12, K 3.8 glicosilada 5.4. No se identifican alteraciones en estudios imagenológicos de tórax, abdomen y neuroeje. No evidencia de alteraciones en estudio de punción lumbar.

Durante la hospitalización se inicia manejo con IGIV en un ciclo de 5 días con adecuada tolerancia, posteriormente es llevado a 5 hospitalizaciones durante los siguientes meses para aplicación de nuevos ciclos de IGIV; durante este periodo no se registra deterioro de la fuerza muscular de miembros inferiores, ni nuevas manifestaciones, en el año 2016 se inicia manejo con rituximab 1000 mg IV semestral.

REVISIÓN DE LA LITERATURA

NEUROPATÍA VASCULÍTICA

Definición

Las vasculitis son desórdenes sistémicos o locales en los cuales las paredes de los vasos sanguíneos son infiltradas por células inflamatorias, generando lesiones isquémicas secundarias en el tejido irrigado, los vasos afectados pueden ser de cualquier calibre (1); el sistema nervioso periférico se puede ver comprometido en 60-70% de los casos de vasculitis sistémicas dando lugar a las neuropatías vasculíticas (2,3).

La clasificación más aceptada para este grupo de patologías, es la propuesta por Peripheral Nerve Society Task Force que considera tres grupos basándose en el origen de la neuropatía vasculítica (2,3):

1. Primaria sistémica: el daño vascular es producido por condiciones inherentes a los vasos sanguíneos, ejemplo síndrome de Churg Strauss, granulomatosis de Wegener (1,3).
2. Secundaria sistémica: el daño vascular es mediado por el sistema inmune, puede ser desencadenado por infecciones, medicamentos, neoplasias, condiciones preexistentes autoinmunes como las enfermedades del tejido conectivo (1-3).
3. No sistémica: el daño vascular no se asocia a condiciones primarias o secundarias sistémicas, el compromiso se limita al sistema nervioso periférico (1,3,4), es también denominada neuropatía vasculítica aislada (5). Este tipo de neuropatía vasculítica fue descrita por primera vez en 1985, sin embargo, aún es pobremente entendida y probablemente subdiagnosticada si se compara con las variantes sistémicas. El término fue acuñado por BJ Dyck en 1987, algunos alegan que es una forma leve de vasculitis sistémica con síntomas de predominio nervioso periférico, mientras que otros argumentan que es una enfermedad única del nervio periférico (6).

Fisiopatología

Los vasos sanguíneos que irrigan el sistema nervioso periférico son infiltrados por células inflamatorias, causando isquemia endoneural y daño axonal; los vasos del epineuro se ven comprometidos con mayor frecuencia (4). Los nervios periféricos tienen una rica irrigación anastomótica con dos sistemas vasculares integrados, que asociado a la habilidad del nervio para tolerar condiciones anaeróbicas, favorecen la resistencia a situaciones de isquemia crónica, por eso sólo cuando el compromiso de la vasa nervorum es extenso se presentan daños axonales (3); las fibras mielinizadas son las más sensibles a isquemia por lo que su compromiso se manifiesta más temprano (5).

Las fibras motoras y sensitivas se pueden afectar en un patrón asimétrico similar a parches, el daño puede perdurar a pesar de la inactividad de la vasculitis, la recuperación suele ser lenta y parcial, haciendo que el tratamiento temprano sea necesario para prevenir el daño permanente (1,5).

Manifestaciones clínicas

Dependen de la distribución y severidad del compromiso vascular, en casos primarios y secundarios los síntomas sistémicos son comunes, manifestándose con dolor abdominal, hematuria, síntomas respiratorios. Las neuropatías vasculíticas no sistémicas no se acompañan de otros síntomas, aunque 30% de los pacientes reportan manifestaciones constitucionales como fatiga, pérdida de peso, mialgias y artralgias o fiebre (1–3).

Los síntomas pueden desarrollarse en un periodo de semanas a meses, la mayoría de casos debutan con ataques agudos de dolor, seguido de sensación de ardor cutáneo y debilidad local, en el territorio de un solo nervio; en un lapso de tiempo que oscila entre días y semanas otros nervios se pueden ver afectados resultando en mononeuritis múltiple; algunos pacientes pueden presentar varias mononeuropatías que se combinen en un patrón de polineuropatía simétrico o asimétrico; cabe resaltar que en 30% de los casos la instauración del cuadro clínico es lenta y progresiva. En la mayoría de los casos el paciente desarrolla síntomas sensitivos y motores, en 15% de las personas afectadas puede haber predominio de síntomas sensitivos por el compromiso de nervios cutáneos, la presentación motora pura es rara, 80% debutan con dolor (1–3,6,7).

El fenotipo típico de la neuropatía vasculítica no sistémica, es el de una neuropatía multifocal (45%) o mononeuropatía múltiple por eventos isquémicos secuenciales en nervios individuales, en algunos pacientes las mononeuropatías individuales se pueden superponer semejando una polineuropatía asimétrica (35%), solo 20% asemejan una polineuropatía simétrica. El nervio peroneo común o la división peronea del nervio ciático distal en miembros inferiores y el nervio ulnar próximo al codo en miembros superiores, tienen pobre circulación colateral, por lo tanto, son más susceptibles a sufrir daño por esta condición (1–4,6).

Diagnóstico

Una correcta anamnesis asociada a un examen físico completo, constituyen una herramienta valiosa en el diagnóstico de las neuropatías vasculíticas, las ayudas diagnósticas disponibles son las siguientes (8).

- 1. Laboratorio clínico:** arrojan información de importancia acerca de estados inflamatorios, infecciosos, autoinmunes, neoplásicos que puedan relacionarse con el origen de la vasculitis (8); los recomendados son el hemograma, panel metabólico, electrolitos, función renal, uroanálisis, VSG, PCR, ANA, ANCA, factor reumatoide, electroforesis de proteínas, PTOG, HbA1C, crioglobulinas, complemento, antígeno de superficie de hepatitis B, anticuerpos hepatitis C. Se sugiere considerar otros estudios de química sanguínea individualizados a cada caso. El estudio de punción lumbar está indicado en pacientes con signos proximales y síntomas que sugieran compromiso radicular, evidencia electrodiagnóstica de enfermedad desmielinizante o axonal, sospecha de sarcoidosis, infección o neoplasia (8).
- 2. Electrodiagnóstico:** El estudio de electromiografía y neuroconducción ayudan a definir la distribución del compromiso neurológico (focal, multifocal) identifica la modalidad (sensitiva o motora) y permite caracterizar la probable patología (desmielinizante o pérdida axonal), además de ayudar a seleccionar el nervio idóneo para estudio de biopsia. En las neuropatías vasculares se encuentran hallazgos sugestivos de pérdida axonal aguda y subaguda en fibras sensitivas y motoras, frecuentemente en parches o distribución multifocal. El patrón más frecuente es el de polineuropatía asimétrica en 50% de los casos, 27% mononeuropatía múltiple, 12.5% mononeuropatía pérdida axonal (2). Puede encontrarse un bloqueo en estudios de conducción nerviosa motora en los estadios siguientes al inicio de los síntomas, sucede porque la degeneración walleriana no se ha desarrollado en la parte distal del nervio infartado, por lo que permite la conducción de potenciales de acción a través del nervio en la estimulación distal, en contraste con la falla en conducción a través del nervio infartado con estimulación proximal. Cuando sucede la degeneración walleriana después de una semana, la falla en la conducción ocurre en la estimulación proximal y distal y desaparece ese aparente bloqueo. Los potenciales de acción sensitivo disminuyen en amplitud y desaparecen en 7-10 días tras el evento isquémico (2). En los casos más crónicos puede haber evidencia de denervación en curso o varios grados de re inervación (4).
- 3. Biopsia de nervio** La biopsia de nervio continúa siendo crucial en el diagnóstico de neuropatías periféricas, es usada de manera amplia en el diagnóstico de neuropatías de origen vasculítico, inflamatorio, neoplásico o por depósitos; en caso de neuropatías de fibras pequeñas la biopsia de piel es el estudio ideal (8), se sugiere asociar a biopsia muscular para mayor precisión diagnóstica (4,7,8). Los hallazgos más frecuentes son inflamación

de la pared del vaso y signos de daño vascular activo o crónico, la inflamación perivascular o mural no es específica (2,3). En los casos de neuropatía vasculítica no sistémica la biopsia de nervio suele mostrar cambios consistentes en neuropatía axonal incluyendo disminución en la densidad de la fibra nerviosa, degeneración walleriana, regeneración en clusters axonales; la pérdida axonal suele ser centro fascicular en áreas proximales, pero suele ser multifocal en áreas distales por el entretrejo de las fibras descendentes; suele afectar pequeños vasos pero no se limita a la microvasculatura (3,9). Las lesiones vasculíticas se caracterizan por infiltrados de células T (CD4 o CD8) en el epineuro y macrófagos que invaden las paredes de los vasos sanguíneos, producen necrosis fibrinoide y otros signos de daño vascular; la inmunofluorescencia directa muestra depósitos inmunes de IgM, fibrinógeno y C3 (3,4,9).

Criterios diagnósticos para neuropatía vasculítica no sistémica según Peripheral Nerve Task Force (3,9):

1. Neuropatía vasculítica definida por patología o probablemente por clínica
2. Evaluar signos síntomas y paraclínicos que sugieran compromiso sistémico, en caso de estar presentes se descarta: evidencia de compromiso sistémico, aneurismas viscerales, ANCAS, VSG > 100, crioglobulinas, evidencia patológica de vasculitis en tejido no neuromuscular, infección subyacente, condiciones o medicamentos que predisponen a desarrollar vasculitis.

Tratamiento

Los casos de vasculitis sistémica asociada a un desencadenante específico requieren tratamiento para la condición o desencadenante identificado (3), el inicio temprano de la terapia disminuye el daño inflamatorio (2). Es de importancia destacar que las neuropatías vasculíticas se relacionan con pérdida axonal, a pesar de un manejo inmunomodulador agresivo, la reinervación y recuperación sensitiva y motora puede ser lenta e incompleta, la meta a corto plazo es estabilizar, y a largo plazo (6 meses) se busca disminuir el déficit neurológico teniendo en cuenta que la recuperación completa es poco frecuente (9).

Los casos sistémicos que suelen ser de mayor severidad, requieren la combinación de corticoides y agentes citotóxicos como ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato; en casos no sistémicos severos o que sean progresivos a pesar del uso óptimo de corticoides se recomienda asociar también un agente citotóxico (3,9).

El tratamiento en general tiene dos fases:

La **inducción de la remisión**, es el tratamiento inicial que resulta en la resolución de las manifestaciones de vasculitis activa (7).

El **mantenimiento de la remisión**, es el tratamiento continuo por tiempo prolongado (18-24 meses) con el objetivo de mantener el control y prevenir recaídas (7)

Las dosis sugeridas de **prednisona o prednisolona** es de 1/mg/kg/día, en casos severos se sugiere la administración metilprednisolona por 3-5 días seguido de prednisolona oral, después de 1-2 meses se comienza a disminuir la dosis en 5-10 mg cada semana según la respuesta del paciente (2). Los casos de neuropatía vasculítica no sistémica son susceptibles de recibir monoterapia con corticoides en una dosis de prednisolona 1 mg/kg/día y titular a 25 mg a los 3 meses, 10 mg a los 6 meses y continuar bajas dosis (prednisona 5-7.5 mg/día) por 6-18 meses para prevenir recaídas (2,3,9).

Los medicamentos citotóxicos recomendados son:

Ciclofosfamida 2 mg/kg/día oral o 15 mg/kg IV cada 2-3 semanas, se reemplaza por azatioprina o metotrexato una vez alcance la remisión generalmente en 3-6 meses (2). Tener en cuenta los posibles efectos secundarios: supresión de médula ósea, cistitis hemorrágica, infecciones sistémicas, riesgo de malignidad como linfoma, leucemia carcinoma de células transicionales de la vejiga, cáncer de piel no melanoma por eso hacer hemograma cada semana tras la primera dosis y después cada dos semanas, parcial de orina cada semana por los primeros meses y después mensual (2,10).

Azatioprina en dosis 50 mg/día y aumentar 50 mg cada 3-5 días hasta 2-3 mg/kg/día, los efectos secundarios esperados son náuseas, diarrea, mialgias, rash y fiebre al inicio del tratamiento, a largo plazo puede generar supresión de médula ósea, hepatotoxicidad, pancreatitis y riesgo de infecciones sistémicas y neoplasia, por lo que debe monitorizar con hemograma y estudio de función hepática cada semana por el primer mes después cada mes por 6 meses y después cada 3 meses (2,10).

Metotrexato puede ser útil en casos leves, se recomienda iniciar con 7.5 a 15 mg/semana aumentar hasta 20-25 mg/ semana según la respuesta clínica se debe continuar por 18-24 meses antes de intentar disminuir su dosis. Puede generar náuseas, leucopenia, estomatitis ulcerativa, fatiga, mareo, rash, supresión de médula ósea, neumonitis intersticial, por lo anterior se debe monitorizar enzimas hepáticas, no olvidar suplementar con ácido fólico en una dosis no inferior a 5 mg a la semana (2,10).

La **resistencia al tratamiento** se define como el aumento en la actividad de la enfermedad después de 6 semanas de terapia combinada, o mejoría, pero con persistencia de actividad de la enfermedad después de 8 semanas (3), en estos casos se recomienda confirmar el diagnóstico o dar paso a terapias biológicas como la IGIV o rituximab (2,3).

La **IGIV** ha mostrado ser un tratamiento efectivo en varios pacientes con resistencia a terapia estándar, la dosis sugerida es de 2 gr/kg en dos a cinco días, según la respuesta se da las siguientes dosis; suele ser bien tolerado, pero puede generar meningitis aséptica, cefalea, mialgias, lesión renal aguda, neutropenia, rash, síndrome de hiperviscosidad (2).

Rituximab es una inmunoglobulina monoclonal anti CD20, la dosis recomendada es 375 mg/m² IV cada semana por 4 semanas, puede generar hipotensión, disnea, fiebre, náuseas, escalofrío, prurito, urticaria, angioedema, cefalea, enfermedad pulmonar (2).

Tener siempre en cuenta las medidas no farmacológicas como consejería y educación, dispositivos de soporte, manejo del dolor neuropático en aquellos casos en los cuales las dosis establecidas de corticoide no son suficientes (3).

Seguimiento

En los casos de vasculitis sistémicas según la causa, existen parámetros inflamatorios o serológicos que permiten hacer seguimiento a la actividad de la enfermedad, en los casos no sistémicos estas medidas no están disponibles, sin embargo, para ambas clasificaciones la mejoría del dolor, la fatiga y astenia y los cambios reportados en el examen neurológico, son de utilidad para el correcto seguimiento a la evolución para detectar la estabilidad del cuadro o posibles recaídas (3,4,11).

CONCLUSIÓN

La neuropatía vasculítica no sistémica es una condición infrecuente cuyo abordaje implica el uso de la semiología como una herramienta diagnóstica inicial y valiosa, asociado a diferentes ayudas diagnósticas disponibles que permiten evidenciar el daño del lecho vascular en el sistema nervioso periférico, asociado a la ausencia de compromiso sistémico. El diagnóstico y tratamiento oportuno es imprescindible para estabilizar los síntomas y disminuir el déficit neurológico. Conocer el grupo de agentes farmacológicos disponibles, sus contraindicaciones y posibles efectos secundarios es fundamental para el abordaje de los pacientes, teniendo en cuenta que la recuperación completa es poco frecuente.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor del presente trabajo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses, que invalide la investigación.

Referencias

1. Vrancken, ALlexander; Said G. Vasculitic neuropathy. In: Handbook of Clinical Neurology. 2013. p. 463–83.

2. Gwathmey KG, Burns TM, Collins MP, Dyck PJB. Vasculitic neuropathies. *Lancet Neurol* [Internet]. 2014;13(1):67–82. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70236-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70236-9)
3. Collins MP, Arnold WD, Kissel JT. The neuropathies of vasculitis. *Neurol Clin*. 2013;31(2):557–95.
4. Ubogu EE, Immunopathology N. Inflammatory Neuropathies: Pathology, molecular markers and targets for specific therapeutic intervention. *Acta Neurophologica*. 2016;130(4):445–68.
5. Rutgers A, Kallenberg CGM. Peripheral neuropathy in AAV — when vasculitis hits a nerve. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2011;8(3):127–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2011.184>
6. Collins MP, Periquet MI, Heumatology EXR. Isolated vasculitis of the peripheral nervous system. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(49):S118–30.
7. Marsh EA, Davies LM, Llewelyn JG. How to recognise and treat peripheral nervous system vasculitis. *Pract Neurol*. 2013;13:408–11.
8. Grisold W, Grisold A. Neuromuscular Issues in Systemic Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15(7):2–12.
9. Collins MP. The vasculitic neuropathies : an update. *Curr Opin Neurol*. 2012;25:573–85.
10. Broussalis E, Trinkka E, Mccoy M, Killer M. Treatment strategies for vasculitis that affects the nervous system. *Drug Discov Today*. 2013;18(September):818–35.
11. Maria C, Di G. The clinical spectrum of the neurological involvement in vasculitides. *J Neurol Sci* [Internet]. 2009;285(1–2):13–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2009.05.017>