

Vasculitis Primaria del Sistema Nervioso Central

Francisco Silva L.*, Miguel Gutiérrez T.**, Sergio Iacobelli G.**

*Servicio de Reumatología Hospital Sótero del Río

**Depto. de Inmunología Clínica y Reumatología,
Hospital Clínico Universidad Católica de Chile

INTRODUCCION

La vasculitis primaria del sistema nervioso central (SNC) se define como aquella vasculitis en que el SNC está comprometido en forma aislada, distinguiéndola del compromiso vasculítico secundario a un proceso sistémico, como infección, enfermedad del tejido conectivo, neoplasia u otros. Se ha llegado al consenso de denominarla "Angiítis Primaria del Sistema Nervioso Central" (APSNC) (1). Esta es una de las vasculitis limitadas a un órgano que más desafíos imponen, dados su infrecuencia, la falta de especificidad de sus síntomas y signos, el acceso limitado a la histología, la falta de herramientas diagnósticas no invasivas y de estudios con seguimiento a largo plazo controlados (1).

HISTORIA Y NOMENCLATURA

El conocimiento de esta entidad se inició en 1959, cuando Cravioto y Feigin describieron la "Angiítis Granulomatosa del Sistema Nervioso Central" (AGSNC) en una serie pequeña de casos de pobre evolución (2). Desde entonces fue considerada una entidad homogénea, infrecuente y fatal. En los 80, el concepto sobre su mal pronóstico comenzó a cambiar, cuando Cupps reportó cinco casos de tratamiento exitoso con glucocorticoides más ciclofosfamida (3). En 1988, Calabrese

y cols. revisaron los 46 casos descritos en la literatura de ese momento y propusieron los siguientes criterios de clasificación (4):

- 1) Historia de un déficit neurológico adquirido que permanece sin causa después de una evaluación básica inicial minuciosa.
- 2) Evidencia angiográfica clásica (de alta probabilidad) o demostración histológica de angiítis en SNC.
- 3) Ausencia de vasculitis sistémica o de otra condición a la que los hallazgos angiográficos o histológicos puedan ser secundarios.

Desde que estos criterios fueron planteados comienzan a reportarse casos diagnosticados por angiografía, lo que cambia varios conceptos: a) No corresponde a un grupo homogéneo. b) Se distinguen varios subgrupos nosológicos y algunos presentarían un pronóstico más benigno (5). En 1995 había 168 casos descritos con los criterios planteados en 1988 (1). En ese momento se describe la vasculitis benigna del sistema nervioso central o "Angiopatia Benigna del Sistema Nervioso Central" (ABSNC). La importancia de definir y reconocer estos subgrupos es evitar los efectos secundarios de un tratamiento agresivo inmunosupresor.

Finalmente, Calabrese propone una clasificación que, si bien distingue entre grupos con confirmación histológica, es principalmente clínica (Tabla 1).

TABLA 1.
Subtipos clínicos y frecuencia de Angiítis Primaria del Sistema Nervioso Central (APSNC)

Angiítis Granulomatosa del Sistema Nervioso Central (AGSNC)	20 – 24%
Angiítis Benigna del Sistema Nervioso Central (ABSNC)	26%
Presentación como lesión de masa	15%
Presentación con compromiso de la médula espinal	14%
APSNC asociado a amiloide	< 1%
Vasculitis asociada a sarcoidosis	ND
APSNC asociada a Varicela Zóster	ND

Modificado de Calabrese y Duna, "Vasculitis of the Central Nervous System". En Gary S. Hoffman, Cornelia M. Weyan (Editores): Inflammatory Diseases and Blood Vessels, 1ª ed., Marcel Dekker Inc, 2002: 511-527.

PATOGENIA

La etiología y patogenia de las APSNC son desconocidas, probablemente por la infrecuencia de la enfermedad, la falta de material histológico para estudios y la falta de un modelo animal representativo.

El SNC tiene características especiales que llevan a que la vasculitis de ese órgano sea inusual. La barrera hematoencefálica constituye una estructura dinámica e integrada que hace única a la microvasculatura del cerebro y la médula espinal. Está formada por endotelio, pericitos, astrocitos y macrófagos. En ella las células endoteliales presentan características particulares, como uniones estrechas (*tight junctions*) intercelulares, alta resistencia eléctrica y la casi ausencia de micropinocitosis (6). Es planteable que por estas características constituya un mecanismo para evitar daño inmunitario en el SNC.

El SNC difiere incluso del sistema nervioso periférico, ya que en éste es frecuente la inflamación vascular en el contexto de una vasculitis sistémica, ocurriendo desde el inicio de la enfermedad (6). Incluso en enfermedades autoinmunes con compromiso sistémico importante, como la Poliarteritis Nodosa o el Lupus Eritematoso Generalizado, los cambios a nivel de la vasculatura del SNC son tardíos y secundarios a hipertensión arterial o degenerativos, respectivamente (6).

También hay diferencias en las propiedades inmunológicas del SNC. Existe un escaso número de células presentadoras de antígenos, la aparente ausencia de linfáticos y el endotelio tiene una expresión particular de moléculas MHC I y II (7). La expresión constitutiva de moléculas MHC I y II es extremadamente baja, y la inducida es posible, pero frente a circunstancias específicas (6). La expresión de ICAM 1 constitutiva es a niveles bajos y la inducida ha sido demostrada en estudios *in vitro* frente al estímulo con $IL1\alpha$, $IFN\gamma$ y $TNF\alpha$ (6).

El tráfico linfocitario a través del SNC, alguna vez considerado ausente, se ha demostrado que existe, pero es limitado (8). En un estudio *in vitro* con endotelio cerebral y linfocitos de rata Lewis marcados con Cr51, en los que se determina el porcentaje de adhesión linfocitaria por gamma-cámara, se vio que la adherencia normal al endotelio cerebral es menor a 5%, frente a un 20% en otros órganos.

Se ha planteado que los mecanismos regulatorios de inflamación difieren en la vasculatura del SNC respecto del resto del organismo. Así el TGF- β , que normalmente produce regulación a la baja (*down-regulation*) en moléculas de adhesión, no lo hace con ICAM-1 en el SNC como en el resto del endotelio (6). Este mecanismo, sin embargo, debería promover la adhesión linfocitaria y la inflamación a nivel del SNC.

Algunos autores han planteado que el mecanismo inmunológico más probable es una respuesta inmune de tipo celular, apoyado por las características histológicas encontradas: proliferación endotelial, infiltrado celular de tipo linfomononuclear, la ausencia de autoanticuerpos en las lesiones y de complejos inmunes (6).

Existen dos posibles factores comórbidos participantes: la inmunosupresión y las infecciones virales. En cuanto a la inmunosupresión, de los 168 casos analizados por Duna y cols. se encontró a 29 asociados con inmunosupresión: VIH, esteroides y desórdenes linfomieloproliferativos. En cuanto a las infecciones virales, se ha descrito asociación con una variedad de patógenos, como Varicela Zóster, VIH y Citomegalovirus. En la vasculitis asociada a virus Varicela Zóster ocurre que, varios meses después de una infección con compromiso del nervio trigémino, se desarrolla un evento isquémico secundario a vasculitis de la arteria cerebral media o varias de sus ramas. Se ha planteado que existiría extensión retrógrada a través del ganglio gasseriano. Otra evidencia que apoya esta etiología son las partículas virales identificadas en la pared de los vasos. El cuadro global se desarrolla normalmente con curso monofásico y localizado. Se plantea que si existe inmunosupresión el cuadro puede presentar una generalización indistinguible de AGSNC (1).

Con los elementos anteriores se ha llegado a plantear la siguiente hipótesis: en contexto de alteración en los mecanismos de respuesta, un virus u otro patógeno pueden conducir directa o indirectamente la angiítis. Como evidencia en contra está la incapacidad de identificar partículas virales en la mayoría de los casos, lo que plantea probablemente que deba estudiarse con técnicas más sensibles (PCR) para su eventual reconocimiento.

Por otro lado, la patogenia y etiología de las ABSNC son igualmente desconocidas, lo que se ve agravado por la dificultad en la obtención de histología. La similitud con otros cuadros clínicos caracterizados por vasoconstricción sugiere fuertemente una alteración en el tono muscular (1).

CLINICA

Angiítis Granulomatosa del Sistema Nervioso Central

Este grupo se define por los hallazgos histológicos, aunque tiene características clínicas que en parte lo diferencian de los otros subtipos. Corresponde al 20% de los casos de APSNC (9). Si bien las manifestaciones en general son inespecíficas, existen patrones clínicos como el de una Meningitis Crónica o de un Accidente Vascular Encefálico con compromiso difuso asociado.

Existe una predominancia masculina y tiende a predominar en la edad media de la vida.

El inicio es habitualmente insidioso, con un pródromo de 3-6 meses; un inicio hiperagudo es posible pero infrecuente. El curso es variable.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, la cefalea es el síntoma más frecuente y se observa en un 56% de los pacientes. La cefalea presenta patrones completamente variables, desde leves y crónicos a severos e hiperagudos y puede remitir por largos periodos de tiempo.

Existen déficit neurológicos focales y no focales. Entre los déficit no focales son características la encefalopatía aguda o subaguda y raramente puede desarrollarse demencia. Es común la presencia de conciencia oscilante o fluctuante. En cuanto a los déficit focales, éstos abarcan un amplio rango clínico, con compromiso de cualquier área anatómica: TIA, AVE, paraparesia, cuadriparesia, neuropatías craneales, ataxia y convulsiones. Puede existir compromiso retinal por vasculitis ocasionalmente del cordón espinal y cuadros infrecuentes con hemorragia cerebral o subaracnoidea.

Existe ausencia de síntomas sistémicos, lo que es parte de los criterios diagnósticos.

HISTOLOGIA

Los hallazgos histológicos consisten en un proceso angioinvasor en las leptomeninges y corteza subyacente. El compromiso es de vaso pequeño y mediano, de $< 200 \mu$ (arterias, arteriolas, menos frecuente venas y vénulas), con grados variables de angiodestrucción o granulomas. Puede haber o no células gigantes. El patrón e intensidad de la vasculitis son variables, pudiendo haber granulomas bien formados del tipo sarcoidosis con patrón angioinvasor, una inflamación con característica granulomatosa o un infiltrado mixto de mononucleares, histiocitos activados y frecuencia variable de células gigantes. Un 50% de las vasculitis demostradas por histología son no granulomatosas, encontrándose una vasculitis linfocítica necrotizante.

La sensibilidad de la biopsia es pobre, fluctuando desde 53% a 83% (10, 11). Si se consideran los hallazgos de autopsia como patrón de referencia, se observa que la biopsia tiene un 25% de falsos negativos. Lo anterior está dado por la dificultad de un muestreo adecuado de la corteza o leptomeninges y por la naturaleza parcellar de la enfermedad. La sensibilidad aumenta al biopsiar un área anormal demostrada en la RNM. Los falsos positivos son reportados infrecuentemente e incluyen enfermedades linfoproliferativas e infecciones del SNC. Incluso, aunque se haya identificado una vasculitis, deben efectuarse tinciones especiales para microorga-

nismos, inmunohistoquímica o análisis de DNA para clonalidad. Se ha llegado a plantear que el rol principal de la biopsia es la exclusión de causas secundarias de vasculitis o angiopatías imitadoras de angiítis.

LABORATORIO

No existen pruebas no invasivas de valor predictivo suficiente para efectuar el diagnóstico de AGSNC. Los parámetros hematológicos son de poco valor para incluir o excluir APSNC (12). La hemoglobina es normal en 83%, el recuento de blancos es normal en 58% y la VHS es normal en 35% de los casos. Los exámenes para descartar patologías asociadas a vasculitis del SNC deben ser guiados por la clínica, e incluyen serología que descarte enfermedad del tejido conectivo o vasculitis sistémica y la búsqueda de infecciones (12).

El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) es parte esencial en la evaluación de los pacientes. El porcentaje de pacientes con APSNC con LCR alterado varía según el tipo de estudio en el que se basa el diagnóstico, siendo de un 90% en los casos diagnosticados por biopsia y de un 50% en los casos diagnosticados por angiografía. La sensibilidad en el estudio de Chu y cols. fue de 100% (11).

El patrón del LCR corresponde al de una meningitis aséptica con predominio de células linfocitarias, con leve proteinorraquia. Sin embargo, un estudio de la etiología de los cuadros de meningitis crónica mostró que la vasculitis fue la causa en sólo 2 de 37 pacientes, indicando que en el grupo de pacientes con meningitis crónica la vasculitis es una etiología infrecuente (13). Un papel central del estudio del LCR es la exclusión de las infecciones del SNC, siendo de rutina los cultivos para bacterias, micobacterias y hongos. Se sugiere evaluar regularmente otras infecciones ocultas, especialmente varicela zóster, que imita clínica e histológicamente a la AGSNC. El estudio de inmunoglobulinas y de bandas oligoclonales es inespecífico.

RADIOLOGIA

Los métodos diagnósticos radiológicos incluyen la angiografía y la resonancia nuclear magnética (RNM) de cerebro.

La angiografía ha sido clasificada en tres grados: de alta probabilidad, en la que se encuentran múltiples áreas de estenosis y ectasia en múltiples lechos vasculares; de probabilidad intermedia, con múltiples áreas de estenosis y ectasia en vaso único; y de probabilidad baja: aquella en la que se encuentran signos de efecto de masa, estenosis de vaso único u oclusión de

un vaso aislado. La angiografía en términos generales presenta una sensibilidad baja (10, 11). La angiografía de alta probabilidad se encuentra presente en un 40% de los casos. Pese a este bajo porcentaje, se considera a la angiografía un examen en general útil, aunque en muchas circunstancias no asegura el diagnóstico de APSNC. Otro hallazgo posible son los microaneurismas múltiples, aunque sin la especificidad de los aneurismas viscerales. Otra utilidad de la angiografía es la evaluación de la evolución de la enfermedad al repetirla después del tratamiento. Se ha comprobado regresión postratamiento tanto en lesiones de alta probabilidad como en microaneurismas múltiples. Alhlabi *et al.* siguieron a 19 pacientes con APSNC con diagnóstico angiográfico y repitiendo el examen a los 6 o 9 meses postinicio del tratamiento con CF y prednisona. La clínica fue estable por un año, observán-

dose normalización de las alteraciones angiográficas en 4 pacientes, mejoría en 8 y estabilización de las lesiones en 5 (14).

Las lesiones observadas en la RNM de cerebro son de múltiples tipos, incluyendo infartos supratentoriales bilaterales en corteza, sustancia blanca profunda y/o leptomeninges. Se encuentra también hiperintensidad de la señal en leptomeninges, que corresponde a la mayor captación del medio de contraste. La sensibilidad es variable en los distintos estudios (10, 11). Esta divergencia puede estar dada por el escaso número de pacientes, propio de esta enfermedad. Como se señaló previamente, los hallazgos de la RNM son útiles para decidir el sitio de la biopsia (13).

La Tabla 2 resume las características de los estudios diagnósticos en vasculitis primaria del sistema nervioso central.

TABLA 2.
Exámenes diagnósticos en Vasculitis Primaria del Sistema Nervioso Central

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Nº pacientes	Ref.
Histología	83%	100%	100%	90%	30	1
	53%	87%	80%	70%	15	2
Líquido cefalorraquídeo	100%	40%	37%	100%	27	1
Angiografía	78%	14%	37%	50%	23	1
	80%	26%	22%	83%	24	2
RNM Global	83%	19%	43%	60%	28	1
	100%	36%	33%	100%	29	2
Señal hiperintensa	58%	81%	70%	72%	28	1
Alt. sustancia blanca	33%	75%	50%	60%	28	1

VPP: valor predictivo positivo.

VPN: valor predictivo negativo.

RNM: Resonancia nuclear magnética.

Referencia 1: Journal of Neuropathology and Experimental Neurology 1998; 57(1):30-38.

Referencia 2: The Journal of Rheumatology 1995; 22:662-7.

ANGIOPATIA BENIGNA DEL SNC

La utilización de la angiografía como método diagnóstico de la ABSNC ha permitido identificar un grupo de pacientes con alteraciones vasculares, pero sin diagnóstico histológico, que no necesariamente corresponden a vasculitis. El número de estos pacientes ha ido en aumento por el uso más frecuente de la angiografía. Las alteraciones angiográficas de vasculitis, aun las de aspecto clásico, son difíciles de diferenciar de los cambios vasculares secundarios a vasoespasmo, infección o enfermedad degenerativa.

Este grupo de APSNC con evolución más benigna parece constituir una entidad clínica distinta y se le denominó con el término de angiopatía benigna del sistema nervioso central (ABSNC). Sin embargo, no todos los casos tienen una evolución realmente benigna.

Es más común en mujeres jóvenes y clínicamente tienen un comienzo agudo (horas o días), con cefalea severa o debutan con un evento neurológico focal. En este grupo, el LCR es normal o casi normal y la angiografía es de alta probabilidad. Suelen tener una evolución monofásica y más benigna que la AGSNC clásica.

Dado que su definición es clínico-angiográfica, deben considerarse en el diagnóstico diferencial la exposición a drogas simpaticomiméticas y anorexígenos (15), el feocromocitoma, la migraña, la cefalea del ejercicio y la vasculopatía posparto. Su similitud con estos cuadros hace plantear que exista un mecanismo de vasoconstricción reversible.

OTRAS FORMAS DE APSNC

La AGSNC y la ABSNC corresponden al 50% del grupo. Los otros subtipos han recibido una denominación descriptiva según las características clínicas de cada uno (Tabla 1). La presentación clínica hace plantear diagnósticos distintos de vasculitis inicialmente, el estudio radiológico no muestra características específicas y la biopsia es especialmente necesaria para el diagnóstico. La histología es frecuentemente una vasculitis granulomatosa, incluso en aquellos casos en que se encuentra amiloide o el virus varicela zóster. Pese a la demostración de vasculitis, es necesario estar atento a la existencia de neoplasia concomitante si la presentación fue como lesión de masa (linfoma Hodgkin y No-Hodgkin) o vasculitis asociada a hemorragia cerebral.

TRATAMIENTO

Un requisito fundamental para el manejo de esta enfermedad es procurar un diagnóstico lo más certero posible. Es necesario efectuar esfuerzos para descartar patologías de diagnóstico diferencial, particularmente infecciones, aun con un angiograma de alta probabilidad o con hallazgo de angiítis en la biopsia de SNC. En este sentido, es necesario considerar que estadísticamente es más probable que otra etiología distinta a la vasculitis explique el cuadro neurológico. En un estudio de 30 pacientes referidos para evaluación de APSNC que finalmente requirieron angiografía o biopsia o ambas, se confirmó el diagnóstico en sólo 7 pacientes y se encontraron otras patologías en 23 pacientes (10).

El examen del LCR es imprescindible y debe ser analizado con las técnicas adecuadas. Frente a una fórmula de meningitis crónica deben estudiarse neoplasia, infección y otras enfermedades inflamatorias. La biopsia debe plantearse si el diagnóstico está en duda, y su objetivo incluye descartar otras enfermedades además de confirmar el diagnóstico de vasculitis. Frente a una presentación clínica con déficit focal (AVE y TIA) y con un estudio de LCR que no demuestra una fórmula de meningitis crónica, debe considerarse la posibilidad de un trastorno de hipercoagulabilidad.

Respecto del tratamiento, no existen estudios randomizado-controlados en APSNC. Existe un consenso en la literatura en utilizar un esquema de tratamiento agresivo con combinación de esteroides y ciclofosfamida. La duración debe ser de 6 a 12 meses, siguiendo un esquema similar al utilizado en otras vasculitis, como la Granulomatosis de Wegener.

El tratamiento sugerido para la forma ABSNC incluye el uso de prednisona 60-80 mg, con reducción de la dosis cada dos a cuatro semanas por dos a tres meses, y el uso de bloqueadores de los canales de calcio por al menos seis a doce meses. Estos pacientes deben evitar el uso de drogas vasoconstrictoras, como simpaticomiméticos, nicotina y cafeína. Este esquema de tratamiento está basado en los reportes que muestran la utilidad de los corticoides en dosis altas en la vasoconstricción asociada a la Hemorragia Subaracnoidea.

SEGUIMIENTO

La evaluación de la actividad de la enfermedad a lo largo del tratamiento es difícil por la falta de parámetros clínicos o de laboratorio validados para el seguimiento. Un elemento a ser considerado puede ser la disminución de la hiperintensidad de señal leptomeníngea en una RNM de control o la resolución de los cambios inflamatorios en el LCR. Los déficit neurológicos no son útiles, pues más bien reflejan daño permanente que actividad de la enfermedad. Los cambios angiográficos en pacientes con la variante ABSNC pueden mejorar o regresar en ocho a doce semanas postratamiento.

PRONOSTICO

Un metaanálisis de APSNC mostró un pronóstico más favorable de lo previamente esperado, siendo la mortalidad a dos años de 4,4% en los casos demostrados por biopsia (30% habían recibido tratamiento esteroideal) y de 3,6% en los casos demostrados por angiografía (49% habían recibido esteroides) (1).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Calabrese LH, GF Duna, JT Lie. Vasculitis in the central nervous system. *Arthritis Rheum* 1997; 40(7):1189-201.
2. Cravioto M FI. Non-infectious granulomatous angiitis with a predilection for the central nervous system. *Neurology* 1959; 9:599-609.
3. Cupps TR, PM Moore, AS Fauci. Isolated angiitis of the central nervous system. Prospective diagnostic and therapeutic experience. *Am J Med* 1983; 74(1):97-105.
4. Calabrese LH y JA Mallek. Primary angiitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67(1):20-39.

5. Calabrese L. Primary angiitis of the central nervous system: the penumbra of vasculitis. *J Rheumatol* 2001; 28(3):465-6.
 6. Moore PM. Neurological manifestation of vasculitis: update on immunopathogenic mechanisms and clinical features. *Ann Neurol* 1995; 37 (Suppl 1):S131-41.
 7. Brown KA. Factors modifying the migration of lymphocytes across the blood-brain barrier. *Int Immunopharmacol* 2001; 1(12):2043-62.
 8. Male D et al. Lymphocyte migration into brain modelled in vitro: control by lymphocyte activation, cytokines, and antigen. *Cell Immunol* 1990; 127(1):1-11.
 9. Younger DS, LH Calabrese, AP Hays. Granulomatous angiitis of the nervous system. *Neurol Clin* 1997; 15(4):821-34.
 10. Duna GF y LH Calabrese. Limitations of invasive modalities in the diagnosis of primary angiitis of the central nervous system. *J Rheumatol* 1995; 22(4):662-7.
 11. Chu CT et al. Diagnosis of intracranial vasculitis : a multi-disciplinary approach. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57(1):30-8.
 12. Calabrese L y Duna G. Vasculitis of the Central Nervous System. En: *Inflammatory Diseases of Blood Vessels*. G. Hoffman, Weyand C (Editor). 2002, Marcel Dekker, Inc.: New York, pp. 511-527.
 13. Cheng TM et al. Chronic meningitis : the role of meningeal or cortical biopsy. *Neurosurgery* 1994; 34(4):590-5; discussion 596.
 14. Alhalabi M y PM Moore. Serial angiography in isolated angiitis of the central nervous system. *Neurology* 1994; 44(7):1221-6.
 15. Tapia J. Cerebral hemorrhage associated with the use of phenylpropanolamine. Clinical cases. *Rev Med Chil* 1996; 124(12):1499-503.
-