

# Vasculitis del Nervio Periférico: Revisión Clínico-Patológica de 13 Casos

Sebastián Andrés Muñoz,<sup>1</sup> Ignacio Javier Gandino,<sup>2</sup> Silvina Figurelli,<sup>3</sup> Miguel Ángel Pagano<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Médico de Planta del Servicio de Clínica Médica "División A", <sup>2</sup>Médico Residente del Servicio de Clínica Médica "División A", <sup>3</sup>Médica de Planta del Servicio de Anatomía Patológica, <sup>4</sup>Jefe del Servicio de Neurología, Hospital General de Agudos Juan A. Fernández, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

## Resumen

**Objetivo:** Realizar una revisión de las biopsias de nervio y músculo de pacientes con sospecha clínica de neuropatía vasculítica y correlacionarlas con los datos clínicos, de laboratorio y electrofisiológicos. **Materiales y métodos:** Fueron revisadas retrospectivamente las historias clínicas de pacientes sometidos a biopsia de nervio/músculo debido a sospecha clínica de neuropatía vasculítica en el Hospital General de Agudos Juan A. Fernández de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires entre los años 1999 y 2011. **Resultados:** Se incluyeron 13 pacientes, 8 (61,54%) de sexo femenino y 5 (38,46%) de sexo masculino; la edad media fue de  $58,85 \pm 15,02$  años. Dos tercios de los casos presentaron mononeuropatía múltiple al diagnóstico y en 9 de 12 casos el patrón electromiográfico fue axonal. La anatomía patológica del nervio mostró vasculitis definida en 6 casos (46,15%) y probable sólo en uno (7,69%), mientras que la biopsia de músculo evidenció vasculitis en el 90% de los casos ( $p = 0,077$ ). En el subgrupo de pacientes con diagnóstico definitivo de vasculitis sistémica primaria, el 100% de las biopsias de músculo y el 62,5% de las biopsias de nervio resultaron positivas para neuropatía vasculítica (NPV). **Conclusiones:** La biopsia de nervio es el único procedimiento aceptado actualmente para el diagnóstico definitivo de neuropatía vasculítica. La biopsia combinada de nervio y músculo mostró una clara tendencia, aunque no significativa, hacia una mayor utilidad diagnóstica de neuropatía vasculítica que la biopsia de nervio aislada. Consideramos que el estudio de un mayor número de casos contribuirá a aclarar esta duda.

**Palabras clave:** Vasculitis, vasculitis sistémicas, mononeuropatías, mononeuritis múltiple.

## Peripheral Nerve Vasculitis: Clinicopathological Review of 13 Cases

### Summary

**Objective:** To review the nerve and muscle biopsies from patients with clinical suspicion of vasculitic neuropathy and their correlation with clinical, laboratory and electrophysiologic studies. **Materials and methods:** We retrospectively reviewed the medical records of patients undergoing nerve/muscle biopsy due to clinical suspicion of vasculitic neuropathy at the Juan A. Fernandez General Hospital in the city of Buenos Aires between 1999 and 2011. **Results:** Thirteen patients, 8 (61.54%) female and 5 (38.46%) male, mean age  $58.85 \pm 15.02$  years, were included. Two thirds of the patients had multiple mononeuropathy at diagnosis, and 9 of 12 cases had axonal pattern in the electromyogram. The histopathology of the nerve showed definite vasculitis in 6 cases (46.15%) and probable vasculitis in only one (7.69%), whereas muscle biopsy showed vasculitis in 90% of cases ( $p = 0.077$ ). In the subgroup of patients with definite diagnosis of primary systemic vasculitis, 100% of muscle biopsies and 62.5% of nerve biopsies were diagnostic of vasculitis neuropathy. **Conclusion:** Nerve biopsy is the only currently accepted procedure for definitive diagnosis of vasculitic neuropathy. The combined nerve and muscle biopsy showed a clear trend, but not statistically significant toward increased the diagnostic yield of vasculitis neuropathy that isolated nerve biopsy. A large number of cases will clarify this issue.

**Key words:** Vasculitis, systemic vasculitis, mononeuropathies, mononeuritis multiplex.

## INTRODUCCIÓN

El término vasculitis comprende un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por producir

Correspondencia: Dr. Sebastián Andrés Muñoz, Servicio de Clínica Médica División "A", Hospital General de Agudos Juan A. Fernández, Cerviño 3356 (CP: 1425), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.  
E-mail: sebastianamunoz@gmail.com

inflamación y destrucción de la pared de los vasos sanguíneos, con el consiguiente daño isquémico de los diferentes tejidos y órganos.<sup>(1)</sup>

Las vasculitis pueden clasificarse como secundarias o primarias, según se presenten o no en compañía de otro proceso patológico subyacente (ejemplo: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico) o respondan a una etiología en particular (ejemplo: fármacos, infecciones o neoplasias); a su vez, las vasculitis primarias se clasifican de acuerdo al tamaño del vaso que afectan predominantemente, al mecanismo patogénico y al perfil de autoanticuerpos.<sup>(1, 2)</sup> Más recientemente se ha introducido el concepto de vasculitis limitada a un órgano, en donde el daño sólo es producido en una determinada estructura con poca o nula repercusión sistémica.<sup>(3)</sup>

El compromiso del sistema nervioso periférico debido a una vasculitis necrotizante es denominado neuropatía vasculítica, y es el resultado del daño isquémico por la oclusión de las vasas nervorum, consecuencia del proceso inflamatorio de la pared de los mismos. Las fibras gruesas sensitivas y motoras son las típicamente afectadas, por ser las más propensas al daño isquémico. El compromiso es primariamente axonal y menos frecuentemente, desmielinizante.

La neuropatía vasculítica (NPV) puede ser una manifestación clínica más en el contexto de una enfermedad multisistémica o un proceso independiente y limitado al nervio periférico, denominado neuropatía vasculítica no sistémica o limitada al nervio.<sup>(4, 5)</sup>

A pesar de que la neuropatía vasculítica es relativamente rara, su reconocimiento es importante debido a la morbilidad que conlleva, y al hecho de tratarse de una complicación potencialmente tratable.

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión detallada de las biopsias de nervio y músculo en pacientes con sospecha clínica de vasculitis, y su correlación con los datos clínicos, de laboratorio y electrofisiológicos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Fueron revisadas retrospectivamente todas las historias clínicas de pacientes con sospecha clínica de neuropatía vasculítica a los cuales se les realizó biopsia de nervio/músculo en el Hospital General de Agudos Juan A. Fernández de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires entre los años 1999 y 2011. Los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus no fueron excluidos del análisis.

El curso clínico neurológico fue determinado según el tiempo de evolución en agudo (< a 4 semanas), subagudo (4-8 semanas) y crónico (> a 8 semanas), y la forma de

presentación clínica, en mononeuritis múltiple, polineuropatía simétrica o asimétrica y neuropatía sensitiva o predominantemente sensitiva.

Los estudios electromiográficos fueron realizados según técnicas estandarizadas, y clasificados como predominantemente axonal, desmielinizante o mixto según criterios establecidos.<sup>(6, 7)</sup>

**Protocolo de biopsia nervio/músculo:** Se realizaron biopsias que incluyeron nervio sural y músculo peroneo lateral corto.

**Metodología de procesamiento y estudio anatómico-patológico de las muestras:** En todos los casos se realizaron cortes finos en parafina y coloración de Hematoxilina Eosina, PAS, Tricómico de Masson, Luxol Fast Blue, Rojo Congo y/o Tioflavina para demostración de amiloide. Se utilizó coloración con Giemsa para detección de eosinófilos. Para tipificar el infiltrado linfocitario y resaltar histiocitos se utilizaron técnicas de inmunohistoquímica.

**Clasificación patológica de la biopsia de nervio y músculo:** Utilizando los criterios propuestos por Collins *et al.*<sup>(8)</sup> clasificamos las biopsias como positivas, negativas o probable vasculitis.

**Vasculitis definitiva:** Infiltración transmural de células inflamatorias en por lo menos un vaso sanguíneo junto a la presencia de signos de injuria vascular, como necrosis fibrinoide, disrupción endotelial, fragmentación de la lámina elástica interna, del lumen o hemorragia dentro de la pared del vaso.

**Vasculitis probable:** Infiltrado celular inflamatorio perivascular y al menos uno de los siguientes hallazgos: esclerosis y engrosamiento vascular, estrechamiento u obliteración del lumen, trombosis con o sin recanalización, proliferación capilar epineural y hemosiderina periadventicial.

**Diagnóstico clínico de neuropatía vasculítica:** Definimos como caso clínicamente probable de neuropatía vasculítica, aquellos pacientes con biopsia de nervio/músculo sin evidencia de vasculitis, pero que presentaran hallazgos típicos de NPV, como compromiso sensitivo o sensitivo/motor, patrón asimétrico/multifocal, predominancia clínica en miembros inferiores, distal, dolorosa, de curso agudo y con compromiso axonal en estudios de electromiografía.<sup>(9)</sup>

Los pacientes con neuropatía vasculítica fueron clasificados como vasculitis sistémica o vasculitis limitada al nervio según criterios clasificatorios establecidos.<sup>(1, 2, 4, 5, 9)</sup>

**Análisis estadístico:** Las variables cualitativas se presentan como n y porcentaje asociado a su intervalo de confianza 95% y las cuantitativas como media y desvío estándar. Para el análisis de dos muestras independientes se utilizó el test exacto de Fisher (p significativa < 0,05).

## RESULTADOS

Se incluyó un total de 13 casos, 8 (61,54%; IC 95%: 31,58-86,14) de sexo femenino y 5 (38,46%; IC 95%: 13,86-68,42) de sexo masculino. La edad media al diagnóstico fue de  $58,85 \pm 15,02$  años (Tabla 1).

La presentación clínica neurológica fue en 9 (69,23%; IC 95%: 38,57-90,91) casos de mononeuropatía múltiple, 3 (23,08%; IC 95%: 5,04-53,81) de polineuropatía simétrica y 1 (7,69%; IC 95%: 0,19-36,03) de polineuropatía asimétrica; ningún caso se presentó como neuropatía sensitiva pura.

El tiempo de evolución de la neuropatía al momento de la biopsia de nervio/músculo fue considerado como agudo en 5 casos (38,46%; IC 95%: 13,86-68,42), subagudo en 3 casos (23,08%; IC 95%: 5,04-53,81) y crónico en 5 casos (38,46%; IC 95%: 13,86-68,42).

El estudio electromiográfico realizado en 12 de 13 casos mostró un patrón axonal en 9 (75%; IC 95%: 42,81-94,51), mixto en 2 (16,67%; IC 95%: 2,09-48,41) y desmielinizante en 1 (8,33%; IC 95%: 0,21-38,48) caso.

Cuatro pacientes fueron ANCA-p positivo, siendo finalmente el diagnóstico en 3 casos de Poliarteritis Microscópica y en 1 de Síndrome de Churg-Strauss. Tres pacientes presentaron anticuerpos anti-nucleares (ANA Hep2) positivo, 2 diagnosticados de Esclerodermia y el tercero una superposición entre Espondilitis Anquilosante y Vasculitis limitada al nervio. Este último tenía antígenos nucleares extraíbles (ENA's) negativos. Un paciente con diagnóstico de Panarteritis Nodosa tenía serología positiva para Hepatitis B y Factor Reumatoide.

Los 13 pacientes fueron sometidos a biopsia de nervio, mientras que en 10 de ellos se incluyó en el mismo acto quirúrgico la biopsia de músculo. La anatomía patológica del nervio reveló vasculitis definida en 6 casos (46,15%; IC 95%: 19,22-74,87), vasculitis probable en 1 (7,69%; IC95: 0,19-36,03) caso y en 6 (46,15%; IC: 19,22-74,87) fue negativa (Figuras 1 y 2). La anatomía patológica del músculo evidenció vasculitis definida en 9 (90%; IC 95%: 55,50-99,75) casos (Figuras 3 y 4).

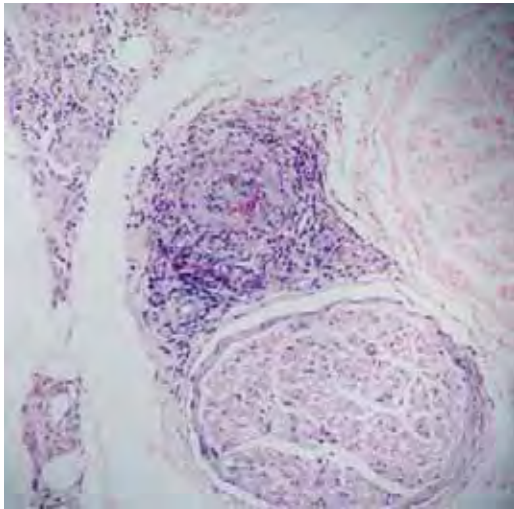
Cuando se examinaron aquellos casos (10/13) a los que se les realizaron ambas biopsias (nervio/músculo), el diagnóstico histopatológico de vasculitis se obtuvo en 9 (90%; IC 95%: 55,50-99,75) casos. Sin embargo, este aumento del rédito diagnóstico de la biopsia combinada no mostró ser estadísticamente significativo ( $p = 0,077$ ) cuando se la comparó con la biopsia de nervio.

Cuando analizamos el subgrupo de pacientes con diagnóstico definitivo de vasculitis sistémica primaria ( $n = 8$ ), 7 pacientes presentaron clínica de mononeuritis múltiple (87,5%; IC 95%: 47,35-99,68) y el restante, un cuadro de polineuropatía sensitivo/motora asimétrica (PNPA s/m asimétrica). Seis pacientes tuvieron una evolución clínica aguda-subaguda antes del diagnóstico y todos, salvo el caso de la PNPA s/m, presentaron un patrón axonal en el EMG. Es interesante remarcar que el 100% de las biopsias de músculo fueron diagnósticas de vasculitis, mientras que 5 (62,5%; IC 95%: 24,49-91,84) de las biopsias de nervio resultaron positivas.

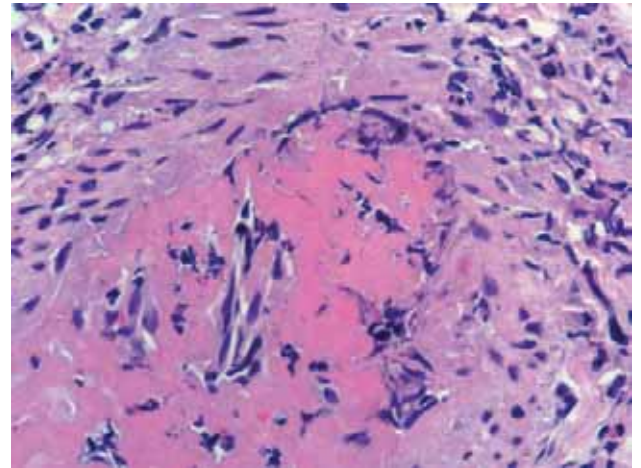
**TABLA 1.**  
**CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS 13 CASOS DE NEUROPATÍA VASCLÍTICA**

ID	E/S	CN	TE	EMG	Nervio	Músculo	Diagnóstico
1	62/F	MM	Aguda	Axonal	Vasculitis	Vasculitis	SCS
2	61/F	MM	Subaguda	Axonal	Vasculitis	NR	Esclerodermia
3	68/M	MM	Aguda	Axonal	No	Vasculitis	PAM
4	53/F	PNPS s/m	Crónica	ND	No	NR	IRC
5	55/F	MM	Crónica	Axonal	No	Vasculitis	PAM
6	64/M	PNPA s/m	Crónica	Desmielinizante	Vasculitis	Vasculitis	PAM
7	75/F	MM	Aguda	Axonal	Vasculitis	Vasculitis	PAM
8	57/F	MM	Subaguda	Axonal	Vasculitis	Vasculitis	PAM
9	23/M	PNPS s/m	Aguda	Mixto	No	Vasculitis	VASNP
10	70/M	MM	Subaguda	Axonal	Vasculitis	Vasculitis	PAN
11	40/F	MM	Crónica	Mixto	Probable	NR	Esclerodermia
12	85/M	PNPS s/m	Crónica	Axonal	No	No	DC
13	52/M	MM	Aguda	Axonal	No	Vasculitis	SCS

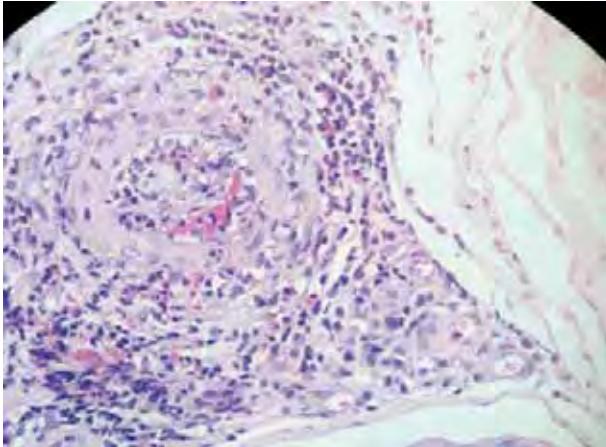
ID: identificación; E/S: edad/sexo; CN: clínica neurológica; TE: tiempo de evolución; EMG: electromiograma; MM: mononeuropatía múltiple; PNPS s/m: polineuropatía simétrica sensitivo-motora; PNPA s/m: polineuropatía asimétrica sensitivo-motora; ND: no disponible; NR: no realizada; SCS: Síndrome de Churg-Strauss; PAM: Poliarteritis Microscópica; IRC: Insuficiencia renal crónica; VASNP: Vasculitis aislada sistema nervioso periférico; PAN: Panarteritis Nodosa; DC: desconocido.



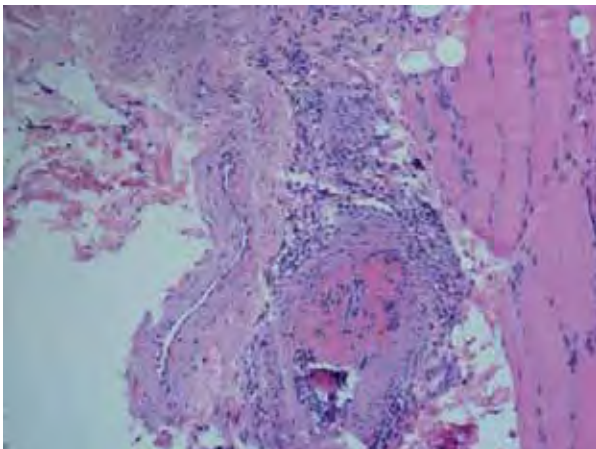
**Figura 1.** Técnica H&E. Se observa corte de nervio con evidencia de vasculitis en vaso del perineuro (100 x).



**Figura 4.** Técnica H&E. A mayor aumento se observan en vaso del perineuro necrosis fibrinoide y leucocitoclasia (400 x).



**Figura 2.** Técnica H&E. A mayor aumento se observa infiltrado inflamatorio en vaso del perineuro con leucocitoclasia y abundantes eosinófilos (400 x).



**Figura 3.** Técnica H&E. Se observa corte de músculo con evidencia de vasculitis en vaso de perimysio (100 x).

## DISCUSIÓN

En nuestro trabajo hemos revisado retrospectivamente los datos clínicos, de laboratorio y la anatomía patológica del nervio/músculo de 13 pacientes con sospecha clínica de NPV.

Teniendo en cuenta los diferentes aspectos, observamos que la mayoría de los pacientes se presentaron con clínica neurológica de mononeuropatía múltiple, con un patrón EMG predominantemente axonal y con un tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta la consulta variable (61,55% de evolución aguda-subaguda). Estos datos concuerdan con la clásica descripción de NPV. Sin embargo, otras formas de presentación clínica no excluyeron el diagnóstico de NPV, dado que el considerado patrón clásico: mononeuropatía múltiple, compromiso axonal y evolución aguda sólo se observa en el 10%-15% de los casos.<sup>(10)</sup>

Sólo en dos casos, que tenían diagnóstico previo de Esclerodermia Sistémica limitada (CREST) y que evolucionaron posteriormente con compromiso neuropático, el resto de nuestros casos presentaron como manifestación clínica predominante o exclusiva la afección neurológica periférica. Este hecho justificó la realización de la biopsia del nervio/músculo en el proceso diagnóstico. Los diagnósticos finalmente fueron Poliangeítis Microscópica en 5 casos, Síndrome Churg-Strauss en 2 casos y Poliarteritis Nodosa y Vasculitis aislada del sistema nervioso periférico en 1 caso cada uno. Los restantes correspondieron a neuropatía urémica, y hubo un caso sin diagnóstico definitivo.

Nuestro protocolo quirúrgico incluyó, ante la sospecha de NPV, la realización de la biopsia del nervio sural y del

músculo peroneo lateral corto. A diferencia del nuestro, muchos otros centros eligen para biopsiar el nervio peroneo dos motivos: primero porque suele ser el nervio más comúnmente afectado por vasculitis y segundo porque es sencillo para el cirujano obtener una muestra con la misma incisión del músculo peroneo brevis.<sup>(8)</sup> Probablemente el examen clínico y el estudio electrofisiológico sean útiles para identificar y seleccionar el nervio/músculo más adecuado para biopsiar.

La biopsia aislada del nervio, en nuestra serie, confirmó vasculitis en el 46,15% de los casos, y si consideramos la instancia de vasculitis probable el rendimiento diagnóstico de la misma se incrementó al 53,84%. Este dato es similar a lo reportado en otras series, cuyas frecuencias oscilan entre el 50% y el 75%.<sup>(11-15)</sup> La biopsia de músculo pareció en nuestra serie tener un mejor rédito que la biopsia de nervio para el diagnóstico de NPV, confirmando en 4 casos vasculitis que tenían biopsia de nervio negativa. Sin embargo, cuando exploramos el rédito diagnóstico que agregaba la biopsia combinada de nervio/músculo a la de nervio solo, aunque la tendencia fue a favor de la primera, no logró ser estadísticamente significativa; un mayor número de casos probablemente sea necesario para confirmar o desechar esta tendencia a favor de la biopsia combinada.

La bibliografía al respecto es contradictoria: Said *et al.*<sup>(16)</sup> encontraron que la biopsia de músculo era superior en cuanto al rendimiento diagnóstico que la del nervio; lo contrario fue publicado por Chia *et al.*<sup>(17)</sup> y Collins *et al.*,<sup>(8)</sup> quienes encontraron en la biopsia de nervio un mejor rédito diagnóstico que en el músculo. Recientemente Vrancken *et al.*<sup>(18)</sup> realizaron un metaanálisis con el objetivo de evaluar el valor que la biopsia del músculo agregaba a la biopsia de nervio en cuanto al rendimiento diagnóstico de la NPV. Encontraron que el rendimiento adicional aportado por la biopsia de músculo era modesto, sólo del 5% (IC 95%: 1,1-9,2%;  $p = 0,013$ ) en pacientes con sospecha clínica de NPV y del 15% (IC 95%: 2,1-28%;  $p = 0,023$ ) en aquellos con diagnóstico definitivo de NPV. Más allá de las contradicciones, nuestra postura es la de realizar ambas biopsias en el mismo acto quirúrgico, lo que conlleva una escasa morbilidad y un aumento de las probabilidades diagnósticas.

## CONCLUSIONES

La biopsia de nervio es el único procedimiento aceptado actualmente para el diagnóstico definitivo de NPV.

La adecuada selección de los pacientes con sospecha clínica de NPV mediante la evaluación clínica y el estudio electrofisiológico probablemente contribuya a una mejor elección de aquellos pacientes a biopsiar.

En nuestra experiencia, la biopsia combinada de nervio y músculo mostró una clara tendencia, aunque no significativa, hacia un mayor rédito diagnóstico de NPV que la biopsia de nervio aislada. Consideramos que el estudio de un mayor número de casos contribuirá a aclarar esta cuestión.

Los autores declaran no poseer conflicto de intereses al momento de la redacción de este trabajo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Jennette JC, Falk AJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37:187-192.
- Saleh A, Stone JH. Classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19:209-221.
- Hernandez-Rodríguez J, Molloy ES, Hoffman GS. Single-organ vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20:40-46.
- Dyck PJ, Benstead TJ, Conn DL, et al. Nonsystemic vasculitis neuropathy. *Brain* 1987; 110:843-854.
- Collins MP, Periquet MI. Non-systemic vasculitis neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2004; 17:587-598.
- Comblath DR, Asbury AK, Albers JW, et al. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1991; 41:617-618.
- Barohn RJ, Kissel JT, Warmolts JR, Mendel JR. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: clinical characteristic, course, and recommendations for diagnostic criteria. *Arch Neurol* 1989; 46:878-884.
- Collins MP, Mendel JR, Periquet MI, et al. Superficial perineal nerve/peroneus brevis muscle biopsy in vasculitis neuropathy. *Neurology* 2000; 55:636-643.
- Collins MP, Dyck PJB, Gronseth GS, et al. Peripheral Nerve Society Guideline on the classification, diagnosis, investigation, and immunosuppressive therapy of non-systemic vasculitic neuropathy: executive summary. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15:176-184.
- Kissel JT, Collins MP, Mendel JR. Vasculitis neuropathy. In: Mendel JR, Kissel JT and Comblath DR, (Eds.). *Diagnosis and management of peripheral nerve disorders*. New York, NY: Oxford University Press; 2001:201-232.
- Hellman DB, Laing TJ, Petri M, Whiting-O'Keefe Q, Parry GJ. Mononeuritis Multiplex: the yield of evaluations for occult rheumatic disease. *Medicine* 1988; 67: 145-153.
- Rappaport WD, Valenti J, Hunder GC, et al. Clinical utilization and complications of sural nerve biopsy. *Am J Surg* 1993; 166:252-256.
- Said G. Vasculitic Neuropathy. *Baillieres Clinical Neurology* 1995; 4:489-503.
- Claussen GC, Thomas TD, Adams D, Plante V, Oh SJ. Diagnostic value of nerve and muscle biopsy in suspected vasculitic cases. *J Clinical Neuro-muscular Disease* 2000; 1:117-123.
- Kararizou E, Davaki P, Karandreas N, Davou R, Vassilopoulos D. Nonsystemic vasculitic neuropathy: a clinicopathological study of 22 cases. *J Rheumatol* 2005; 32: 853-858.
- Said G, Lacroix-Claudo C, Fujimura H, Blas C, Faux N. The peripheral neuropathy of necrotizing arteritis: a clinicopathological study. *Ann Neurol* 1988; 23:461-465.
- Chia L, Fernandez A, Lacroix C, Adams D, Planté V, Said G. Contribution of nerve biopsy findings to the diagnosis of disabling neuropathy in the elderly. A retrospective review of 100 consecutive patients. *Brain* 1996; 119:1091-1098.
- Vrancken AFJE, Gathier CS, Cats EA, Notermans NC, Collins MP. The additional yield of combined nerve/muscle biopsy in vasculitic neuropathy. *European J Neurology* 2011; 18:49-58.