

# Tetraparesia como Única Manifestación Clínica en una Paciente con Vasculitis ANCA +

CARLOS SALINAS,<sup>1</sup> CAROLINA DIAMANTE,<sup>2</sup> ALEJANDRA SALAS,<sup>2</sup> ALEJANDRO BADILLA<sup>3</sup>

## Tetraparesis as the only clinical manifestation in a patient with ANCA + Vasculitis

### Summary

*The involvement of the Peripheral Nervous System (PNS) occurs in a small proportion of patients with vasculitis. In our case report, the patient appears with a sensory-motor polyneuropathy, manifestation of a systemic vasculitis, which involved only the vasa nervorum.*

**Keywords:** Vasculitis ANCA, polyneuropathy, tetraparesis.

### Resumen

*El compromiso del Sistema Nervioso Periférico (SNP) ocurre en una pequeña proporción de pacientes afectados por vasculitis. En nuestro caso clínico, la paciente en cuestión debuta con una polineuropatía sensitivo-motora, manifestación de una vasculitis sistémica que comprometía sólo la vasa nervorum.*

**Palabras clave:** Vasculitis ANCA, polineuropatía, tetraparesia.

## INTRODUCCIÓN

Las vasculitis ANCA (+) corresponden a un grupo de enfermedades sistémicas de vaso pequeño, específicamente asociadas con la Granulomatosis con poliangiitis - Wegener (GPA), Granulomatosis eosinofílica con poliangiitis-Síndrome de Churg-Strauss (GPA) y Poliangiitis microscópica (PAM).<sup>(1)</sup>

Las vasculitis sistémicas pueden afectar distintos órganos y sistemas, incluyendo al sistema nervioso periférico (Neuropatías Vasculíticas Sistémicas: NVS), aunque en una minoría de pacientes éste podría afectarse de forma aislada (neuropatía vasculítica no sistémica: NVNS).<sup>(1,2)</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 70 años, sin antecedentes mórbidos ni quirúrgicos de importancia. Sin consumo de fármacos y sin alergias. Tabaquismo suspendido

hace 40 años, sin historia de consumo de alcohol ni de drogas. Como antecedente familiar: madre fallecida por cáncer gástrico.

Sin historia ginecoobstétrica, no usuaria de terapia hormonal de reemplazo, último PAP hace aproximadamente 10 años y mamografía normal. Activa sexualmente. Actualmente jubilada, trabajó como asesora de hogar. Refiere cuadro de aproximadamente tres semanas de evolución de parestesias en extremidades inferiores, con progresión a extremidades superiores, asociado a debilidad muscular progresiva de las cuatro extremidades de predominio distal, con alteración de la marcha, sin trastornos esfinterianos ni disnea. Nunca febril. Sin compromiso de conciencia.

Por progresión del cuadro, con imposibilidad de deambular y dolor en sus extremidades, decide consultar al Servicio de Urgencia.

<sup>1</sup> Médico, Servicio de Medicina, Hospital Luis Tisné Brousse-Universidad de los Andes, <sup>2</sup> Alumnas de 4º año de Medicina, Universidad de los Andes, <sup>3</sup> Médico Reumatólogo, Universidad de los Andes

Al interrogatorio dirigido refiere baja de peso de aproximadamente 6 kg en los últimos tres meses. No refiere fiebre, artralgias, síntomas respiratorios, urinarios ni digestivos.

Al ingreso, se constata al examen físico tetraparesia flácida.

Se realiza una punción lumbar, la cual resulta con Gram y cultivo negativos, citológico y citoquímico normales. TAC cerebral sin contraste previo normal. En el laboratorio, destacan PCR de 33 (VN < 1) y hemograma con leucocitosis de alrededor de 20 mil VHS 89. Pruebas hepáticas normales. Orina completa y urocultivos negativos. Hemocultivos negativos. Radiografía de tórax sin alteraciones. Perfil bioquímico normal, enzimas musculares normales, función renal normal, LDH levemente aumentada.

Se maneja dolor y se traslada a UPC para monitorización, donde ingresa hipertensa, asintomática, ventilando espontáneamente sin apremio, saturando 100% con FiO<sub>2</sub> 0,28, deshidratada, rosada, bien perfundida.

Al examen neurológico destaca vigil, conectada, tranquila, orientada temporoespacialmente, obedeciendo órdenes, pupilas isocóricas y reactivas, reflejos corneales presentes, cefaloparesia M4, disminución de la fuerza en sus cuatro extremidades, de predominio distal: EESS M4 proximal, M1 a distal, EEII M4 bilateral a proximal, M0 a distal; hipotónica, hiporrefléctica, plantares indiferentes, signos meníngeos negativos, marcha no evaluable.

Se ingresa con los diagnósticos de polineuropatía sensitivo-motora de instalación subaguda en estudio y deshidratación moderada concomitante.

### Se inicia estudio:

Pruebas tiroideas normales. ANCA (IFI) positivo patrón P. MPO 2.4 (positivo débil), PR-3 0.41 (negativo). ANA negativo. Anti-DNA negativo. ASMA negativo. AMA negativo. Ac Anticardiolipinas IgG, IgM 1.1/5.1 (negativos). Perfil ENA negativo. IgA 547, IgG 1810, IgM 361 (elevados), FR 384 (positivo). C3 101, C4 16.1 (normales).

VDRL reactivo 1:2, RPR reactivo, pero FTA-ABS: no reactivo. VIH no reactivo.

Evoluciona estable, sin necesidad de drogas vasoactivas ni asistencia ventilatoria. Buena respuesta a volemicización.

Desde el punto de vista neurológico no presenta

cambios, sin empeoramiento de síntomas de ingreso, tampoco mejoría clínica. Se logra manejo de dolor neuropático con fármacos antiepilépticos.

Se evalúa por los equipos de Neurología y Reumatología; se concuerda que se trata de una polineuropatía sensitivo-motora en el contexto de un cuadro inflamatorio sistémico de origen vasculítico ANCA positivo; con clínica y laboratorio sugerentes de PAM.

Se maneja con pulsos de metilprednisolona de 1 g e.v./ día por 3 veces, para luego continuar con prednisona 1 mg/kg/peso y ciclofosfamida oral. Se incorporan al tratamiento las profilaxis correspondientes.

A los cinco días de los pulsos, se encontraban parámetros inflamatorios en disminución; PCR 1.9, GB 13100, 80% segms, VHS 30.

Evoluciona con recuperación leve de la función motora en extremidad superior izquierda M4 proximal y M3 distal.

La electromiografía y la biopsia de nervio sural están en trámite, ya que el hospital no cuenta con estas prestaciones.

### DISCUSIÓN

Las vasculitis que más frecuentemente se asocian a neuropatía periférica son aquellas que involucran arteriolas y arterias de pequeño y mediano calibre.

De diferentes revisiones sobre vasculitis ANCA (+), se extrae que la neuropatía periférica está presente en un 15% en los pacientes con GPA, 80% en aquellos con GEPA y 70% en los pacientes con PAM, <sup>(3,4)</sup> presentándose a una edad media de 59 (± 15) años.<sup>(5)</sup> En cuanto a la distribución por sexo en pacientes con vasculitis con neuropatía, dos estudios comparativos no demuestran diferencias para GPA; sin embargo, sí evidencian un predominio femenino para GEPA, y masculino para PAM.<sup>(5,6)</sup>

El compromiso del SNP en las vasculitis se debe a la infiltración de la vasa nervorum epineural por células inflamatorias, lo que promueve la trombosis, oclusión y consecuente isquemia.<sup>(7,8)</sup>

Existen dos mecanismos bien establecidos que llevan al daño nervioso vasculítico: el depósito de complejos inmunes y la inmunidad mediada por células, este último sería central en las enfermedades mediadas por ANCA. Los dos mecanismos mencionados aumentan las citoquinas proinflamatorias, liberación de radicales libres y moléculas de adhesión celular, que terminan por

destruir las células endoteliales.<sup>(8,9,10)</sup> Sin embargo, estos procesos no logran explicar las diferentes frecuencias de neuropatía periférica en las distintas vasculitis sistémicas. Además, el rol patogénico de los ANCA en la neuropatía vasculítica es incierto debido a la casi completa ausencia de éstos en los pacientes con NVNS.<sup>(5)</sup>

El compromiso nervioso afecta tanto a nervios sensitivos como motores, y los nervios más largos son los primeros en afectarse. El cuadro es inicialmente asimétrico o multifocal, en parche, y predominantemente distal, especialmente en extremidades inferiores. También se puede acompañar de síntomas como dolor, parestesia, entumecimiento y debilidad.<sup>(8)</sup>

En relación a los déficits motores, la mononeuritis múltiple (MNM) es el patrón más específico para el diagnóstico de vasculitis, aunque la polineuropatía (PNP) simétrica y distal es más común en neuropatías vasculíticas de lo que se creía. En la fase inicial, el compromiso suele ser de MNM, y a medida que progresa, eventualmente pasa a ser de una PNP simétrica.<sup>(3)</sup> En cuanto a la neuropatía sensitiva, ésta se presenta como un déficit sensitivo, con distribución “en guante” o “en calcetín”.

La instalación de los síntomas puede ser aguda, subaguda o progresiva.<sup>(7)</sup> En los casos típicos el inicio es abrupto y el déficit, severo, aunque en algunos casos el curso es lentamente progresivo, especialmente en ancianos.<sup>(11)</sup>

Los aspectos clínicos de una neuropatía, tales como síntomas iniciales, progresión y distribución de déficits motores y sensitivos, son similares tanto en las NVS como en las NVNS, mientras que el compromiso funcional es más severo en el primer grupo.<sup>(12)</sup> Además, los parámetros de laboratorio que reflejan la severidad de la inflamación serían más anormales en pacientes con PAM que en NVNS, según un estudio comparativo entre estas dos patologías,<sup>(12)</sup> mientras que los hallazgos histopatológicos y electrofisiológicos indican neuropatía axonal en ambos grupos.<sup>(12)</sup>

Es posible extraer de la literatura que los pacientes con NVNS parecieran tener una tasa de recaída más alta, pero bajo riesgo de diseminación sistémica, alta incidencia de dolor crónico, relativamente mejor resolución, y menor mortalidad.<sup>(7)</sup>

El diagnóstico se hace a través de la historia y el examen físico, donde se debe indagar en el compromiso de los órganos comúnmente afectados por las vasculitis

sistémicas.<sup>(13)</sup> En cuanto a la NVS, se puede evidenciar debilidad motora, como caída de la mano, pérdida de los reflejos tendíneos y pérdida de la sensibilidad, entre otras manifestaciones.<sup>(13)</sup>

Dentro de las pruebas de laboratorio, los mejores predictores para una vasculitis sistémica, en un paciente con neuropatía, es la elevación de PCR y VHS, serología ANCA (+) y quizás FR.<sup>(7,8)</sup> Además se deben solicitar un hemograma completo, creatinina sérica, orina completa, serología para Hepatitis B y C, y serología para componentes C3 y C4 del complemento. Se puede completar el estudio con ANA, anti-DNA y crioglobulinas.<sup>(13)</sup>

Otro examen que se recomienda realizar es la punción lumbar. En el caso de la neuropatía vasculítica, los niveles de proteína y conteo celular usualmente son normales.<sup>(6)</sup>

Los estudios electrodiagnósticos son esenciales para aumentar la sospecha de neuropatía vasculítica, o para seleccionar un nervio a biopsiar.<sup>(7)</sup> Los resultados se caracterizan por un daño axonal que afecta a múltiples nervios individuales en un patrón asimétrico. Estos hallazgos predominan hacia distal, y más en las extremidades inferiores.<sup>(6,14)</sup> Los estudios de conducción nerviosa evidencian potenciales de acción con baja amplitud en nervios sensitivos y músculos, latencia normal o levemente prolongada hacia distal, y una velocidad de conducción nerviosa normal o levemente disminuida. El examen electromiográfico de los músculos afectados puede mostrar signos difusos de denervación con fibrilación y ondas positivas agudas.<sup>(6,13,14)</sup>

La biopsia constituye el *gold standard* para el diagnóstico de neuropatía vasculítica. Usualmente se practica en nervios y músculos, para aumentar la sensibilidad del ensayo, la cual, según diversos estudios, varía entre un 50%<sup>(8)</sup> y 60%.<sup>(7)</sup> El análisis de la biopsia evidencia inflamación dentro de la pared de los vasos y signos de daño vascular, como necrosis fibrinoide, disrupción o degeneración endotelial, fragmentación o pérdida de la lámina elástica interna, degeneración de músculo liso, depósitos de hemosiderina, hemorragia o trombosis aguda. Sin excepción, todos los estudios patológicos demuestran cambios de un proceso axonal primario, cuya distribución suele ser centrofascicular.<sup>(2,3,6,8)</sup>

El tratamiento de la neuropatía vasculítica debe ir enfocado en la vasculitis sistémica subyacente. En casos de neuropatía vasculítica leve, dosis altas de glucocorti-

coides serían suficientes, pero en la mayor parte de los casos se sugiere el uso combinado de glucocorticoides e inmunosupresores como ciclofosfamida. <sup>(13, 15)</sup>

Se requieren altas dosis de glucocorticoides: un régimen ampliamente usado comienza con prednisona (1 mg/kg/día hasta un máximo diario de 80 mg) por cuatro semanas, con evaluación de la respuesta clínica durante el curso de la terapia. <sup>(5, 13, 15, 16)</sup> En relación a los pulsos de glucocorticoides, se reservan para aquellos pacientes que presenten vasculitis sistémicas graves con riesgo vital. <sup>(5, 13, 15)</sup>

Existen otras opciones terapéuticas, como el Rituximab, Interferón Alpha, la inmunomodulación a través de inmunoglobulinas o la plasmaféresis. <sup>(7, 16)</sup>

## CONCLUSIÓN

Dentro del estudio de una polineuropatía sensitivo-motora es importante descartar causas autoinmunes. En especial, las vasculitis pueden comprometer la fibra nerviosa en el contexto de un cuadro sistémico, pero también en forma aislada y con distintos grados de repercusión funcional.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zazueta B, Flores F. Rutas y retos diagnósticos en vasculitis primarias. *Reumatol Clin* 2011; 7(S3):S1-S6.
2. Collins M, Periquet M. Non-systemic vasculitic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2004 (Oct); 17(5):587-98.
3. Pagnoux C, Guillevein L. Peripheral neuropathy in systemic vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 2005 (Jan);17(1):41-8.
4. Suppiah R, Hadden R, Batra R, Arden N, Collins M, Guillevein L, Jayne D, Luqmani R. Peripheral neuropathy in ANCA-associated vasculitis: outcomes from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology (Oxford)* 2011(Dec); 50(12):2214-22.
5. Collins M, Periquet M. Isolated vasculitis of the peripheral nervous system. *Clin Exp Rheumatol* 2008 (May-Jun); 26 (3 Suppl 49):S118-30.
6. Finsterer J. Systemic and non-systemic vasculitis affecting the peripheral nerves. *Acta Neurol Belg* 2009 (Jun); 109(2):100-13.
7. Koike H, Sobue G. Clinicopathological features of neuropathy in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin Exp Nephrol* 2013 (Oct); 17(5):683-5.
8. Zhang W, Zhou G, Shi Q, Zhang X, Zeng X, Zhang F. Clinical analysis of nervous system involvement in ANCA-associated systemic vasculitides. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27 (Suppl 52):S65-S69.
9. Wolf J, Schmitt V, Palm F, Grau A, Bergner R. Peripheral neuropathy as initial manifestation of primary systemic vasculitides. *J Neurol* 2013; 260:1061-1070.
10. Said G, Lacroix C. Primary and secondary vasculitic neuropathy. *J Neurol* 2005 (Jun); 252(6):633-41.
11. Steck A, Kinter J, Renaud S. Differential gene expression in nerve biopsies of inflammatory neuropathies. *J Peripher Nerv Syst* 2011 (Jun); 16 (Suppl 1):30-3.
12. Said G. Vasculitic Neuropathy. *ACNR* 2010; 10(4):10-12.
13. Allan SG, Towla HM, Smith CC, Downie AW, Clark JC. Painful brachial plexopathy: an unusual presentation of polyarteritis nodosa. *Postgrad Med J* 1982 (May); 58(679):311-3.
14. Sugiura M, Koike H, Iijima M, Mori K, Hattori N, Katsuni M, Tanaka F, Sobue G. Clinicopathologic features of nonsystemic vasculitic neuropathy and microscopic polyangiitis-associated neuropathy: A comparative study. *J Neurol Sci* 2006 (Feb 15); 241(1-2):31-7.
15. Matthew L, Talbot K, Love S, et al. Treatment of vasculitic peripheral neuropathy: a retrospective analysis of outcome. *QJM* 2007 (Jan); 100(1):41-51.
16. Lie JT. Histopathologic specificity of systemic vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995 (Nov); 21(4):883-909.