

1120



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

2
Zey.

VASCULITIS EN BIOPSIAS DE NERVIOS PERIFERICOS.
ANALISIS HISTOPATOLOGICO Y CORRELACION CLINICA

T E S I S

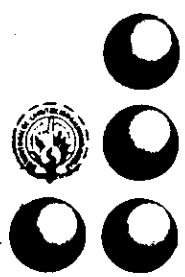
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN ANATOMIA PATOLOGICA

P R E S E N T A :

DR. ALEJANDRO AVILES SALAS

DIRECTOR DE TESIS:
DR. EDGARDO REYES GUTIERREZ

764706



INNSZ MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1998



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra. Virginia Pascual Ramos
Departamento de Inmunología y Reumatología
Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán

INDICE

INTRODUCCIÓN

- 1. HISTOLOGÍA Y ULTRAESTRUCTURA DEL NERVI PERIFÉRICO**
- 2. VASCULATURA DEL NERVI PERIFÉRICO**
- 3. EL PAPEL DE LA BIOPSIA DE NERVI PERIFÉRICO EN VASCULITIS**
- 4. CLASIFICACIÓN DE VASCULITIS**
- 5. PATOGÉNESIS DE LA VASCULITIS Y MECANISMOS DE DAÑO**
- 6. MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DE VASCULITIS**
- 7. OBJETIVOS**
- 8. MATERIAL Y MÉTODOS**
- 9. RESULTADOS**
- 10. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES**
- 11. BIBLIOGRAFÍA**

INTRODUCCIÓN

Las neuropatías periféricas corresponden a padecimientos que frecuentemente condicionan un problema diagnóstico. A pesar de que las neuropatías pueden presentarse como cuadros aislados, en la mayoría de los pacientes, es una manifestación de enfermedad sistémica subyacente.

A pesar de los avances actuales en la medicina, en algunos pacientes con neuropatía se les debe realizar biopsia de nervio periférico para definir la etiología. Las biopsias de nervio periférico, en general, se practican posterior a una cuidadosa evaluación clínica para establecer su valor diagnóstico. El cual debe tener repercusiones en el tratamiento así como en el curso del enfermo. La mayor parte de investigadores, han señalado que las biopsias de nervio periférico tienen gran utilidad en la evaluación de enfermedades que producen mononeuropatía. En este contexto, uno de los mejores ejemplos sería la detección de vasculitis.

La afección de los vasos por procesos inflamatorios con necrosis se define como vasculitis. Estas alteraciones histopatológicas son parte integral de diversas enfermedades, dentro de las cuales principalmente se incluyen las definidas bajo el término de enfermedades de la colágena. En estos padecimientos cuando existe afección de los nervios periféricos, que clínicamente se traduce como mono o polineuropatía, los vasos involucrados son de mediano y pequeño calibre.

Vasculitis necrosante en el nervio periférico se ha descrito de manera clásica en enfermos con poliarteritis nodosa, pero también puede ser una complicación de artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Wegener u otras vasculitis sistémicas. Se debe recordar que la afección vascular del nervio periférico puede ser la manifestación inicial de la enfermedad sistémica o se desarrolla en el curso del padecimiento.

Nuestro hospital es un centro de referencia de diversos padecimientos específicamente lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y diferentes tipos de vasculitis sistémicas. Consideramos que esto permite analizar una complicación infrecuente que corresponde a las vasculitis del nervio periférico y determinar sus implicaciones clínicas.

HISTOLOGÍA DEL NERVIOS PERIFÉRICO

La inspección macroscópica del nervio periférico revela fascículos unidos por tejido conectivo. Microscópicamente, en cortes transversales el nervio periférico muestra tres compartimientos principales.

A) Endoneuro. Es el compartimiento que contiene axones, células de Schwann, fibras de colágeno, fibroblastos, capilares y escasos mastocitos. En cortes transversales aproximadamente el 90% de los núcleos corresponden a células de Schwann, 5% a fibroblastos y 5% a otras células como mastocitos y endotelio. Se debe recordar que existe variación en las estructuras que componen el nervio. Las células de Schwann están asociadas a fibras nerviosas mielinizadas. El núcleo se ubica en la porción central y la periferia de la célula está rodeada por membrana basal que se extiende sin interrupción a otras células de Schwann. El axón se encuentra rodeado por un espacio periaxonal estrecho, éste a su vez está limitado por una capa delgada del citoplasma de célula de Schwann adyacente. Los vasos del endoneuro son semipermeables y forman parte de la barrera hemato-nerviosa. La permeabilidad de esta barrera se debe al tipo de unión intercelular de las células endoteliales.

B) Perineuro. Está conformado por capas concéntricas de células aplanadas separadas por bandas de colágena. El número de capas celulares es variable según el nervio examinado y también depende del tamaño. En el nervio sural hay ocho a 12 capas de células perineurales que disminuyen progresivamente, de tal manera las ramas distales sólo están rodeadas por una capa de células perineurales. Eventualmente las células perineurales se fusionan para formar parte de los receptores sensitivos en los corpúsculos de Paccini.

C) Epineuro. Está formado por tejido conectivo denso, fibras elásticas y está cubierto por tejido adiposo. Además de fibroblastos, el epineuro contiene mastocitos. La cantidad de tejido epineural es variable y es más abundante en nervios adyacentes a articulaciones. En nervios formados por varios fascículos, una o más arterias, venas y linfáticos corren longitudinalmente en el epineuro, paralelos a los fascículos.

La mayoría de los nervios periféricos tienen una mezcla de fibras nerviosas mielinizadas y no mielinizadas. En un corte transversal del nervio sural hay aproximadamente 8,000 fibras mielinizadas por mm^2 y los axones no mielinizados son más numerosos 30,000 $\times \text{mm}^2$. Las fibras nerviosas periféricas son clasificadas de acuerdo a su tamaño, función y velocidad de conducción. Las de clase A son mielinizadas y se subdividen en seis grupos en base a su tamaño. Las más grandes miden de 10 a 20 micras de diámetro y conducen de 50 a 100 m/seg, las fibras de 5 a 15 micras conducen de 20 a 90 m/seg, y las de 1 a 7 micras conducen de 12 a 30 m/seg. Las fibras clase B son mielinizadas autonómicas preganglionares, miden 3 micras y conducen de 3 a 15 m/seg. Las fibras de clase C son no mielinizadas, miden 0.2 a 1.5 micras y conducen impulsos de 0.3 a 1.6 m/seg, e incluyen fibras aferentes y autonómicas postganglionares.²⁴

VASCULATURA DEL NERVIJO PERIFÉRICO

La irrigación sanguínea del nervio periférico corresponde a vasos arteriales de 75 a 200 micras. Están dispuestos de manera longitudinal a la superficie del nervio. Además existen ramas colaterales de arterias regionales a intervalos regulares. Esto proporciona una irrigación abundante, y la interrupción de una ó más arterias no necesariamente compromete la irrigación del nervio. Sin embargo, esto varía de acuerdo al sitio anatómico. Entre el codo y la axila así como entre la cadera y el muslo existen regiones donde el nervio recibe pocos vasos colaterales. Bajo condiciones normales la irrigación de estas áreas es suficiente, pero cuando existe inflamación las zonas antes referidas son vulnerables a isquemia.¹

Los vasa nervorum de los nervios periféricos penetran al epineuro para formar un plexo vascular intercomunicante. De dicho plexo, se originan ramas que de manera oblicua alcanzan al perineuro y finalmente entran al endoneuro como capilares frecuentemente rodeados por pericitos. Las uniones entre las células endoteliales y los capilares endoneurales constituyen la barrera hemato-nerviosa.

Ultraestructuralmente la barrera hemato-nerviosa está constituida por células perineurales que contienen pequeñas cantidades de retículo endoplásmico, filamentos y numerosas vesículas pinocíticas. La membrana basal se identifica en ambos lados de la lámina perineural. Uniones tipo zónula ocluyente se observan dentro de la misma capa del perineuro. Cuando se inyectan sustancias como ferritina para marcar los vasos, se identifica que éstas no entran al nervio periférico. Esto se debe a que su entrada está regulada por dichas uniones en los capilares endoneurales y por las uniones antes descritas en las capas internas del perineuro. De tal forma, existe una barrera hemato-nerviosa análoga a la barrera hemato-encéfalica. La barrera hemato-nerviosa está presente después del nacimiento y puede prevenir la entrada de medicamentos y otras sustancias a los nervios, las cuales pueden interferir o bloquear la conducción apropiada del nervio.²⁴

PAPEL DE LA BIOPSIA DE NERVIOS PERIFÉRICOS EN VASCULITIS

Existen tres preguntas básicas concernientes a la biopsia diagnóstica de una vasculitis sistémica: cuándo, dónde y cómo interpretar la biopsia.

A) Cuando ?

El momento óptimo para realizar de biopsia de nervio periférico es en la fase aguda de la enfermedad o cuando la presentación clínica así como los resultados de laboratorio y estudios angiográficos corresponden a un posible caso de vasculitis. Se debe enfatizar que los cambios histopatológicos en la fase aguda de una vasculitis son más específicos que los observados en las fase terminal.

B) Dónde ?

En aquellos casos de vasculitis con distribución topográfica conocida, existen parámetros establecidos para seleccionar el sitio anatómico de la biopsia. A continuación se listan algunos ejemplos: 1) piel para la vasculitis cutánea, 2) arteria temporal para la arteritis temporal, 3) cerebro para la angiitis del sistema nervioso central, 4) pulmón para la vasculitis pulmonar y 5) riñón para la vasculitis renal. Sin embargo, existen diversos parámetros adicionales que se deben considerar e idealmente seguir:

-Tamaño mínimo de tejido requerido para todas las biopsias independientemente del sitio anatómico. En general, un mínimo de dos o tres fragmentos cilíndricos de una biopsia por aguja o el equivalente de una biopsia abierta.

-En ciertos tipos de vasculitis, como granulomatosis de Wegener y angiitis del sistema nervioso central, una biopsia incisional es considerablemente de mayor utilidad que una por aguja.

-Una biopsia de arteria temporal es recomendada en todos los pacientes con sospecha de arteritis de células gigantes, independientemente si la presentación clínica es clásica o atípica. Cuando la arteria es claramente anormal por inspección y palpación, un segmento corto de 2-3 cm puede ser suficiente, pero si la arteria no es clínicamente anormal, es necesario un segmento mayor de de 4-5 cm. Además múltiples cortes de la arteria temporal deben ser examinados para demostrar una arteritis de células gigantes.

-En los casos de vasculitis sistémica sin signos localizados, los sitios de toma de biopsia han cambiado en años recientes. Las biopsias testiculares para poliarteritis nodosa frecuentemente se realizaban hace 40 años. La biopsia rectal fue popular en la década de los 70. Actualmente las biopsias de músculo esquelético y nervio periférico son de elección en el estudio de la vasculitis sistémica. Sin embargo, la selección del sitio anatómico también se ha modificado. De tal forma que la práctica de biopsias separadas de músculo cuádriceps y nervio sural, actualmente incluye un procedimiento combinado con toma de muestra de la rama superficial del nervio peroneo incluyendo el músculo. La utilidad de la biopsia de nervio sural, es debida a que es un nervio sensitivo puro, fácilmente accesible y comunmente afectado en la neuropatía vasculítica

C) Qué se espera identificar y cómo interpretar una biopsia con vasculitis ?

La interpretación de los hallazgos histopatológicos en una biopsia de vasculitis está sujeta a variables como la experiencia del patólogo, tamaño de la muestra y selección del tejido, evolución cronológica de la enfermedad desde el inicio de la sintomatología al momento de la biopsia, tipo de tratamiento, así como la especificidad y variabilidad de la vasculitis en cuestión.²⁰

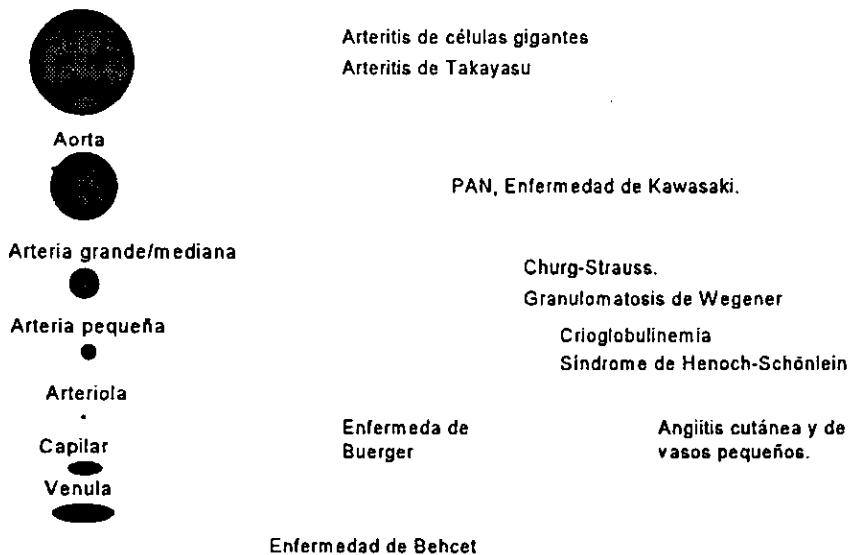
A este respecto, Steven y cols² al estudiar 17 pacientes con el diagnóstico de neuropatía vasculítica definieron tres tipos de alteraciones:

- Tipo I, Vasculitis activa: caracterizada por infiltrado inflamatorio perivascular e intramural y necrosis de la pared vascular.
- Tipo II, Vasculitis en reparación: constituida por engrosamiento y cicatrización concéntrica de la pared vascular, frecuentemente con mínimo infiltrado inflamatorio perivascular e intramural.
- Tipo III, Neuropatía vasculítica: lesiones que corresponden a infiltrado inflamatorio perivascular con degeneración axonal y disminución de las fibras mielinizadas.

CLASIFICACIÓN DE LAS VASCULITIS

Actualmente no existe una clasificación satisfactoria de vasculitis. Existen varias razones para esta aseveración: 1) la amplia variación en la distribución de las lesiones, 2) el tipo de vasos afectados, 3) la sobreposición dentro de la distribución de varias formas de vasculitis, 4) el conocimiento insuficiente de los agentes etiológicos y mecanismos patogénicos y 5) las características clínicas, morfológicas y de laboratorio indistinguibles en diferentes tipos de vasculitis.

En la figura 1 se ilustran los tipos de vasculitis de acuerdo al tamaño del vaso afectado.



A continuación se describen los parámetros morfológicos de los principales tipos de vasculitis.

Poliarteritis nodosa

Es una vasculitis sistémica necrosante idiopática en arterias musculares de pequeño y mediano calibre. Se identifica necrosis, infiltración por leucocitos y fibrosis con la característica de que se presenta en varios estadios y con afección segmentaria. Las células predominantes del infiltrado inflamatorio son macrófagos y linfocitos T-CD4, pero en algunas ocasiones la lesión puede ser granulomatosa más que necrosante.

Síndrome de Churg-Strauss

En 1951 Churg y Strauss describieron 13 pacientes con una historia de asma, eosinofilia periférica, alergia y lesiones vasculares del tipo observado en poliarteritis nodosa. Algunos autores la consideran una variante clínica de la poliarteritis nodosa. Histopatológicamente está caracterizada por una vasculitis necrosante eosinofílica. El proceso inflamatorio puede ser difuso (forma clásica) o aislado (forma limitada).

Granulomatosis de Wegener

Es una condición clínico-patológica de causa desconocida y prácticamente cualquier órgano puede estar afectado. La forma clásica está caracterizada por la tríada de inflamación granulomatosa necrosante del aparato respiratorio superior e inferior y glomerulonefritis necrosante focal y segmentaria. En las etapas tempranas, la lesión extravascular presenta necrosis fibrinoide o granular sin infiltración por leucocitos. Posteriormente, la zona necrótica es rodeada por histiocitos, semejante al nódulo reumatoide. El aspecto microscópico observado en una biopsia pulmonar, consiste de inflamación granulomatosa con número variable de células gigantes multinucleadas y con vasculitis granulomatosa y necrosante que ocurre en menos del 50% de los casos. En biopsias pequeñas de la región nasal los únicos hallazgos observados son lesiones necrosantes focales con o sin inflamación granulomatosa, presencia de células gigantes, vasculitis necrosante y capilaritis.

Síndrome de Henoch-Schönlein

Es una vasculitis común en la población infantil pero puede presentarse en los adultos. El síndrome está caracterizado por púrpura, artralgias, mialgias, vasculitis gastrointestinal y glomerulonefritis necrosante con proliferación extracapilar. La vasculitis es morfológicamente similar a la poliarteritis nodosa, excepto por los depósitos de IgA en piel y riñón.

Arteritis temporal de células gigantes

Para confirmar el diagnóstico de arteritis de células gigantes es necesario una biopsia de arteria temporal. La biopsia es importante no sólo para el diagnóstico, sino también como parámetro en el manejo del paciente. Dentro de los parámetros morfológicos se refiere proliferación fibrocelular de la íntima, degeneración fibrinoide de la íntima con escaso infiltrado inflamatorio, fragmentación asimétrica de la lámina elástica interna y trombosis en menos del 25% de las biopsias. La inflamación granulomatosa usualmente se localiza en la media, donde el infiltrado mixto está mezclado con un número variable de células gigantes multinucleadas de tipo Langhans y de cuerpo extraño.²⁵

Arteritis de Takayasu

Es una vasculitis granulomatosa de células gigantes que afecta vasos de gran calibre. En la aorta puede afectar cualquiera o todos los segmentos, las ramas del arco aórtico, las arterias pulmonares, y con menor frecuencia, arterias viscerales, arterias coronarias y las arterias de las extremidades superiores e inferiores. Cursa con una fase activa que se caracteriza por arteritis granulomatosa con número variable de células gigantes que se asocia a fragmentación de la capa músculo-elástica. En algunos casos el infiltrado inflamatorio puede ser linfoplasmacítico y sin granulomas con microinfartos en la pared de la arteria. En la fase cicatrizal se observa proliferación intimal oclusiva con escaso infiltrado inflamatorio y fibrosis de la adventicia.^{20,3}

PATOGÉNESIS DE LA VASCULITIS Y MECANISMOS DE DAÑO

A. Moléculas de adhesión y citocinas

La adhesión de las células a las proteínas de la matriz extracelular es de gran importancia en la generación de la respuesta inmune. Cambios cuantitativos y cualitativos de las moléculas de adhesión presentes en el endotelio y los leucocitos circulantes son importantes en la dirección de las células que regulan las respuestas específicas y no específicas.

Las moléculas de adhesión involucradas en la respuesta inmune normal, regulan el daño en la vasculitis y otras enfermedades autoinmunes. Las moléculas de adhesión más importantes son la familia de la integrina, la familia de la selectina y la familia de las inmunoglobulinas.

Las integrinas son glucoproteínas de superficie celular compuestas de las subunidades alfa y beta unidas por un enlace no covalente. Las subunidades beta están estructuralmente relacionadas y las integrinas pueden ser separadas en subgrupos, cada uno de los cuales es definido por una subunidad beta común.

Las integrinas beta-1 y beta-2 son los subgrupos más importantes en la patogénesis de la vasculitis. Las integrinas beta-2 juegan un papel primordial en la unión de los leucocitos a células endoteliales y en la migración transendotelial de los leucocitos al sitio de la inflamación. Es también importante para ciertas funciones efectoras, incluyendo la activación de linfocitos T, linfocitos T citotóxicos y células citotóxicas NK. Las integrinas beta-1, VLA-4 y VLA-5, están presentes en linfocitos, monocitos y eosinófilos y están involucradas en la interacción de estas células con las proteínas de la matriz extracelular y células endoteliales.

Las selectinas son proteínas unidas a carbohidratos de superficie celular involucradas en la unión de los leucocitos a las células endoteliales en los sitios de inflamación. La selectina-L se expresa en los leucocitos y originalmente se identificó como una molécula que regula la circulación de los linfocitos. Recientemente se ha demostrado que también intervienen en la migración de los neutrófilos a través de las células endoteliales de capilares. La expresión de la selectina-E es rápidamente inducida en las células endoteliales por citocinas proinflamatorias TNF-alfa e IL-1.

Dos miembros de la familia de inmunoglobulinas juegan un papel importante en la adhesión intercelular. La ICAM-1 se expresa en células endoteliales, linfocitos y monocitos. La VCAM-1 se expresa en macrófagos, eosinófilos y en menor proporción en células endoteliales. La expresión de ICAM-1 y VCAM-1 por células endoteliales aumenta posterior a la estimulación con endotoxina o citocinas proinflamatorias como TNF-alfa e IL-1.

Las citocinas son proteínas solubles producidas por una gran variedad de células y desempeñan un papel importante en las respuestas inflamatorias y mantienen el funcionamiento normal del sistema inmunológico. TNF-alfa y IL-1 son citocinas con efectos biológicos particularmente relevantes en la patogénesis de la vasculitis. Estos

efectos biológicos incluyen: promoción de adhesión, activación y migración de leucocitos por medio de la expresión de moléculas de adhesión por células endoteliales, inducción de secreción de IL-6 e IL-8 por las células endoteliales, lo cual facilita la estimulación local de las células endoteliales y leucocitos (células T, células B, macrófagos y neutrófilos) y efectos procoagulantes.¹⁷

B. Formación de complejos inmunes

La formación de complejos inmunes antígeno-anticuerpo (Ag-Ac) es parte de la respuesta humoral. Los complejos inmunes que contienen IgG e IgM activan la vía clásica de complemento y se incorporan a C3b. Posteriormente los complejos inmunes C3b se unen al receptor 1 del complemento en los eritrocitos (CR1) y son rápidamente depurados de la circulación por células de Kupffer y macrófagos en hígado y bazo. Durante algún tiempo se pensó que el depósito anormal de complejos inmunes Ag-Ac en los vasos sanguíneos era un evento importante en la patogénesis de las vasculitis.

Los modelos animales de enfermedades mediadas por complejos inmunes han permitido establecer los mecanismos por los cuales el depósito de complejos Ag-Ac pueden producir vasculitis. La capacidad de los complejos inmunes para activar el sistema del complemento se considera básico dentro del daño vascular. Los anticuerpos del tipo IgM, IgG1, IgG2 e IgG3 pueden activar el complemento por medio de la vía clásica; sin embargo, IgE, IgA e IgG4 lo hacen por medio de la vía alterna. Los complejos inmunes que contienen componentes activados del complemento son posteriormente depositados en los vasos sanguíneos con un incremento de la permeabilidad. Este incremento de la permeabilidad se piensa que es secundario a la liberación de aminas vasoactivas por plaquetas y mastocitos. La activación del complemento puede conducir al daño endotelial a través de la formación del complejo de ataque a membrana C5b-9. La producción de factores quimiotácticos (C5a) que reclutan neutrófilos y monocitos al área y estimulan la coagulación, conducen a la trombosis e inflamación.

Los depósitos de complejos inmunes en la pared de los vasos sanguíneos pueden interactuar directamente con células inflamatorias a través de receptores presentes en los neutrófilos y monocitos. Esta interacción produce activación celular y liberación de citocinas, radicales oxígeno y enzimas proteolíticas.

El concepto de que el depósito de complejos inmunes desempeñan un papel básico en la vasculitis humana es indirecto y circunstancial. Específicamente en la granulomatosis de Wegener, poliangiitis microscópica, arteritis de Takayasu y arteritis de células gigantes no muestran niveles elevados de complejos inmunes, disminución del complemento sérico ni depósitos vasculares de inmunoglobulinas y complemento. En contraste, algunas enfermedades con vasculitis sistémica, tales como poliarteritis nodosa asociada a hepatitis B, vasculitis cutánea, púrpura de Henoch-Schönlein se observan niveles elevados de complejos inmunes, hipocomplementemia y depósitos de inmunoglobulinas así como complemento en las lesiones vasculares.¹⁷

C. El papel del linfocito T

Una de las principales características histológicas en la granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, arteritis de células gigantes y arteritis de Takayasu es la presencia de inflamación granulomatosa con células gigantes multinucleadas. La inflamación granulomatosa es un proceso mediado por linfocitos T-CD4 y macrófagos. Estudios inmunohistoquímicos han demostrado que el infiltrado celular en la granulomatosis de Wegener y arteritis de células gigantes está formado principalmente por macrófagos y linfocitos T CD4. Además de los linfocitos T, el infiltrado celular de lesiones arteriales en pacientes con arteritis de Takayasu tiene gran número de células NK y linfocitos T citotóxicos CD8.

Actualmente, el concepto de daño vascular en nervio periférico se considera que está mediado principalmente por linfocitos T. Diversos estudios inmunohistoquímicos en grupos heterogéneos de pacientes con vasculitis de nervio periférico, han revelado que los linfocitos T y macrófagos son el tipo celular predominante en vasos perineurales y musculares. En un estudio de 24 pacientes con diagnóstico histológico de vasculitis sistémica tipo poliarteritis nodosa con enfermedad activa al momento de la biopsia, se encontró que los fenotipos de las células T fueron linfocitos CD4+. Mientras que los linfocitos B fueron escasos, la cantidad de neutrófilos fue muy variable y habían abundantes macrófagos. Los linfocitos T se observaron en todo el espesor de la pared del vaso, mientras que los macrófagos se localizaron predominantemente en la periferia. Este concepto además se apoya en que la reacción leucocitoclástica es un evento raro en biopsias de nervio periférico con vasculitis.

A este respecto Satoi y colaboradores estudiaron con inmunohistoquímica la expresión de moléculas implicadas en el daño tisular en la vasculitis de nervio periférico, utilizando anticuerpos contra CD3(pan-T), CD4(T-cooperadores), CD8(T-citotóxico/supresores), CD15 (leucocitos polimorfonucleares), CD56(células NK) y CD68(macrófagos). Los resultados mostraron predominancia de linfocitos en el infiltrado. Esta acumulación de linfocitos que expresan perforina in situ, proporciona suficiente evidencia que estas células son las que juegan papel primordial en la patogénesis del daño vascular. Por otra parte, los macrófagos pueden ser reclutados y activados por medio de citocinas secretadas por linfocitos T-cooperadores, con expresión de m-NOS, COX-2 y MMP-1, lo que sugiere un papel patogénico del óxido nítrico, prostaglandinas y MMPs

D. ANCA y la fisiopatología de la vasculitis sistémica

La granulomatosis de Wegener, la poliangeitis microscópica y el síndrome de Churg-Strauss están asociados a autoanticuerpos contra la proteinasa 3 y mieloperoxidasa. Se ha observado que cambios en los títulos de dichos autoanticuerpos reflejan cambios en la actividad de la enfermedad. Los ANCA son capaces de agravar un proceso inflamatorio subclínico a través de la activación de neutrófilos y monocitos. Además, las

células endoteliales son blanco potencial de los ANCA. A pesar que los datos antes mencionados sugieren que los ANCA son patogénicos, hasta el momento no se ha desarrollado un modelo animal completamente satisfactorio para la vasculitis asociada a ANCA. Los datos obtenidos de modelos experimentales in vitro e in vivo, conducen a la conclusión que los ANCA en combinación con un factor(es) exógeno que induce la preactivación de neutrófilos, pueden desarrollar vasculitis sistémica o glomerulonefritis. Los factores exógenos no han sido establecidos, sin embargo, la observación que los portadores de estafilococo dorado tienen un factor de riesgo importante para las recaídas en la granulomatosis de Wegener, y que el tratamiento con trimetoprim/sulfametoxazol las previenen. Esto además sugiere que factores bacterianos están implicados en la patogénesis de las vasculitis primarias. ^{17,9,22,21}

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DE VASCULITIS SISTÉMICA

La vasculitis es un proceso clínico-patológico que puede afectar a un órgano o múltiples aparatos y sistemas. El término de vasculitis sistémica comprende diferentes síndromes, algunos de estos tienen características definidas y otros muestran sobreposición de sus aspectos clínicos e histopatológicos.

Los pacientes con vasculitis sistémica tienen una alta incidencia de manifestaciones neurológicas. Aproximadamente 60% presentan neuropatía periférica y 40% anomalías del sistema nervioso central, pero si se considera la sobreposición entre los dos grupos, sólo 20% no tienen manifestaciones neurológicas. A pesar de dicha sobreposición se pueden identificar ciertos patrones de afección. Moore y Fauci estudiaron las características clínico-patológicas de 25 pacientes con manifestaciones neurológicas de vasculitis sistémica y detectaron cuatro patrones de afección.

El primero, correspondió a mononeuritis múltiple y fue la neuropatía más común por infarto de nervios periféricos específicos. El segundo, se caracterizó por afección simultánea de varios nervios periféricos en extremidades. Es probable que ciertos mecanismos fisiopatológicos pueden explicar este patrón, principalmente debidos a localización anatómica así como el tamaño del vaso afectado. El tercer patrón de neuropatía fue la disminución en la sensación del dolor, presión y temperatura en relación a la distribución de nervios cutáneos pequeños. El dorso y la cara lateral de la planta del pie fueron los sitios más frecuentemente afectados así como los dedos de la mano. El mecanismo probable fue la oclusión de vasos nutricios. Finalmente, el cuarto patrón de neuropatía mostró disminución distal y simétrica en las sensaciones del dolor, temperatura, presión, posición y vibración, asociado a grados variables de debilidad.

El tiempo que duraron los síntomas, independientemente del patrón clínico observado, tuvo marcada variación, y en algunos casos permanecieron hasta la muerte del paciente. La mayoría de los pacientes con afección de un nervio periférico específico mostraron signos de recuperación después de un período de dos a cuatro meses. La patogénesis de la corta duración (horas o días) de las alteraciones sensitivas y motoras refleja el grado y efecto selectivo de la isquemia sobre la función del nervio periférico.

En modelos experimentales, períodos cortos de anoxia en el tejido nervioso, resultan en bloqueo de la conducción, alteraciones del potencial de acción y disminución de la velocidad de transporte axonal. En contraste largos períodos de anoxia ocasionan cambios estructurales en nervios periféricos tales como desmielinización, degeneración Waleriana y muerte celular.

Una característica sobresaliente en las vasculitis sistémicas es el inicio tardío y con baja frecuencia de afección del sistema nervioso central, en comparación a la neuropatía periférica. Esta observación ha sido previamente documentada, pero la causa no se ha establecido. Alteraciones en la memoria y actividad intelectual, irritabilidad y letargo se han documentado en pacientes con enfermedad sistémica activa. En otros casos, éstas pueden ser atribuidas, correctamente o incorrectamente, a azotemia, sépsis o enfermedad hepática, pulmonar o cardíaca.^{1,23}

Pueden señalarse dos patrones de afección del sistema nervioso central. Uno de ellos es predominantemente difuso y el otro con manifestación multifocal o focal. La correlación histopatológica con estos patrones es pobre. La información disponible revela alteraciones arteriales y arteriolas que comprenden inflamación, necrosis, trombosis, fibrosis, oclusión y cicatrización. Estos cambios pueden ser difusos, focales o multifocales en las meninges, nervios craneales, cerebro, cerebelo, puente y médula espinal. Las diferentes alteraciones clínicas e histológicas afectan prácticamente cualquier área del sistema nervioso central; sin embargo, la zona más frecuentemente afectada son los núcleos basales.

La patogénesis de la disfunción del sistema nervioso central puede resultar de las alteraciones en el metabolismo celular secundario a hipoxia, incluyendo el daño en el metabolismo de carbohidratos y proteínas con disminución en la síntesis y liberación de acetilcolina.¹

OBJETIVOS

Los objetivos principales de este estudio se listan a continuación

1. Evaluar los parámetros morfológicos de lesión vascular en biopsia de nervio periférico durante el periodo de 1986 a 1997.
2. Analizar las características clínicas de grupo de pacientes con vasculitis en biopsias de nervio periférico
3. Establecer la correlación clínico-patológica de acuerdo con la enfermedad de base.

MATERIAL Y MÉTODO

De los archivos del Departamento de Patología se colectaron los todas las biopsias de nervio periférico durante enero de 1986 a diciembre de 1997.

Las biopsias se fijaron longitudinalmente en formol al 10% y se incluyeron para proceso en parafina. Los cortes se realizaron con grosor de 4 micras y se tiñeron con H-E, tricrómico de Masson para evaluar tejido conectivo, fibras elásticas para determinar si el vaso correspondía a vena o arteria y Luxol fast-blue para mielina.

En cada uno de los casos se evaluó específicamente el tamaño del vaso afectado, la localización anatómica del vaso en el nervio periférico, tipo de infiltrado, presencia de necrosis fibrinoide, trombosis reciente o antigua, proliferación de vasa vasorum, proliferación de la miointima y fibrosis del perineuro. Estos parámetros morfológicos se anotaron en un esquema (Figura 2). En ningún caso se utilizó escala de intensidad para los cambios antes señalados.

Se definió como vasculitis de nervio periférico cuando se identificó necrosis de la pared con infiltrado inflamatorio intramural o en la periferia del vaso. Se consideró vasculitis en reparación cuando existía daño a la pared del vaso caracterizado por proliferación miointimal, fibrosis con o sin obliteración de la luz, proliferación de vasa vasorum e infiltrado inflamatorio perivascular. Además se separaron en los siguientes tipos de acuerdo a Wees y colaboradores.

-Tipo I, Vasculitis activa: caracterizada por infiltrado inflamatorio perivascular e intramural y necrosis de la pared vascular.

-Tipo II, Vasculitis en reparación: constituida por engrosamiento y cicatrización concéntrica de la pared vascular, frecuentemente con mínimo infiltrado inflamatorio perivascular e intramural.

-Tipo III, Neuropatía vasculítica: lesiones que corresponden a infiltrado inflamatorio perivascular con degeneración axonal y disminución de las fibras mielinizadas.

En aquellos casos que se tomó biopsia de músculo concomitante a la biopsia de nervio periférico, se determinó también si existía o carecía de vasculitis en el músculo. Además se determinó el tamaño de vaso afectado, presencia de necrosis fibrinoide y tipo de respuesta inflamatoria.

Para establecer la correlación clínico-patológica se revisaron los expedientes de cada uno de los enfermos. De los cuales se obtuvo la edad, género, la edad al inicio de la neuropatía, la edad al inicio de la enfermedad de base y el tiempo transcurrido a partir del inicio de los síntomas de neuropatía periférica a la toma de biopsia del nervio. Además se recopilaron los síntomas previos y durante la vasculitis del nervio periférico. La manifestación neurológica periférica, se consignó como mononeuropatía o polineuropatía. De los exámenes clínicos y paraclínicos se obtuvieron los resultados de conducción nerviosa así como electromiografía. También se evaluaron los síntomas relacionados al compromiso del sistema nervioso central. El seguimiento de los enfermos se evaluó al mes y posteriormente al año del diagnóstico histopatológico de vasculitis.

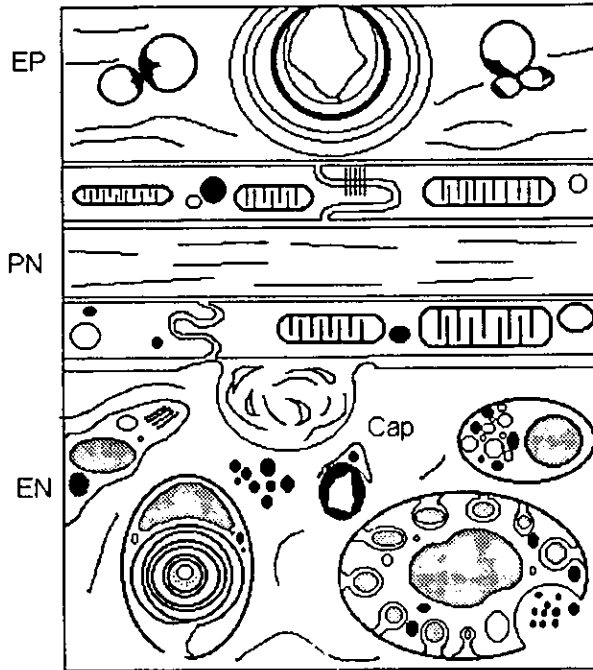


Figura 2. Representación esquemática de la vasculatura del nervio periférico
EP= compartimiento epineural
PN= compartimiento perineural
EN= compartimiento endoneural
Cap= capilares endoneurales

RESULTADOS

De 128 biopsias de nervio periférico solamente se encontraron 24 (19%) con diagnóstico histopatológico previo de vasculitis.

Evaluación clínica

Se estudiaron un total de 24 pacientes con vasculitis en nervio periférico histopatológicamente demostrada. Quince (63%) fueron mujeres y nueve (37%) hombres. La edad al inicio de la vasculitis del nervio periférico para todo el grupo tuvo una media de 42.5 años (extremos 21-73 años). Mientras que la media de la edad cuando iniciaron los síntomas de la enfermedad de base fue de 39 años (extremos 15-73 años). El tiempo que transcurrió a partir del inicio de los síntomas de afección al sistema nervioso periférico a la toma de la biopsia de nervio, mostró una media de 60 días (extremos 1-6205 días). Las enfermedades de base o sistémicas mostraron la siguiente distribución: lupus eritematoso sistémico (8/24, 33%), vasculitis sistémica (8/24, 33%), artritis reumatoide (6/24, 25%), enfermedad desmielinizante (1/24, 4%) y neuropatía no clasificada (1/24, 4%).

Las manifestaciones neurológicas periféricas correspondieron mononeuritis y polineuropatía. En los Cuadros 3 y 4 se desglosan de acuerdo al miembro torácico o pélvico afectado.

Cuadro 3. Mononeuritis. Distribución de acuerdo al tipo y extremidad involucrada

Extremidad	Sensitiva	Motora	Sensitiva-Motora	Número de casos
Brazo derecho	1	1	2	4/24
Brazo izquierdo	0	0	6	6/24
Pierna derecha	2	0	6	8/24
Pierna izquierda	1	0	7	8/24

Cuadro 4. Polineuritis. Distribución de acuerdo al tipo y extremidad involucrada

Extremidad	Sensitiva	Motora	Sensitiva-Motora	Número de casos
Brazo derecho	4	0	2	6/24
Brazo izquierdo	4	0	2	6/24
Pierna derecha	5	0	9	14/24
Pierna izquierda	5	0	9	14/24

Como se puede observar el síntoma más frecuente fue la polineuropatía sensitivo-motora predominantemente en miembros inferiores.

La velocidad de conducción nerviosa se practicó en todos los casos. En 23 (96%) se informó como anormal o alterada y en uno se desconoció el resultado. El estudio de electromiografía no se realizó en 18 pacientes y en seis (24%) resultó sin alteraciones. Otras manifestaciones clínicas durante el episodio de vasculitis se localizaron a músculos proximales y distales (70%), articulaciones (58%), pérdida de peso (54%), cutáneas (50%), síntomas generales (46%) y compromiso renal (38%). Sólo tres (13%) de los 24 pacientes presentaron afección focal del sistema nervioso central. Alteraciones de los pares craneales sólo se identificó en un paciente y comprometía al primer par.

Tratamiento y Evolución

Previo al inicio de vasculitis en nervio periférico, ocho (33%) pacientes recibían alguna forma de tratamiento y solamente dos (8%) suspendieron su tratamiento 30 días antes del episodio de vasculitis.

El tratamiento de la vasculitis durante el primer mes consistió primordialmente en ciclofosfamida oral (11/24, 42%). Siete (29%) enfermos recibieron bolos de ciclofosfamida y cuatro (17%) enfermos fueron tratados con bolos de metilprednisolona.

La evolución de los pacientes se registró al mes y al año posterior al tratamiento. Al mes 19 (79%) mostraron mejoría clínica, dos (8%) persistieron sin modificaciones, dos fallecieron (8%) y uno (4%) emperoró. Al año de tratamiento la evaluación para 22 pacientes mostró que en 14 (64%) persistían con mejoría clínica, tres (14%) se perdieron al seguimiento, dos (9%) persistieron con síntomas similares y dos (9%) se recuperaron clínicamente. En la última consulta, se encontró que 10 (45%) cursaban con déficit neurológico parcial, seis (27%) tenían curación total, dos (9%) se perdieron al seguimiento, un enfermo tenía déficit neurológico total y otro enfermo acusó recaída de la neuropatía.

Alteraciones histopatológicas

De las 25 biopsias de nervio periférico analizadas, solamente 24 reunieron los criterios morfológicos para establecer el diagnóstico de vasculitis. Afección de un solo vaso se documentó en 17 (70%) independientemente de su localización anatómica (Figuras 3 -5). Al analizar por compartimiento anatómico del nervio, se identificó que vasos del perineuro estaban lesionados en 13 (76%) biopsias, tres (18%) tenían lesión en vasos epineurales y una (5%) biopsia en vasos endoneurales. En las siete (30%) biopsias restantes se identificó combinación de vasos afectados en diferentes compartimientos (Cuadro 5). En nueve (38%) biopsias se observó necrosis de la pared con depósito de material fibrinoide (Figura 6).

Cuadro 5. Vasculitis en nervio periférico. Combinación de vasos según compartimiento.

Vasos afectados	Número de casos	%
Epineurales + perineurales	4	17
Epineurales + endoneurales	1	.4
Perineurales + endoneurales	1	4
Epineurales + perineurales + endoneurales	1	4

En relación al tipo de infiltrado inflamatorio acompañante a la necrosis de la pared vascular mostró las siguientes características. En ocho (33%) biopsias fue mixto, esto constituido por linfocitos, neutrófilos, eosinófilos, plasmáticas e histiocitos. En diez (42%) fue predominantemente linfocítico y en cinco (21%) biopsias exclusivamente linfoplasmacítico (Figura 7). La presencia de leucocitoclásia solamente se identificó en dos (8%) biopsias (Figura 8).

De acuerdo a la enfermedad de base, las características morfológicas de las vasculitis mostraron los siguientes resultados (Cuadro 6). En los seis pacientes con artritis reumatoide se observó que los vasos más frecuentemente afectados fueron los perineurales en cuatro de seis biopsias. En general solamente había un vaso lesionado. En un solo caso había daño combinado en vasos epineurales. El tipo de infiltrado inflamatorio fue mixto en 3/6 biopsias y solamente en dos biopsias había necrosis fibrinoide. Otras alteraciones vasculares incluyeron trombosis, proliferación de vasa vasorum y de la mioíntima (Figura 9-11).

En las ocho biopsias correspondientes a pacientes con lupus eritematoso sistémico, los vasos perineurales fueron los más afectados. En cinco biopsias solamente se identificó un solo vaso lesionado, y en las tres biopsias restantes hubo lesión a diferentes vasos. En tres de ocho nervios examinados existía necrosis fibrinoide y el tipo de infiltrado inflamatorio predominante fue el linfocítico (4/8 biopsias, 50%) seguido por infiltrado mixto y en un caso con leucocitoclásia. En este grupo no se identificaron lesiones vasculares por resolución de la vasculitis.

En el grupo de pacientes con vasculitis sistémicas, el número de biopsias analizadas fue ocho. Se observó que en siete biopsias el vaso afectado correspondió a los del compartimiento perineural. A diferencia de los dos grupos previos, en cuatro biopsias había además lesión en vasos epineurales y endoneurales. El tipo de infiltrado que se identificó varió de linfocítico a linfoplasmocítico en seis de las ocho biopsias. Mientras que necrosis fibrinoide de la pared ocurrió en cinco de las ocho biopsias. Además en este grupo se observaron con mayor frecuencia alteraciones correspondientes a vasculitis en resolución.

Cuadro 6. Vasculitis en nervio periférico. Alteraciones histopatológicas de acuerdo a la enfermedad de base

Característica	Artritis reumatoide	Lupus eritematoso sistémico	Vasculitis sistémica
Vaso	Perineural	Perineural	Perineural
Tipo de infiltrado	Mixto	Linfocítico	Linfo-plasmocítico
Necrosis fibrinoide	Presente 2/6	Presente 3/8	Presente 5/8
Vasculitis en reparación	Proliferación de vasa vasorum y miointima	Proliferación de vasa vasorum	Proliferación de vasa vasorum y miointima. Trombosis. Recanalización

2/6= número de biopsias con lesión del total de las biopsias analizadas para cada grupo

De acuerdo a la clasificación de Wees y colaboradores, el tipo de vasculitis más frecuente fue el tipo I o vasculitis activa la cual ocurrió en 16 (66%) biopsias (Cuadro 7).

Cuadro 7. Vasculitis en nervio periférico. Tipo de vasculitis en relación a la enfermedad de base

Enf. de base	Tipo I	Tipo II	Tipo III
Artritis reumatoide	4	1	1
Lupus eritematoso	7	1	0
Vasc. Sistémicas	5	3	0
Otras	0	2	0
TOTAL	16 (66%)	7 (30%)	1(4%)

DISCUSIÓN

El objetivo primordial en las enfermedades que afectan al sistema nervioso periférico es categorizar el tipo de afección. Se debe recordar que el término neuropatía periférica solamente indica que existe daño de los nervios, pero no define la causa u origen. Es importante mencionar que el origen de la neuropatía periférica puede tener relación con sustancias tóxicas, concomitante a infección viral, relacionada a la ingesta de medicamentos y asociada a diversas enfermedades sistémicas.

Al evaluar a un enfermo con neuropatía periférica además de la historia clínica y el examen físico, se deben realizar otras pruebas diagnósticas. El examen primordial incluye la exploración electrodiagnóstica, la que permite separar miopatía de neuropatía, desmielinización de daño axonal o bloqueo en la conducción de degeneración Walleriana. A pesar de los resultados de esta prueba así como de otros exámenes, en ciertos pacientes se recurre al uso de la biopsia de nervio periférico. En general, existen escasas indicaciones para obtener por métodos invasivos un fragmento de nervio para estudio histopatológico. La principal indicación es cuando el paciente cursa con trastornos neuropáticos asimétricos y multifocales con cuadro clínico de mononeuropatía múltiple. De tal forma, las posibilidades diagnósticas incluyen: vasculitis, amiloidosis y lepra.

Las vasculitis son entidades clínico-patológicas cuya patogenia aún no se ha esclarecido. El término vasculitis comprende las lesiones en la pared vascular y endotelio con infiltrado inflamatorio así como necrosis. Se enfatiza que la decisión de obtener una biopsia de nervio periférico para corroborar la impresión clínica de vasculitis, conlleva un punto primordial que es la correlación clínica e histopatológica. Lo que a su vez deriva en las implicaciones terapéuticas y pronósticas del paciente.

Al igual que el análisis histopatológico de otros tejidos, la interpretación de los hallazgos morfológicos en una biopsia de nervio periférico con vasculitis está sujeta a variables tales como: a) experiencia del patólogo, b) tamaño de la muestra, c) evolución cronológica de la enfermedad y e) especificidad y variabilidad de la vasculitis en cuestión.²⁰

En el presente estudio de manera retrospectiva se analizó un grupo de pacientes que se les realizó biopsia de nervio periférico y cuyo resultado histopatológico correspondió a vasculitis. El periodo comprendió 11 años durante el cual se colectaron 24 pacientes. Los enfermos cursaban con vasculitis sistémicas, lupus eritematoso generalizado y artritis reumatoide. Del total de los pacientes 15 (63%) fueron mujeres, que se explica por la mayor frecuencia de afección de estos padecimientos en sujetos del sexo femenino.³

En relación a las alteraciones histopatológicas en las biopsias analizadas, los vasos epineurales y perineurales fueron los que con mayor frecuencia estuvieron afectados por vasculitis. Sin embargo, al analizarlos por enfermedad de base nosotros no encontramos algún patrón específico. Las diferencias detectadas fueron en el tipo de respuesta inflamatoria. Esto permitió separarla en dos grupos principales: a) infiltrado linfocítico y B) infiltrado mixto. Al analizar con mayor detalle, se encontró el infiltrado compuesto por linfocitos en algunas biopsias había células plasmáticas sobre todo en sujetos con vasculitis sistémicas. De acuerdo a la enfermedad de base en artritis reumatoide el

infiltrado fue mixto en 50% de las biopsias, mientras que en lupus eritematoso el infiltrado fue predominantemente linfocítico en 50%, esto contrasta con 75% de las vasculitis sistémicas cuyo infiltrado fue linfocítico. La presencia de células plasmáticas no se identificó en el grupo de biopsias con lupus eritematoso.

Este tipo de respuesta tisular difiere de la noción que todas las vasculitis están mediadas por complejos inmunes. Por mucho tiempo se pensó que el depósito anormal de complejos inmunes en los vasos sanguíneos era un evento importante en la patogénesis de las vasculitis; sin embargo, esta evidencia es indirecta y circunstancial.¹⁷ Además se ha señalado que la reacción leucocitoclásica puede jugar un papel importante. En estos casos, los complejos inmunes activarían la cascada del complemento y liberarían citocinas. Sin embargo, la reacción leucocitoclásica es un evento raro en biopsias de nervio periférico con vasculitis. Situación que en nuestra serie se corroboró, ya que solamente en dos biopsias se identificó este proceso.

Los estudios inmunohistoquímicos en biopsias de nervios periféricos han demostrado que la respuesta tisular cuando existe vasculitis está mediada principalmente por linfocitos T y macrófagos.^{17,22,18} Cid y colaboradores al estudiar con este método 10 biopsias de nervio con diagnóstico de vasculitis sistémica, utilizando diversos anticuerpos monoclonales (CD3, CD4, CD22, CD68, proteína S-100 y Ki-68) determinaron que el fenotipo de las células principalmente correspondieron a macrófagos (41%) y linfocitos T CD4 (41%). Mientras que los linfocitos B fueron escasos (<10%). Respecto a su localización, los linfocitos T se observaron en todo el espesor de la pared vascular y los macrófagos predominantemente en la periferia. Estos resultados señalan, como se había mencionado, que los linfocitos y macrófagos son los reguladores del daño en las vasculitis sistémicas.⁹ Otros estudios han demostrado que las moléculas relacionadas al daño tisular en vasculitis de nervio periférico corresponden a perforina, ciclo-oxigenasa-2, sintetasa del óxido nítrico y metaloproteinasas que son liberadas o sintetizadas por linfocitos T y macrófagos. De tal forma que, la citotoxicidad mediada por células juega un papel importante en la patogénesis del daño vascular. Esto además ha correlacionado dependiendo del compartimiento vascular dañado. En los vasos endoneurales la célula efectora correspondió a macrófagos, a diferencia de lo que ocurre en los vasos perineurales donde los linfocitos T citotóxicos generaron el daño vascular.²¹

Al utilizar la clasificación propuesta por Wees² nosotros encontramos que la mayor parte (66%) de las vasculitis observada correspondieron al Tipo I o vasculitis activa independientemente del padecimiento de base. Esto quizá tiene correlación con el tiempo en que se tomó la biopsia y el inicio de los síntomas de neuropatía periférica. La ventaja de aplicar estos parámetros histopatológicos es que permite incluir un grupo de vasculitis en resolución o Tipo II. Se había señalado que durante la interpretación histopatológica de la biopsia de nervio periférico se debe conocer la evolución cronológica de la vasculitis. En general cuando se identifican cambios tales como escaso infiltrado en la periferia del vaso con engrosamiento y cicatrización estas alteraciones no son interpretados por el patólogo como evidencia de vasculitis. Esto conlleva a que la información generada utilizando este procedimiento invasivo resulte inadecuada.

La correlación clínica en las vasculitis de nervio periférico es de mayor importancia, sobre todo por que este diagnóstico implica un pronóstico malo. En artritis reumatoide y en lupus eritematoso sistémico la frecuencia de vasculitis del nervio periférico informada es de 1%. Mientras que en las vasculitis sistémicas especialmente del tipo poliarteritis nodosa varía de 50 a 75%. En nuestra serie de 24 pacientes no encontramos tal diferencia en relación al padecimiento de bases. Así el porcentaje de vasculitis sistémica (33%) fue similar al que ocurrió en pacientes con lupus; mientras que en artritis reumatoide fue 25%.

Los pacientes con vasculitis sistémica tienen alta incidencia de manifestaciones neurológicas; aproximadamente 60% presentan neuropatía periférica de tipo mononeuritis o polineuropatía y 40% anormalidades del sistema nervioso central.¹ En nuestros pacientes cuando se analizaron los síntomas asociados a la vasculitis sistémica se observó que polineuropatía y mononeuropatía sensitivo-motora en miembros pélvicos fue el síntoma pivote. En el estudio informado por Moore y Fauci el síntoma más frecuente fue la mononeuritis seguido por polineuropatía en sitios con escasa irrigación por ramas colaterales. Por otro lado, en la serie informada por Wees con diagnóstico de neuropatía vasculítica, la manifestación más común fue polineuropatía (76%). Otra característica de la vasculitis sistémica es la afección al sistema nervioso central, la cual se ha informado con una frecuencia que varía del 13% hasta 40%.¹ Alteraciones en la memoria, actividad intelectual, irritabilidad y letargo se han documentado previamente en pacientes con enfermedad sistémica activa, pero su causa permanece incierta. A pesar de que en nuestro estudio no separamos los síntomas en relación con la enfermedad de base, los datos generales no difieren de lo descrito en la literatura.

La evolución de la neuropatía secundaria a vasculitis es variable. Esto depende del daño isquémico axonal y si existe o no relación con otras manifestaciones sistémicas. Al parecer el tiempo esperado de recuperación varía de seis a doce meses. En nuestra serie encontramos que 79% de los pacientes mostró mejoría clínica en los seis meses iniciales, pero al año solamente 64% persistían con dicha mejoría. En la última consulta médica, 45% de los enfermos cursaban con déficit neurológico parcial, solamente uno tenía déficit neurológico total, uno acusó recaída y en 27% se detectó curación total.

En conclusión encontramos que la vasculitis en nervio periférico ocurrió en 19% de 128 biopsias tomadas durante enero 1986 a diciembre 1997. No se identificó predominancia de vasculitis de nervio periférico en enfermedades sistémicas. La respuesta inflamatoria en la pared y en la periferia de los vasos fue principalmente linfocítica, esto corrobora que el daño vascular está mediado por linfocitos T citotóxicos. La afección vascular de acuerdo a su localización anatómica en el nervio, no tuvo relevancia diagnóstica. La baja frecuencia de vasculitis leucocitoclástica fue similar a otros estudios. El pronóstico de los pacientes en relación a la función del sistema nervioso periférico fue mala, ya que 27% mostró curación total y 45% persistió con déficit neurológico. Se enfatiza en el conocimiento histopatológicos de las diferentes fases de las vasculitis.

**ESTA TESIS NO DEBE
CALIBRARSE EN LA BIBLIOTECA**

BIBLIOGRAFIA.

1. Moore PM, Fauci AS. Neurologic manifestations of systemic vasculitis. A retrospective and prospective study of clinicopathologic features and responses to therapy in 25 patients. *Am J Med* 1981;71:517-24.
2. Wees SJ, Sunwoo IN, Oh SJ. Sural Nerve biopsy in systemic necrotizing vasculitis. *Am J Med* 1981;71:525-32.
3. Mc Cluskey RT, Fienberg R. Vasculitis in primary vasculitides, granulomatoses, and connective tissue diseases. *Hum Pathol* 1983;14:305-15.
4. Lie JT. Classification and immunodiagnosis of vasculitis: A new solution or promises unfulfilled?. *J Rheumatol* 1988;15:728-32.
5. Lie JT. Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. *Arthritis Rheum* 1990;33:1074-87.
6. Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, et al. The american college of rheumatology 1990 criterial for the classification of vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1068-73.
7. Lightfoot RW, Michel BA, Hunder GG, et al. The american college of rheumatology 1990 criterial for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1990;33:1088-93.
8. Lie JT. Vasculitis, 1815 to 1991: Classification and diagnostic specificity. *J Rheumatol* 1992;19:83-89.
9. Cid M-C, Graup JM, Casadmont J, Campo E, Coll-Vinent B, López-Soto A, Ingelmo M, Urbano-Márquez A. Immunohistochemical characterization of inflammatory cells and immunologic activation markers in muscle and nerve biopsy specimens from patients with systemic polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1994;37:1055-61.
10. Lie JT. Nomenclature and classification of vasculitis. *Arthritis Rheum* 1994;37:181-86.
11. Nicolai A, Bonetti B, Lazzarino LG, Monaco SF, Rizzuto N. *Clin Neuropathol* 1995;14:137-41.
12. Zochodne DW, Semmler RT, Ludwin SK, Auer R. Acute fulminat symmetrical vasculitic polyneuropathy: need for ealy biopsy. *Clin Neuropatol* 1996;15:113-15.

13. Llobet Ach, Cuatrecasas RC, Dourado M, Illa I. Polineuropatía sensitiva y bloqueo de conducción como primera manifestación de una poliarteritis nodosa. *Rev Neurol (Esp)*1995;23:679-81.
14. Liu Ch, Young LJ, Young JD. Lymphocyte-mediated cytolysis and disease. *N Eng J Med* 1996;28:1651-59.
15. Dyck PJ, Giannini C. Pathologic alterations in the diabetic neuropathies of humans: A review. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996;55:1181-93.
16. Theriault M, Dort J, Sutherland G, Zochodne W. Local human sural nerve blood flow in diabetic and other polyneuropathies. *Brain* 1997;120:131-38.
17. Sneller MC, Fauci AS. Pathogenesis of vasculitis syndromes. *Med Clin North Am* 1997;81:221-42.
18. Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Eng J Med* 1997;337:1512-23.
19. Said G. Necrotizing peripheral nerve vasculitis. *Neurol Clin* 1997;15:835-48.
20. Lie JT. Biopsy diagnosis of systemic vasculitis. *Bailliere's Clinical Rheumatology* 1997;11:219-36.
21. Satoi H, Oka N, Kawasaki T, Miyamoto K, Akiguchi I, Kimura J. Mechanisms of tissue injury in vasculitic neuropathies. *Neurology* 1998;50:492-96.
22. Kallenberg CGM, Heeringa P. Pathogenesis of vasculitis. *Lupus* 1998;7:280-84.
23. Fauci AS. The spectrum of vasculitis. Clinical, pathological, immunologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1978;89:60-76.
24. Sternberg SS. *Histology for Pathologists*. Raven Press, Ltd. New York. 1992:171-76.
25. Fechner RE, Rosen PP. *Anatomic pathology. ASCP Reviews in Pathology. American Society of Clinical Pathologists*. Chicago, Illinois. 1996: 69-75.

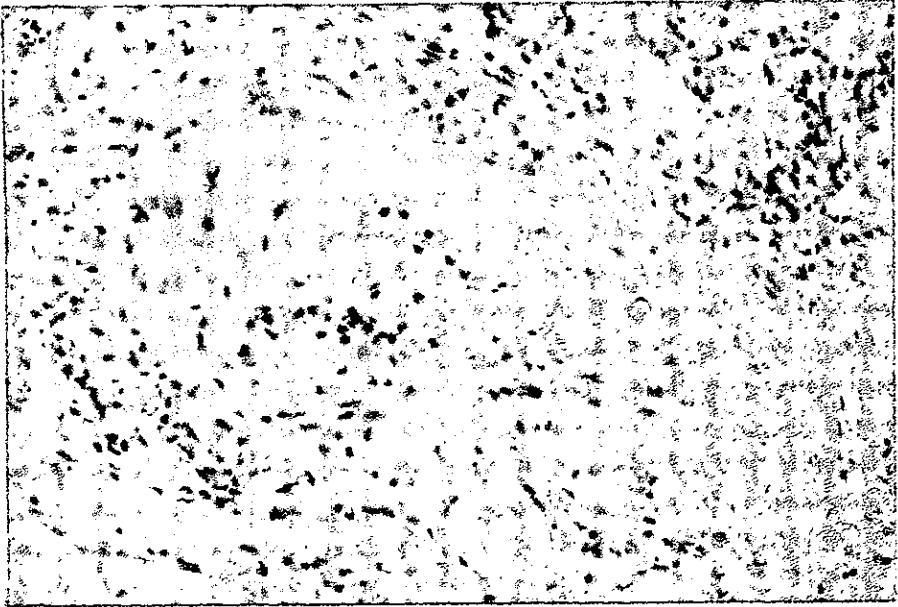


Figura 3. Nervio periférico. Se ejemplifica en un vaso epineural con vasculitis en fase de resolución (Tipo II). Existe proliferación de la mioíntima y su luz está parcialmente ocluída por trombo.

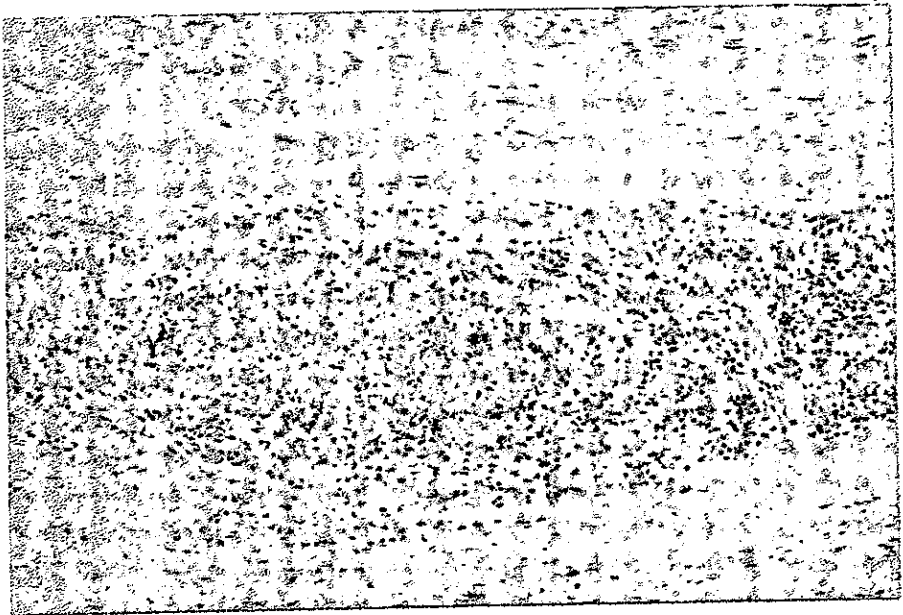


Figura 4. Nervio periférico. Vasculitis en vasos del compartimiento perineural en fase activa (Tipo I). El infiltrado inflamatorio destruye las estructura normal del vaso.

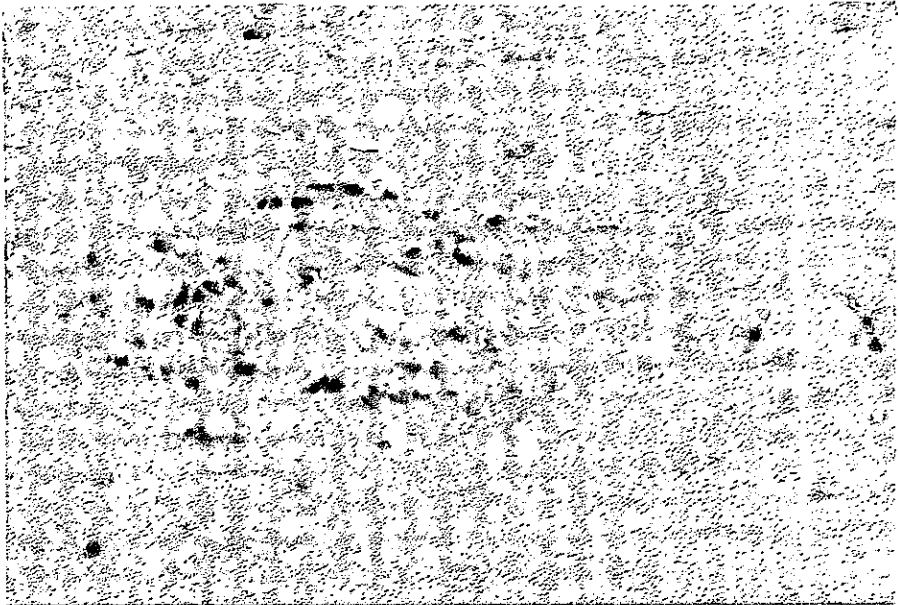


Figura 5. Vasculitis en vasos del compartimiento endoneural. Se observa necrosis del endotelio e infiltrado inflamatorio mixto con escaso depósito de fibrina.

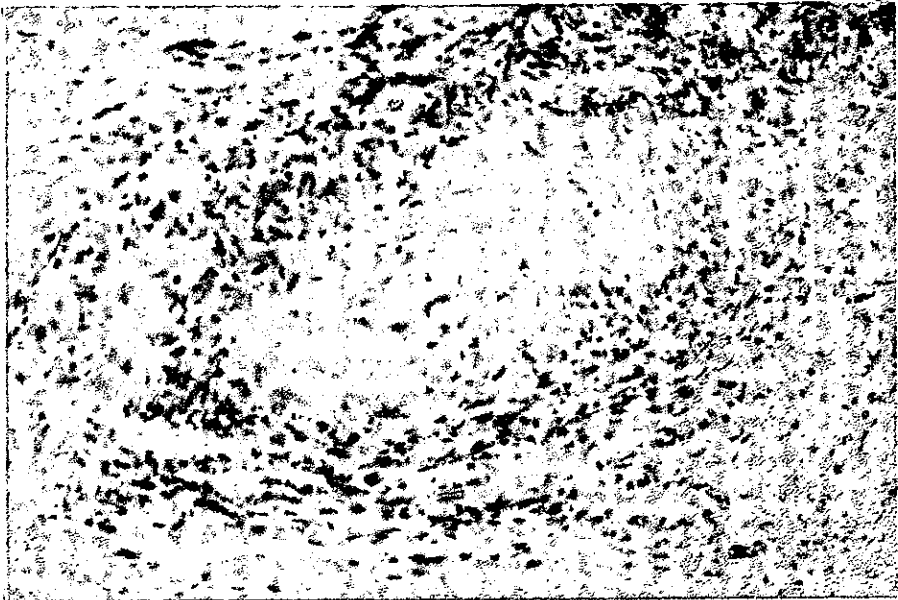


Figura 6. Vaso perineural con vasculitis en fase activa (Tipo I). Se observa destrucción de la pared vascular con un collar de necrosis fibrinoide.

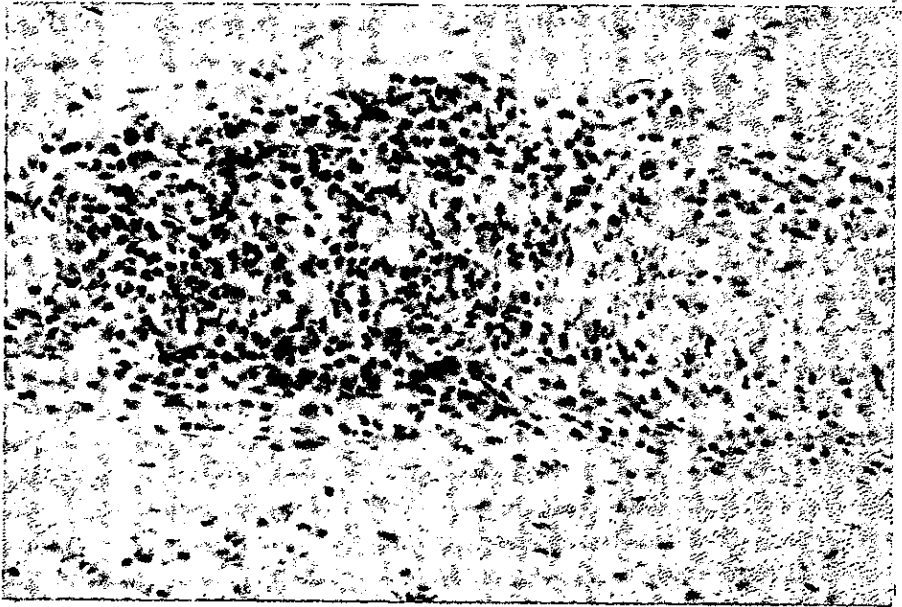


Figura 7. Vasculitis en vasos del compartimento perineural. Se identifica intenso infiltrado inflamatorio de predominio linfocítico.

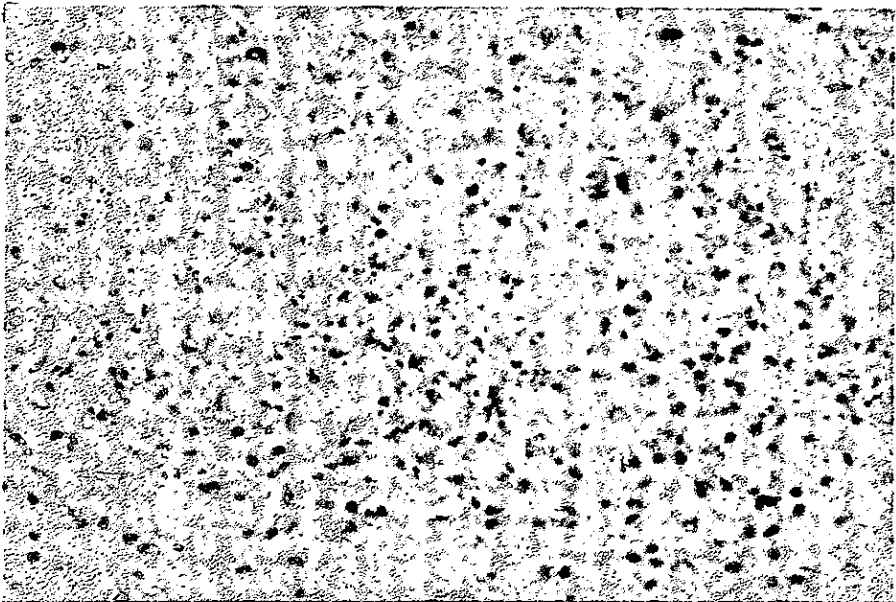
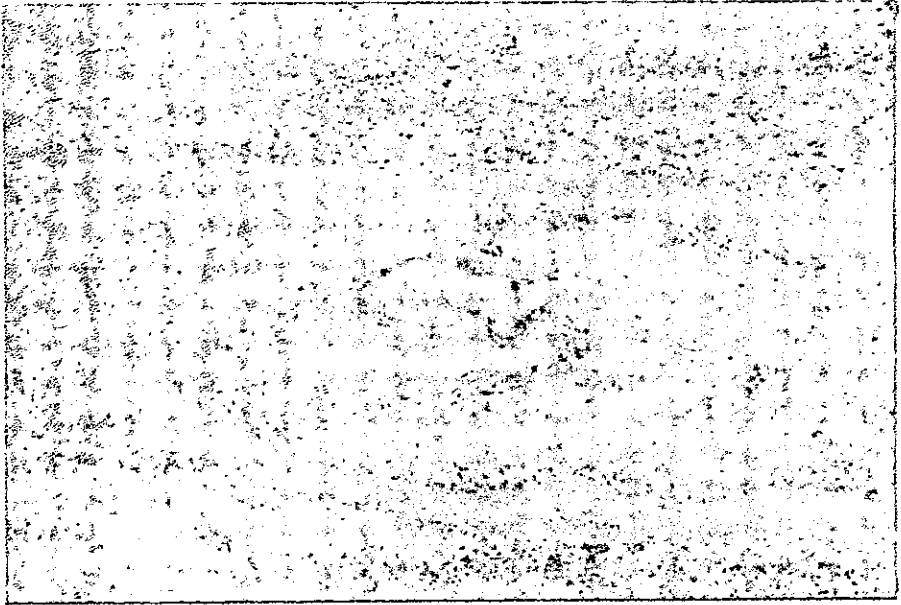


Figura 8. Vasculitis en vasos perineurales. El infiltrado inflamatorio es de tipo mixto y está formado por histiocitos, linfocitos, escasas células plasmáticas y polimorfonucleares con fragmentos celulares y polvo nuclear (leucocitoclasia).



* Figura 9. Vaso epineural con vasculitis en fase de resolución (Tipoll) La pared vascular muestra proliferación de la miointima, el infiltrado inflamatorio está prácticamente ausente y su luz está ocluida por un trombo.

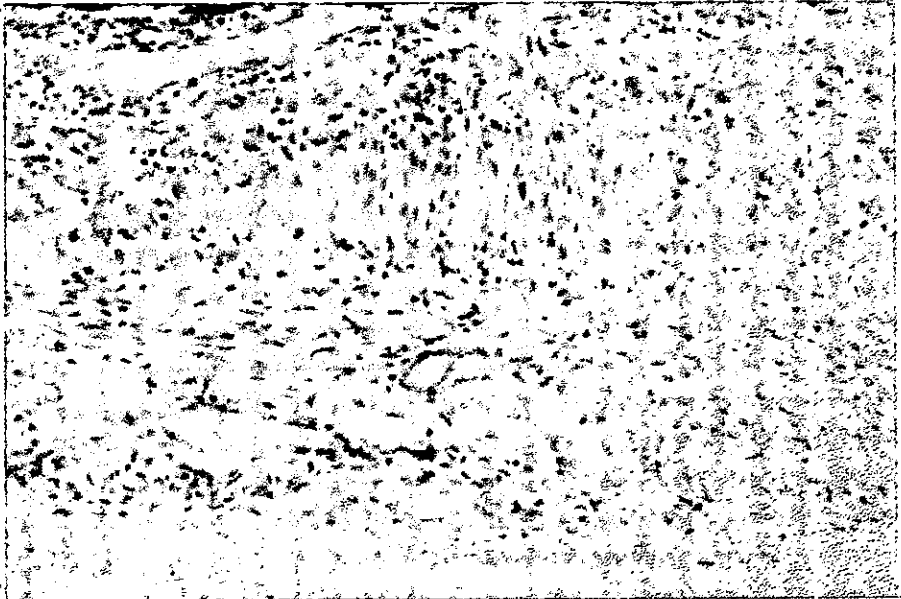


Figura 10. Proliferación de vasa vasorum en nervio periférico en la vecindad de un vaso perineural con vasculitis.



Figura 11. Nervio periférico que muestra lesión en vaso perineurial con marcada proliferación de la mioíntima (Tipo III) (Tinción de Masson).