



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

TESIS

**ALTERACIONES NEUROLÓGICAS Y POR
IMAGEN DE PACIENTES CON VASCULITIS
PRIMARIA DEL SISTEMA NERVIOSO
CENTRAL EN EL HOSPITAL INFANTIL DE
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.
REPORTE DE 8 CASOS.**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
PEDIATRÍA MÉDICA**



**PRESENTA:
DRA. BERENICE LIRA DE LEÓN**

**DIRECTOR DE TESIS:
DRA. ROCÍO MALDONADO VELÁZQUEZ**

**ASESOR DE TESIS:
M en C. ALEJANDRA HERNÁNDEZ ROQUE**

FEBRERO 2013 MÉXICO, D. F.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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).

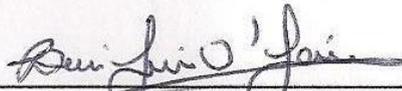
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ
**ALTERACIONES NEUROLÓGICAS Y POR
IMAGEN DE PACIENTES CON VASCULITIS
PRIMARIA DEL SISTEMA NERVIOSO
CENTRAL EN EL HOSPITAL INFANTIL DE
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.
REPORTE DE 8 CASOS.**

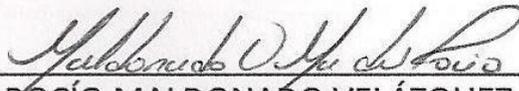
TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO
DE ESPECIALISTA EN:
PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA:



DRA. BERENICE LIRA DE LEÓN

ASESOR DE TESIS:



DRA. ROCÍO MALDONADO VELÁZQUEZ

ASESOR METODOLÓGICO:



M en C. ALEJANDRA HERNÁNDEZ ROQUE

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES.....	4
2. MARCO TEÓRICO.....	4
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
4. JUSTIFICACIÓN.....	11
5. OBJETIVOS.....	12
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
7. RESULTADOS	15
8. DISCUSIÓN.....	27
9. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	30
10. ANEXOS (HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS).....	31
11. BIBLIOGRAFÍA.....	32

ANTECEDENTES

Las vasculitis del sistema nervioso central (SNC) son trastornos poco frecuentes, de etiología desconocida, potencialmente graves y que plantean al clínico importantes retos diagnósticos y terapéuticos.¹ Las vasculitis del SNC pueden ser primarias o secundarias, asociándose estas a una gran variedad de condiciones, entre las que se incluyen infecciones, enfermedades del colágeno, vasculitis sistémicas o neoplasias¹.

La vasculitis primaria del SNC es una forma de vasculitis idiopática limitada al cerebro, la médula espinal y los tejidos circundantes. El diagnóstico definitivo requiere confirmación histológica o exclusión de aquellos trastornos que puedan dar cuadros similares^{2,3}.

Desde su primera descripción, la vasculitis primaria del SNC ha sido descrita bajo una variedad de términos como angeitis aislada del SNC²; angeitis idiopática del SNC y angeitis primaria del SNC (o PACNS de sus siglas en inglés Primary Angitis of Central Nervous System). Este último término fue propuesto por Calabrese que contribuyó notablemente al conocimiento de esta entidad proponiendo unos criterios diagnósticos, así como una descripción del curso y pronóstico⁴.

La literatura más reciente propone el término en inglés de “childhood primary angitis of the CNS”, o cPACNS^{1,5}. A pesar de que hay pocas series que analicen casos pediátricos se han encontrado diferencias entre los casos pediátricos y esta entidad en adultos.

MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN

Presencia de un déficit de otro manera inexplicado junto con hallazgos típicos angiográficos o histológicos de vasculitis en el SNC y sin evidencia de vasculitis sistémica o ninguna otra condición que pudiera confundir los hallazgos angiográficos o patológicos^{1,6}.

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

Tabla 1	
Subtipos clínicos y frecuencia de Angiítis Primaria del sistema Nerviosos Central (APSNC).	
Angiítis granulomatosa del Sistema Nervioso Central (AGSNC)	20-24%
Angiítis benigna del Sistema Nervioso Central (ABSNC)	26%
Presentación como lesión de masa	15%
Presentación con compromiso de la médula espinal	14%
APSNC asociado a amiloide	Menor 1%
Vasculitis asociada a sarcoidosis	ND
APSNC asociada a Varicela Zóster	ND

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

EPIDEMIOLOGÍA

Se desconoce la incidencia real de esta entidad en la infancia debido a que es muy poco frecuente. Se han descrito casos en cualquier edad pediátrica, incluyendo el período de lactante^{2,6}.

CLÍNICA

Los síntomas clínicos muestran un amplio rango de síntomas, desde accidentes vasculares cerebrales (AVC) hasta cuadros de encefalopatía, con frecuencia asociados a importantes cefaleas. Los síntomas clínicos pueden ser diferentes dependiendo del tamaño de los vasos afectados^{1,2,7}.

- cPACNS afectando arterias de tamaño grande y mediano:
Presentan más típicamente síntomas agudos consistentes en:
o AVC por isquemia de grandes arterias
o Hemorragia subaracnoidea
o Accidentes isquémicos transitorios.
o Síntomas prodrómicos menores.

- cPACNS afectando a vasos de pequeño calibre.
Presentan más típicamente síntomas graduales de:
o Cefaleas persistentes
o Déficit neurológicos focales progresivos
o Empeoramiento cognitivo
o Trastorno de carácter
o Cambios de conducta
o Convulsiones focales.

Algunos pacientes pueden presentar afectación simultánea de vasos de pequeño y mediano y gran calibre. La aparición de los síntomas en estos pacientes varía, así mientras que algunos presentan déficits neurológicos rápidamente progresivos otros presentan hallazgos focales o generalizados de aparición progresiva en semanas o meses^{1,2,6,7}.

DIAGNÓSTICO

Pruebas de laboratorio

No hay pruebas de laboratorio específicas que permitan el diagnóstico de cPACNS, aunque hay una serie de pruebas serológicas o bioquímicas que deben realizarse para excluir enfermedades sistémicas.^{1,2,6}

- VSG, PCR, cifras de leucocitos, inmunoglobulinas, complemento C3: Pueden estar elevados, aunque su normalidad, como la de otros marcadores de inflamación no excluye la existencia de una vasculitis del SNC.
- ANA: normalmente son negativos, aunque su presencia a títulos bajos no excluye la existencia de una cPACNS
- ANCA (anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo), anti-Ro, anti-La, factor reumatoide, enzima convertidor de angiotensina (ECA) son negativos.
- Electroforesis de proteínas del suero debe ser normal
- Los estudios serológicos deben permitir descartar virus varicela-zoster, virus de la inmunodeficiencia humana, citomegalovirus, virus hepatitis B y C, Borrelia burgdorferi, Treponema pallidum, infecciones por Rickettsias entre otras.
- Las infecciones por Micobacterium tuberculosis o fúngicas también deben ser descartadas.
- Anticuerpos anticardiolipina: Normalmente son negativos, aunque algunos autores han descrito su presencia a título bajo hasta en un 50% de los pacientes.

Líquido cefalorraquídeo (LCR)

Alterado en un 50% (30-80%) de los pacientes. Se puede encontrar un aumento de proteínas o de una pleocitosis linfocítica. El análisis del LCR debe incluir las tinciones adecuadas, cultivos y serologías para descartar una infección del SNC, y citologías para descartar neoplasias. Se ha visto que en ocasiones el curso de la enfermedad sigue una estrecha correlación con los cambios en el LCR⁸.

Pruebas de imagen

- *Tomografía Computada*: puede mostrar un infarto isquémico o una lesión con efecto masa. Tiene una baja sensibilidad, aunque puede jugar un papel para excluir otras etiologías cuando una Resonancia Magnética está disponible, o para descartar una hemorragia de manera precoz^{8,9}.

- *Resonancia Magnética*: Sensible, pero no específica. Se pueden observar lesiones de isquemia y cambios inflamatorios afectando la sustancia blanca y el córtex, hemorragias intracerebrales o subaracnoideas, así como hallazgos que recuerdan enfermedades desmielinizantes y lesiones sugestivas de tumor. No hay hallazgos patognomónicos tampoco no hay estudios sobre el valor predictivo de técnicas como las secuencias de inversión-recuperación, difusión o la administración de contraste con gadolinio^{8,10,11}.

- *Angiografía*: Considerada la prueba más sensible, aunque los hallazgos no son patognomónicos. Puede mostrar zonas únicas o múltiples de estrechamiento segmentario, dilataciones a lo largo del curso de un vaso, oclusiones vasculares, márgenes de los vasos borrosos y formación de colaterales. Puede observarse un tiempo de circulación prolongado en las áreas vasculares afectadas^{1,8}.

La angiografía ha sido clasificada en tres grados: de alta probabilidad, en la que se encuentran múltiples áreas de estenosis y ectasia en múltiples lechos vasculares; de probabilidad intermedia, con múltiples áreas de estenosis y ectasia en vaso único; y de probabilidad baja: aquella en la que se encuentran signos de efecto de masa, estenosis de vaso único u oclusión de un vaso aislado. La angiografía en términos generales presenta una sensibilidad baja^{10,11}.

La angiografía de alta probabilidad se encuentra presente en un 40% de los casos. Pese a este bajo porcentaje, se considera a la angiografía un examen en general útil, aunque en muchas circunstancias no asegura el diagnóstico de APSNC. Otro hallazgo posible son los microaneurismas múltiples, aunque sin la especificidad de los aneurismas viscerales. Otra utilidad de la angiografía es evaluación de la evolución de la enfermedad al repetirla después del tratamiento.

- *Angio-Resonancia Magnética*: Presenta la ventaja frente a la angiografía convencional de ser una técnica no-invasiva, aunque su normalidad no excluye la realización de una angiografía convencional^{1,8}.

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

TABLA 2. EXÁMENES DIAGNÓSTICOS EN VASCULITIS PRIMARIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	N° pacientes	Ref.
Histología	83%	100%	100%	90%	30	1
	53%	87%	80%	70%	15	2
Líquido cefalorraquídeo	100%	40%	37%	100%	27	1
Angiografía	78%	14%	37%	50%	23	1
	80%	26%	22%	83%	24	2
RNM Global	83%	19%	43%	60%	28	1
	100%	36%	33%	100%	29	2
Señal hiperintensa	58%	81%	70%	72%	28	1
Alteración en sustancia blanca	33%	75%	50%	60%	28	1

VPP: valor predictivo positivo.

VPN: valor predictivo negativo.

RNM: Resonancia nuclear magnética.

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

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

Biopsia cerebral

A pesar de que se considera el “goldstandard” para el diagnóstico, hay pocos casos publicados de biopsias electivas en niños con sospecha de cPACNS. Las biopsias de leptomeninges o áreas del cerebro que se habían visto afectadas en las pruebas de imagen pueden mostrar en la anatomía patológica infiltrados multifocales y segmentarios, necrosis fibrinoide, y fibrosis de vasos indicando lesiones en fase de curación. Los infiltrados consisten predominantemente en linfocitos asociados a células gigantes que forman granulomas y eosinófilos. Los infiltrados linfocíticos pueden ser los primeros signos detectados de inflamación, mientras que la presencia de granulomas puede implicar una forma más agresiva o más avanzada del proceso. Las lesiones vasculares pueden ser segmentarias, multifocales o discontinuas (sensibilidad: 50-80%). En ausencia de lesiones focales, la biopsia temporal del hemisferio no dominante es el lugar preferido para la obtención de muestras. Las biopsias de meninges basales son importantes para excluir infecciones y sarcoidosis.^{1,2,7,8}

En los pacientes con lesiones de pequeño vaso las pruebas de imagen con frecuencia no detectan los cambios, es en estos casos que la biopsia de cerebro y de leptomeninges puede permitir la detección de la vasculitis, aunque debido a que las lesiones pueden ser segmentarias, multifocales o discontinuas, las biopsias pueden no ser diagnósticas. A pesar de ello es en estos pacientes que el riesgo-beneficio de realizar una biopsia es más bajo¹.

Es el único método de diagnóstico específico. Dos estudios recientes refuerzan la utilidad de la biopsia y la no especificidad de otros métodos diagnósticos.

En el primero, Chu y cols., en la Universidad de Duke, examinaron 30 biopsias para descartar vasculitis. Nueve de ellas mostraron vasculitis aislada del SNC, 22 de los pacientes tenían angiografía cerebral que mostró estenosis segmentaria y arosariado más frecuentemente en pacientes con otros diagnósticos o con biopsias normales. Alrawi y cols. mostraron la experiencia en 61 pacientes de la Universidad de Michigan, encontrando vasculitis aislada en 22 (36%). Las alteraciones angiográficas en los casos en que se practicó fueron similares en pacientes con o sin vasculitis.^{14,15}

Criterios diagnósticos

- 1.- La presencia de un déficit neurológico inexplicado a pesar de un proceso de evaluación completo.
- 2.- Una angiografía altamente sugestiva de arteritis y/o evidencia en la anatomía patológica de arteritis afectando al SNC.
- 3.- Exclusión de todas aquellas enfermedades capaces de imitar los hallazgos angiográficos o asociados con inflamación vascular del SNC.¹² (Tabla 3)

TABLA 3 CAUSAS DE VASCULITIS SECUNDARIAS DEL SNC EN NIÑOS.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS:	ENFERMEDADES INFLAMATORIAS:
- Bacterias causantes de meningitis purulentas: streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseriameningitidis.	- Lupus eritematosos sistémico - Síndrome de Sjögren - Enfermedad de Behcet - Enfermedad de Takayasu - Poliarteritis nodosa - Poliangeitis microscópica - Enfermedad de Kawasaki - Síndrome de Churg Strauss - Granulomatosis de Wegener. - Sarcoidosis - Enfermedad inflamatoria intestinal

- Otras bacterias y mycobacterias atípicas: Mycobacterium tuberculosis, borreliaburgdorferi, mycoplasmapneumoniae, cryptococcusneoformans, treponema pallidum, Rickettsia.	OTRAS:
- Agentes virales: Virus varicela zoster, CMV, virus Hepatitis B, virus Hepatitis C, virus encefalitis japonesa, HIV.	- Arteriopatía asociada a enfermedad de células falciformes. - Púrpura trombóticatrombocitopénica. - Vasculopatía por radiación - Endocarditis infecciosa - Enfermedad de Moya-moya - Displasia fibromuscular - Enfermedad injerto contra huésped.
- Hongos: aspergillus, coccidioides, mucormicosis, hystoplasmacapsulatum.	ENFERMEDADES PROTROMBÓTICAS (SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO)
- Protozoos: malaria, toxoplasma	
VASCULITIS DEL SNC SEUNDARIA A FÁRMACOS Y DROGAS:	
- Anfetamina	
- Efedrina	
- Eroina	
- Cocaína	
- Fenilpropanolamina	
VASCULITIS DEL SNC ASOCIADAS A ENFERMEDADES LINFOPROLIFERATIVAS U OTRAS NEOPLASIAS	

En aquellos pacientes con cambios angiográficos típicos en los cuáles otras enfermedades hayan sido descartadas puede aceptarse el diagnóstico de cPACNS^{1,6}.

TRATAMIENTO

No hay estudios controlados sobre tratamientos en cPACNS. Los corticoides son la terapia de primera línea.

Sin embargo el uso combinado de corticoesteroides y ciclofosfamida tiene mejor pronóstico comparado con el uso de corticoides aislado⁶.

- La dosis de corticoides y la vía de administración depende del grado de severidad del cuadro. En casos graves es recomendable utilizar corticoides en pulsos (prednisona a 30 mg/kg/día hasta un máximo de 1000 mg/kg/día) intravenosamente durante 3 días seguido de 1 mg/kg/día de prednisona o dosis equivalente. Después del control de enfermedad los corticoides se deben reducir de manera lenta y progresiva.

- Ciclofosfamida endovenosa en pulsos, dosis de 500-1000 mg/m², cada 2 semanas las tres primera veces y después a intervalos mensuales.

- Ciclofosfamida oral a dosis de 2-2'5 mg/kg/día tiene una mayor capacidad inmunosupresora aunque también aumentan sus efectos secundarios.

La duración óptima del tratamiento es desconocida aunque se sugiere un período de 12 meses después de la remisión clínica, asociado con una cuidadosa monitorización angiográfica, antes de reducir el tratamiento.

La azatioprina y el metotrexate se han propuesto como fármacos ahorradores de corticoides en estos pacientes.

Los antiagregantes plaquetarios y los anticoagulantes se han recomendado como un tratamiento adicional de mantenimiento.

La respuesta al tratamiento puede monitorizarse mediante la estabilización de las manifestaciones clínica, la estabilización de las manifestaciones radiológicas (angiografía) y la normalización de las pruebas de laboratorio (VSG y análisis del LCR)^{1,6}.

PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO

No se dispone de estudios longitudinales en pacientes con cPACNS, a partir de datos publicados en adultos en líneas generales podríamos considerar:^{1,13}

- Factores de mal pronóstico:
 - o Accidentes vasculares cerebrales secundario a la afectación de arterias de tamaño grande y/o mediano.
 - o La existencia de estenosis proximales en la angiografía o La presencia de lesiones granulomatosas en la anatomía patológica.
 - o El retraso en el inicio de la terapia inmunosupresora.

- Factores de buen pronóstico estarían:
 - o La disfunción neurocognitiva.
 - o Cefaleas
 - o Estenosis multifocales en la angiografía
 - o La terapia inmunosupresora.

Hay que tener en cuenta que la afectación del SNC puede ser el primer síntoma en algunas enfermedades reumáticas, por lo que un cuidadoso seguimiento es parte esencial del seguimiento. Así mismo hay que considerar la morbilidad asociada al tratamiento como la osteoporosis, la toxicidad por fármacos, etc.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La vasculitis primaria del sistema nervioso central es una rara enfermedad inflamatoria recientemente reconocida como causa de déficit neurológico severo y deterioro neurológico inexplicable en niños previamente sanos. Existen pocos casos de vasculitis cerebral primaria publicados en la literatura desde que se la describió en la década de los 50⁵. La serie más numerosa llega a 101 pacientes¹ y, como en la mayoría de los casos, incluye muchos enfermos sin diagnóstico histopatológico, basándose sólo en los criterios propuestos por Calabrese y col en 1987⁶ (déficit neurológico adquirido de causa desconocida luego de un completo análisis clínico y de laboratorio, angiograma compatible y ausencia de vasculitis sistémica u otra enfermedad que pueda generar dicho patrón angiográfico). Por otro lado la mayoría de los casos son estudios retrospectivos. Todo esto convierte dicha enfermedad en un trastorno no bien caracterizado y con pautas de manejo poco claras.

JUSTIFICACIÓN

Cada centro de atención de enfermedades reumatológicas, en este caso, de presentación en la infancia, debe mantener un registro continuo y actualizado de sus patologías, incluyendo la forma de presentación y seguimiento, con una proyección real en protocolos de diagnóstico y tratamiento; de la misma manera es conveniente realizar una evaluación comparativa con otros centros a nivel internacional.

Debido a que el Hospital Infantil de México es un Instituto Nacional de Salud y centro de referencia para patologías que ameritan atención en un tercer nivel, como lo es la vasculitis primaria del Sistema Nervioso Central, es imperativo conocer su espectro de presentación en la población que atendemos, con el objetivo de realizar un diagnóstico más certero para brindar un tratamiento oportuno, limitando complicaciones y secuelas posibles.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Describir la presentación de alteraciones neurológicas de los pacientes pediátricos con Vasculitis Primaria del Sistema Nervioso Central y las alteraciones por resonancia magnética.

Objetivos específicos:

Describir las características clínicas y de gabinete inicial de las vasculitis primarias de sistema nervioso central de los casos reportados.

Comparar el diagnóstico de ingreso y diagnóstico final de cada caso encontrado.

Describir el tratamiento utilizado en los pacientes con vasculitis primaria de sistema nervioso central.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: Reporte de casos.

Se revisaron en el archivo clínico del Hospital Infantil de México, los expedientes de pacientes con diagnóstico de Vasculitis Primaria del Sistema Nervioso Central que acudieron al Servicio de Reumatología entre 2006 al 2012 que tuvieron por lo menos 1 año de seguimiento en la consulta externa.

Criterios de Inclusión

Expedientes de pacientes con diagnóstico de Vasculitis Primaria del Sistema Nervioso Central, que cumplan los criterios.

Criterios de Exclusión

Falta de seguimiento de por lo menos un año.

Enfermedad autoinmune asociada. Definida como la presencia de otra enfermedad inmunológica, tales como: dermatomiositis, artritis idiopática juvenil, esclerodermia, hepatitis autoinmune, tiroiditis autoinmune o síndrome de Sjögren.

Descripción de Variables:

Edad: edad al momento del diagnóstico expresada en años.

Cuantitativa continua.

Género: Masculino o femenino

Cualitativa nominal dicotómica.

Tiempo de evolución:

Tiempo comprendido entre la aparición de la primera manifestación y el momento en que se realizó el diagnóstico, expresado en meses.

Cuantitativa discreta.

Antecedente infeccioso:

Cualquier evento infeccioso identificado un mes previo a las manifestaciones neurológicas.

Presente o ausente.

Cuantitativa nominal dicotómica.

Manifestación inicial.

Definida como la sintomatología neurológica, con la cual inicia la enfermedad.

Cualitativa nominal

Cambios por resonancia magnética o tomografía:

Definidos como las alteraciones en la vasculatura cerebral por fenómeno de arrosamiento, vasoespasmo o disminución del calibre.

Presente o ausente.

Cuantitativa nominal dicotómica.

Tratamiento:

Definidos como el conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad.

Cuantitativa nominal dicotómica.

LIMITANTES DEL ESTUDIO

La presencia de expedientes incompletos, así como la falta de seguimiento y el reducido número de expedientes incluidos en el estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Debido a que es un estudio de Reporte de casos, se calcularon únicamente frecuencias y porcentajes correspondientes. La presentación de los resultados se realiza a través de la presentación de caso por caso.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

En todo momento se guardó el anonimato de los pacientes incluidos, debido a que el estudio no influyó en el manejo de los pacientes no se requirió de consentimiento informado para su inclusión.

RESULTADOS

REPORTE DE CASOS

Paciente 1.

Paciente femenino de 8 años de edad, en seguimiento por la consulta externa de endocrinología por diagnóstico de Hiperandrogenismo, pubarca precoz y neurología por *migraña sin aura y trastorno por déficit de atención e hiperactividad*, tratada con metilfenidato 0.5mgkgdía.

Padecimiento de 2 años de evolución por presencia de cefalea de tipo migrañoso 1-2 veces al mes, agregándose *amaurosis fugaz* por lo que se solicitó angiotomografía cerebral observándose *arrosariamiento de ambas arterias cerebrales medias y disminución del calibre de las arterias cerebrales posteriores*. Con alta sospecha de vasculitis primaria, por lo que se inicia tratamiento con azatioprina 1.6 mgkgd, mostrando mejoría de migraña.

5 meses después presenta nuevamente cefalea y evento de amaurosis fugaz por lo que se incrementa dosis de azatioprina y se solicita angiorresonancia cerebral reportando: arrosariamiento principalmente a nivel de la circulación posterior izquierda, con evidencia de vasoespasmismo de circulación cerebral posterior, con posibilidad de trombo a nivel de seno transversal izquierdo por lo que inicia manejo con pulsos de metilprednisolona 30mgkgd (3 totales) y ciclofosfamida mensual. Inicia deflazacort 2mgkgd en lugar de prednisona para disminuir efectos secundarios debido a hiperandrogenismo, se descarta trombo ocular. Se inicia tratamiento anticoagulante por probable trombo a nivel de seno transversal con acenocumarina 0.1mgkgd y enoxaparina 1mgkgd por 3 días para evitar efecto paradójico. Se reporta perfil de síndrome anticuerpos antifosfolípidos negativo. Anti DNA negativo, ANA nucleolar 1:80, ANCA negativo, anticoagulante lúpico negativo. Antitrombina III 154 %, proteína C: 166, proteína S: 94%. Complemento e inmunoglobulinas normales.

Tres meses posterior a inicio de bolos de ciclofosfamida se realiza angiorresonancia con persistencia de disminución de calibre del seno transversal del lado derecho, así como contornos irregulares de ambas cerebrales posteriores predominando la izquierda. (Figura 1). Inicia micofenolato a 1050 mgm2scd, ácido acetil salicílico 2.5mgkgd, azatioprina a 2.2 mgkgd. Se administra sexto y último bolo de ciclofosfamida 500 mgm2scdo.

Actualmente asintomática.



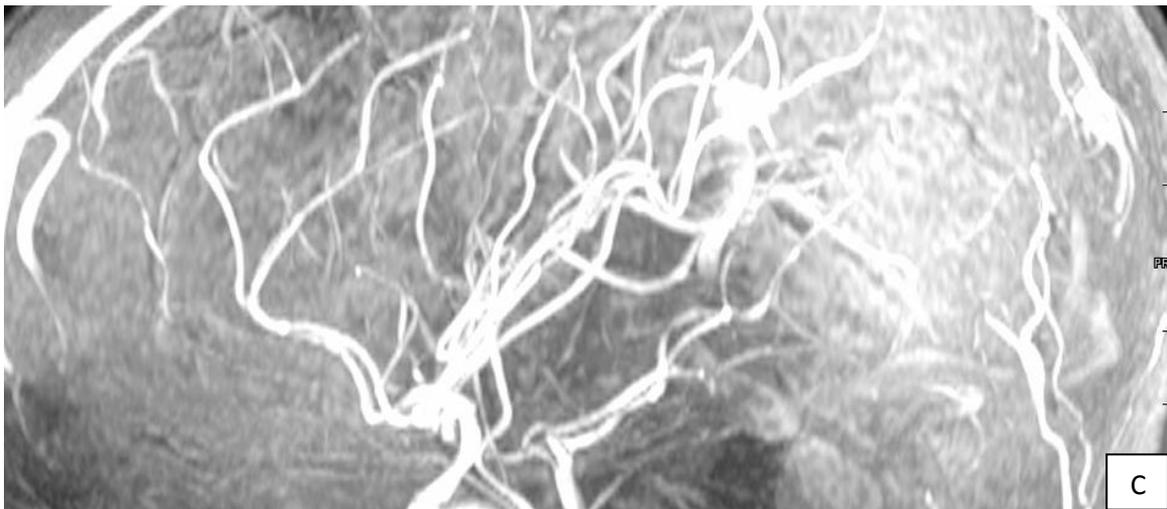
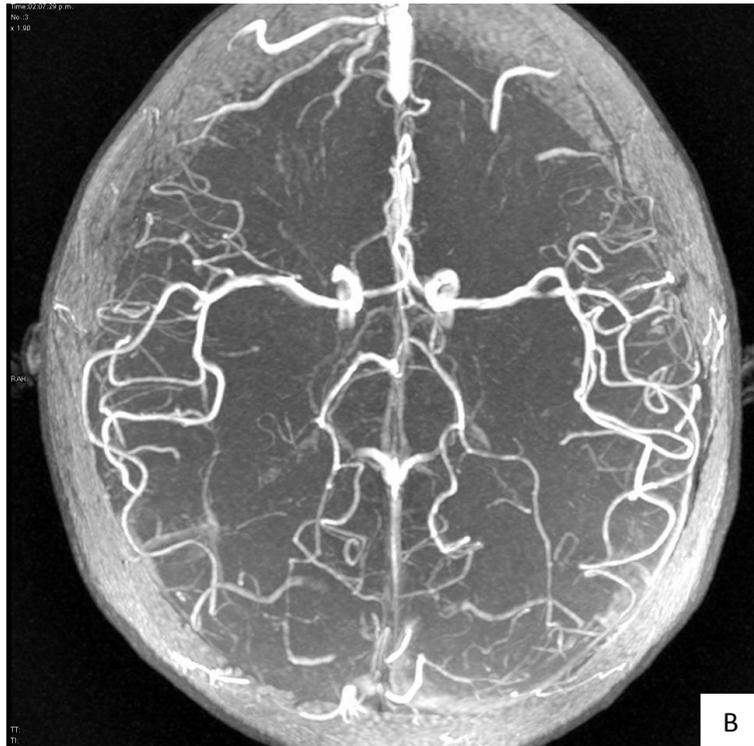


Figura 1. A,B y C. Angiorresonancia: disminución de calibre del seno transverso del lado derecho, así como contornos irregulares de ambas cerebrales posteriores predominando la izquierda.

Paciente 2.

Se trata de paciente femenino de 4 años de edad.

Iniciando padecimiento con pérdida súbita del estado de alerta, presencia de *crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas*. Presentando a las 48 hrs *debilidad progresiva de miembros inferiores* hasta imposibilitar deambulaci3n, astenia, adinamia, irritabilidad y p3rdida de control de esfínteres. Se impregna con DFH, dejando dosis de mantenimiento, se realiza punción lumbar, TAC normal y RMN normal. EEG con disfunci3n leve sin actividad epil3ptica, considerando probable encefalomielitis diseminada aguda. Iniciando 5 bolos con esteroide, con recuperaci3n de fuerza muscular, sin control de esfínteres.

3 semanas despu3s con presencia de irritabilidad, agitaci3n, afasia, mala interacci3n con el medio y p3rdida de la marcha. Se realiza Punci3n Lumbar con prote3nas de 37 mg/dl, glucosa 78 mg/dl, leucos 0. EEG con disfunci3n moderada sin actividad epil3ptica. Se descarta intoxicaci3n por plomo, zinc y mercurio. Anticuerpos anti P-ribosomal 5.6, anticuerpos antinucleares positivos en LCR. Se realiza angiorresonancia encontrando *disminuci3n de calibre de los vasos de forma generalizada, con arrosariamiento*, se indica segundo ciclo de esteroide. Se administran 5 pulsos IV metilprednisolona 30mgkgd, sin obtener mejoría, iniciando Azatioprina 1mgkgd, prednisona dosis plena y metotrexate 20mgm2scd IM semanal. Inicia ciclofosfamida y se administra gamaglobulina 1 dosis, recibiendo 6 bolos mensuales de ciclofosfamida 500 mgm2scdo. Con adecuada evoluci3n cl3nica. Angiorresonancia de control a los 6 meses normal (Figura 2). Continuando tratamiento con azatioprina 2mgkgd. Actualmente asintomática.

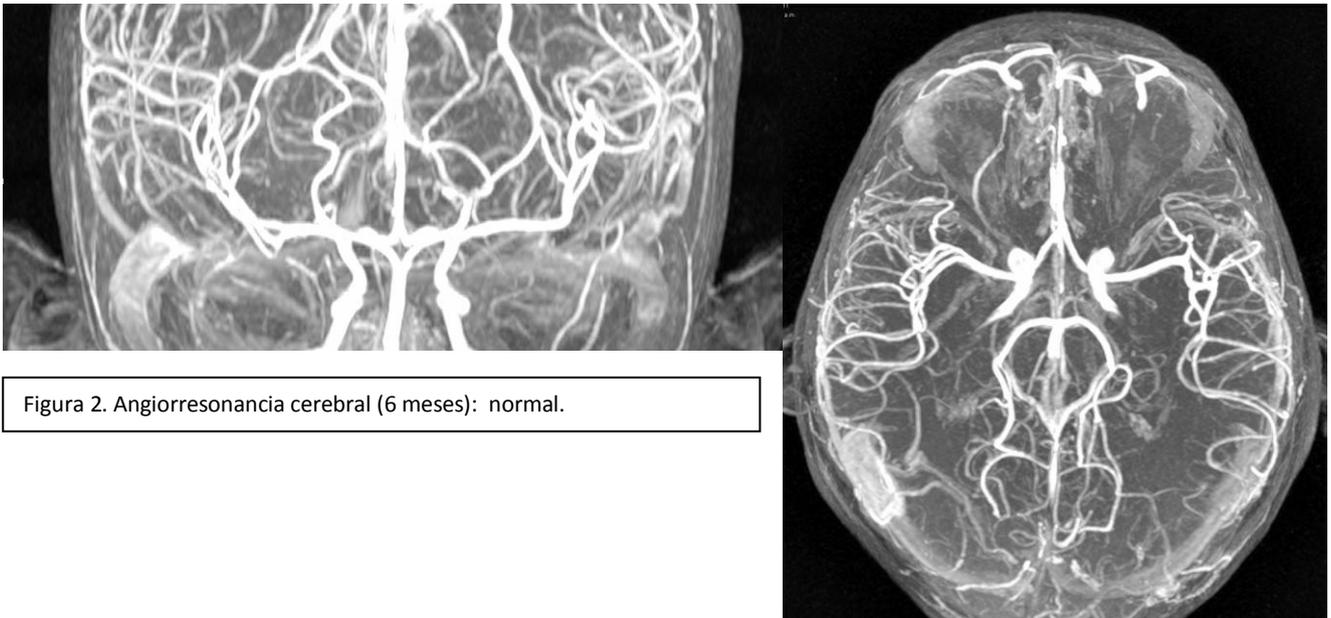


Figura 2. Angiorresonancia cerebral (6 meses): normal.

Paciente 3.

Se trata de paciente masculino de 15 años de edad (actualmente 18 años).

Padecimiento de 3 meses de evolución caracterizado por *depresión mayor, temblor en mano derecha de intención*, asociado con estrés, progresivo, un mes previo en ambas manos y posteriormente en cara, aumentando de intensidad y también en reposo, el cual se quita con el sueño. *Debilidad en miembros inferiores* de un mes de evolución y aumento en la urgencia urinaria, en ocasiones con poliuria e incontinencia urinaria. Refiriendo además caída de cabello. Iniciando protocolo de estudio, se realiza resonancia magnética de cráneo, donde se observa disminución del volumen cerebral, realce continuo de todo el espacio subaracnoideo.

Punción lumbar con elevación de proteínas totales 545, glucosa de 37, leucos 0, Biometría hemática con leucopenia de 3,300, con elevación de inmunoglobulinas principalmente IgE 1960, complemento normal, reporte de patología de LCR con abundantes linfocitos, por lo que se realiza segunda punción lumbar con aumento en proteínas de 785, glucosa de 36, leucos 0. Reacciones febriles negativas, PPD negativo, ACTH, cortisol y perfil tiroideo normal, TORCH negativo, VIH no reactivo, cultivos de LCR viral y bacteriano negativos, tinta china negativa. Serología para Epstein bar negativa. Niveles de B12 y folatos normales. TAC simple y contrastada de cuello, tórax, abdomen y pelvis sin hallazgos sugestivos de patrón neoplásico. Inmunológicos: antiB2GPI Ig G e IgM negativos, aCLlgG e IgM negativos, anti-DNA 8.5 negativo, ANA nucleolar > 1:5120, citoplásmico > 1: 5120, cANCA 1:160 positivo, xANCA 1:80 positivo. PCR para complejo Mycobacterium Tuberculosis en LCR negativo. Electromiografía normal.

Se realiza Angiorresonancia observando *asimetría en arterias cerebrales medias y cerebral posterior a expensas de disminución del calibre del lado derecho, hiperintensidad de la sustancia periventricular con tendencia a la colpocefalia, con ensanchamiento de los espacios subaracnoideos*. (Figura 3)

Inicia tratamiento con azatioprina dosis plena 2.3 mg/kgd, 5 pulsos de metilprednisolona y 1 de ciclofosfamida. Continuando con 7 pulsos de ciclofosfamida mensual, cursando con toxicidad hematológica secundaria a inmunosupresión, por lo que se disminuye dosis de azatioprina y se cambia a metotrexate.

Debido a falta de respuesta tanto clínica como por imagen, se decide iniciar pulsos de gammaglobulina humana 70 gr mensuales. Se administran 5 pulsos mensuales de gammaglobulina. Con inmunosupresor de mantenimiento a base de metotrexate

Control de angiorresonancia: comparativamente el calibre de las estructuras vasculares del polígono se encuentra sin cambios. Fase venosa sistema superficial y profundo sin alteración. En las imágenes con gadolinio con patrón de realce normal.



Figura 3. Angiorresonancia inicial: disminución de calibre de circulación posterior. Arrosamiento.

Paciente 4.

Paciente femenino de 10 años de edad.

Con presencia *cefalea* de 1 mes de evolución, presentándose 2 por semana, con la aparición súbita de *afasia*, posteriormente con *crisis convulsivas focalizadas a hemicuerpo derecho y secundariamente generalizadas* manejadas con DFH y carbamazepina. Sin historia de fiebre. Líquido cefalorraquídeo: proteínas 21 mg/dl, glucosa 41 mg/dl, leucos 0, cultivo negativo. EEG: actividad epiléptica en región fronto-temporal izquierda. Angiorresonancia: arrosariamiento de las cerebrales medias y en menor grado de la arteria cerebral anterior. ANA negativo, Anti DNA negativo, ANCA negativo, ANTI-B2GPI IgG negativo, ANTI-B2GPI IGM (+) 93.2, antipRibosomal negativo, hipocomplementemia. Anticoagulante lúpico negativo.

Inicia tratamiento con AVP 25mgkgd y risperidona, continuando con rehabilitación y terapia de lenguaje, con mejoría importante de sintomatología en los siguientes 6 meses.

Se toma angiorresonancia de control *reportando fenómeno de arrosariamiento que involucra la carótida interna y sus 2 ramas en segmento A1, M1 y M2*. Se integra diagnóstico de vasculitis primaria de sistema nervioso central e inicia tratamiento con metilprednisolona 3 bolos 1 gr/dosis, posteriormente prednisona a dosis plena 60 mg/día, azatioprina 1.8 mgkgdía y recibe 6 bolos mensuales de ciclofosfamida 1 gr/dosis. Con descenso progresivo de prednisona hasta suspender. Reportándose mioclonías del sueño y cefalea por lo que se incrementa dosis azatioprina a 2.3 mgkgdía. Con angiorresonancia de control: contornos irregulares de las arterias tanto de la circulación anterior y posterior, bilateral con mayor disminución del lado izquierdo. Con mejoría con respecto a la previa. Inmunológicos de control negativos (Anticoagulante lúpico, B2GP1, ANCAS, antiDNA, antinucleosomas, antipRibosomal).

Actualmente asintomática.

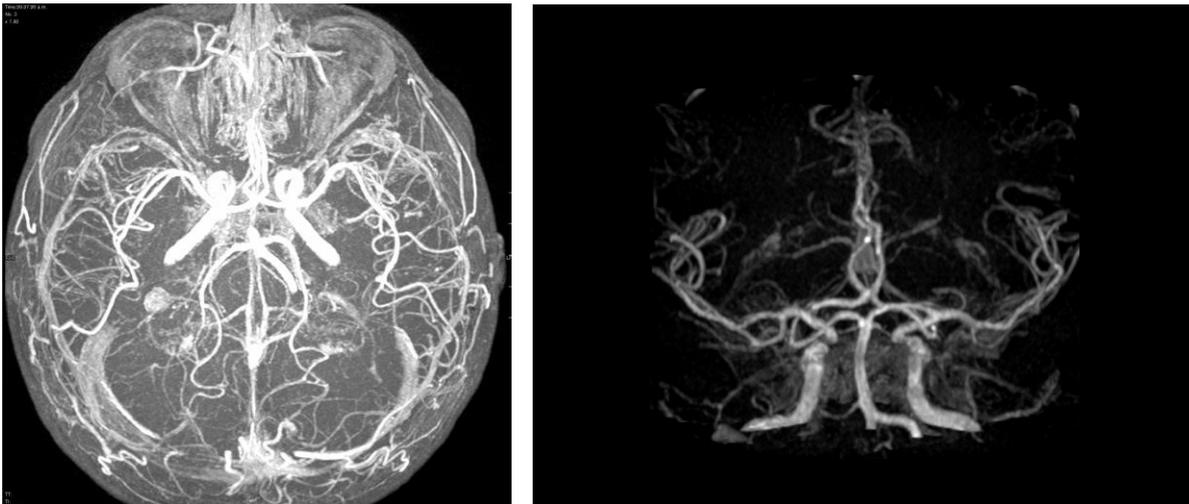


Figura 4. Angiorresonancia (control 6 años): contornos irregulares de las arterias tanto de la circulación anterior y posterior

Paciente 5.

Paciente femenino, de 13 años de edad.

Antecedente de crisis convulsivas en 3 ocasiones, tratada con ácido valproico desde los 11 años, con padecimiento de 4 años de evolución con presencia de artralgiás en rodillas y tobillos, no se documenta o refiere artritis, con *pérdida progresiva de la fuerza muscular*, hasta limitación de la deambulación, con presencia de *déficit cognitivo y cefalea* de 1 mes de evolución en región frontal, asociada a náuseas, fotofobia y vómito ocasional, presentándose 3 veces por semana, recibiendo tratamiento con AINES (diclofenaco, naproxeno) sin mejoría. Dentro de su abordaje no se documentó pérdida de cabello, fotosensibilidad, eritema malar, artritis, enzimas musculares normales. Electroencefalograma: disfunción leve, moderada actividad basal. Angiorresonancia: *contornos irregulares de forma generalizada y particularmente de la cerebral posterior izquierda que además tiene un nacimiento a partir de la comunicante posterior ipsilateral como variante anatómica: fenómeno de arrosamiento. Disminución del calibre de los senos transversos bilateral con dominancia del sigmoides izquierdo.* Conducción sensorial en límite inferior de normalidad. PESS de nervio mediano derecho e izquierdo: normal. PESS de nervio tibial derecho e izquierdo con retraso en la conducción (desmielinizante). Presencia de inmunológicos positivos en Líquido cefalorraquídeo: anti-DNA positivo 94, ANA positivo, MF1:160, cito 1: 40, P-ribosomal positivo 5.7. inmunológicos séricos negativos. No se realiza biopsia cerebral. Inicia tratamiento con prednisona 60mg/día y azatioprina 1.83mg/kgd. Con adecuada evolución.

Actualmente asintomática.

Paciente 6.

Paciente femenino de 12 años de edad, antecedente de internamiento a los 7 años, en hospital de segundo nivel por cuadro de *amaurosis y crisis convulsivas parciales secundariamente generalizadas*, permaneciendo 5 días hospitalizada, sin presentar mas eventos convulsivos. Se le realizó TAC de cráneo con reporte verbal normal y punción lumbar normal. Egresada sin manejo.

Por segundo episodio de amaurosis es enviada al servicio de oftalmología diagnosticándole }neuritis óptica, recibiendo tratamiento con prednisona 50 mg cada 24 hrs por 3 meses, con mejoría. Perdiendo seguimiento.

A los 12 años de edad, es valorada en la consulta externa de neurología por padecimiento de 10 días de evolución caracterizado por *cefalea de tipo pulsátil, en región frontal, que avanza a región orbitaria, progresiva, acompañada de fosfenos, náusea y vómito*, agregándose a los 3 días *disminución de agudeza visual de ojo derecho y 2 días después siendo bilateral*; con mejoría parcial espontánea en los siguientes días.

Se inicia abordaje, realizándose punción lumbar, con reporte normal (proteínas 30 mg/dl, glucosa 39 mg/dl, leucos 0). Cultivo de LCR negativo. Potenciales somatosensoriales normales. Potenciales visuales que muestran presencia de flash o damero traduciendo una verdadera alteración de la vía visual. Bandas oligoclonales y proteína básica de mielina negativas. Electroencefalograma normal. Inmunoglobulinas y complemento normal. Anticardiolipina IgM 8, IgG 3.3, anticoagulante lúpico negativo, antiDNA negativo, B2GPI IgG 2.9, B2GPI IgM 2.5, ANA mo 1:80, ANCAc 1:20.

Angiotomografía cerebral con *fenómeno de vasoespasmo arterial, principalmente de la circulación posterior*. No se realiza biopsia cerebral. Se aplican 5 bolos de 1 gr de metilprednisolona, 5 bolos de ciclofosfamida mensuales de 1 gr e inicia azatioprina 150 mg/día (2mgkgd) y prednisona 60 mg/día con posterior esquema de reducción.

Angiorresonancia magnética de cráneo con persistencia de *disminución de calibre de las arterial cerebrales posteriores bilateral*.

Asintomática desde 2do bolo de ciclofosfamida.

Paciente 7

Paciente femenino de 14 años de edad con antecedentes heredofamiliares: abuela materna que padeció síndrome antifosfolípidos, madre con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. Hermana con síndrome de Raynaud.

Padecimiento de 2 años de evolución con *visión borrosa, pérdida súbita de la visión del ojo derecho, de 15 minutos de duración con recuperación espontánea*, manejada por el servicio de oftalmología con tratamiento sintomático, reportando 15 a 20 eventos de *amaurosis fugaz* con una frecuencia de 1 a 2 veces al mes, agregándose en los últimos 2 meses *cefalea frontal, temblor en mano de forma alternante*, por lo que se inicia abordaje. TAC de cráneo simple y contrastada sin alteraciones. Angiorresonancia cerebral con *disminución importante del calibre de arterias vertebrales, cerebrales medias y cerebrales posteriores, así como arrosariamiento de las mismas, vasoespasmo en arteria cerebral media, además de cisterna magna amplia*.

Inmunoglobulinas y complemento normales, VDRL negativo, VIH no reactivo. Electroencefalograma normal. Inmunológicos negativos ANCA negativos, ANA 1:80 moteado grueso, SSa 2.7, SSb 3.8, antiSm 2.3, ACL IgG 4.5, IgM 5.5, B2GP1, Ig G 2.5, IgM 3.6.

Inicia manejo con 3 bolos de metilprednisolona 500 mgm2scdosis, presentando durante su estancia hospitalaria choque séptico, con aislamiento en hemocultivo periférico de *Acinetobacter Iwoffii*, con presencia de vesículas peribucales, Tzanck positivo para inclusiones virales de tipo herpes. Iniciando manejo con cefalosporina de tercera generación y Aciclovir.

Al concluir esquema antibiótico y antiviral inicia prednisona a 60 mg/día, azatioprina 100 mg/día. Se administran 6 bolos mensuales de ciclofosfamida 500 mgm2dosis, clínicamente sin datos de enfermedad activa por lo que se suspende ciclofosfamida.

Angiorresonancia de control *reportando contornos irregulares a nivel de las arterias cerebrales medias*.

Con cefalea ocasional que cede espontáneamente. Con reducción de prednisona hasta suspender. Azatioprina 2.2 mgkgd. Actualmente asintomática con reducción de azatioprina a 1.6mgkgd (100 mg/día).

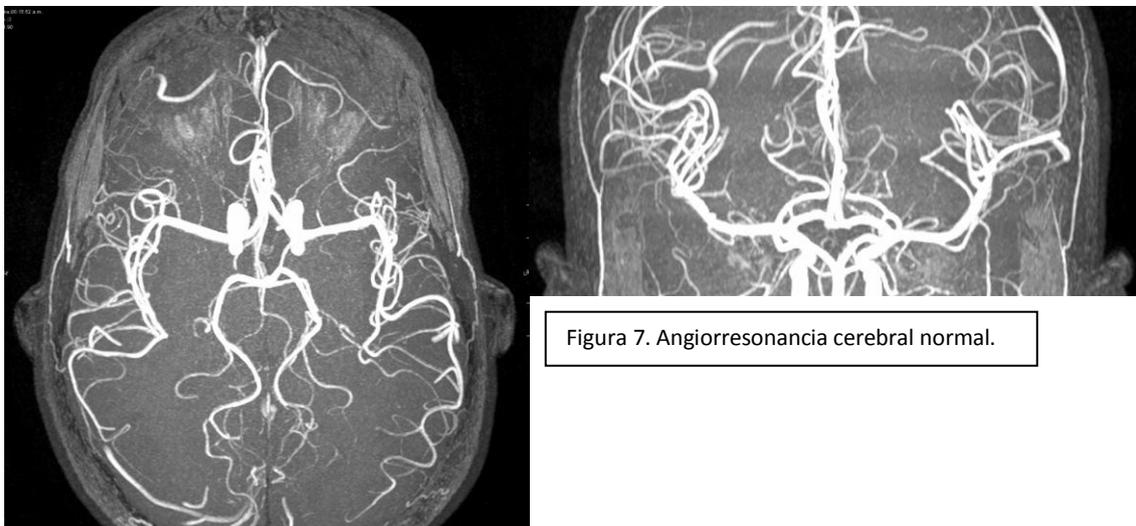


Figura 7. Angiorresonancia cerebral normal.

Paciente 8

Paciente femenino de 12 años de edad con padecimiento de 5 meses de evolución con *cefalea de tipo pulsátil, holocraneana, parestesias de las 4 extremidades de 10 días de evolución, así como marcha atáxica de 2 días de evolución*. Antecedente de ptosis palpebral derecha congénita, valorada por oftalmología por *disminución de agudeza visual OD 20/100, OI 20/40*. Con diagnóstico de parálisis de rama superior de 3er par craneal. Se administran 5 bolos de metilprednisolona 1 gramo/día. Punción lumbar (proteínas 18, glucosa 50, leucocitos 3). Anticuerpos LCR P-ribosomal 4.2 y anti-DNA 9.9 positivos, ANA negativo. Se realizan potenciales somatosensoriales del nervio mediano los cuales reportan proceso desmielinizante compatible con esclerosis múltiple. Se realiza angiorrresonancia cerebral con *disminución del calibre de los vasos*, bandas oligoclonales y proteína básica de mielina negativas, descartando esclerosis múltiple. Inmunológicos negativos. Anti-DNA cadena doble 6.1, cANCA 1:20, Anti-cardiolipina IgM 2.5, Anti-cardiolipina IgG 2.7, IGGI-BETA 2 GLICOPRO 2.4, IGMI-BETA 2 GLICOPRO 2.4, ANA-Nucleolar 1:160, ANA-Citoplásmico 1:40. Se hace diagnóstico de vasculitis primaria de SNC por lo que inician bolos de Ciclofosfamida 500 mgm2scdo.

Posterior a segundo bolo de ciclofosfamida es hospitalizada por exacerbación de vasculitis de Sistema Nervioso Central, con *hemiparesia izquierda, disminución de la agudeza visual y disfagia a líquidos*. Reporte de Serie esófago gastroduodenal normal, serología para VIH, EBV, CMV negativos. Se realiza SPECT cerebral con disminución importante de la perfusión cortical a nivel frontal izquierdo, así como en región parietal derecha, con datos en relación a vasculitis y probable infarto cortical. Durante su estancia se pasan 5 bolos de metilprednisolona y tercer bolo de ciclofosfamida 500mgm2scdo, se egresa con prednisona a dosis plena 60 mg/día y azatioprina 2 mgkgdía.

Angio TAC la cual reporta grandes vasos con presencia de muesca en aorta torácica y abdominal por arriba de las arterias renales, sin evidencia de obstrucción o estenosis.

Angiorresonancia de control con *disminución de calibre predominando en la circulación posterior bilateral*. En la fase venosa existe asimetría de los senos transversos dominando el derecho. (Figura 8)

Con mejoría de sintomatología, cefalea ocasional, que cede con analgésico.

Se realiza biopsia de parénquima cerebral, negativa para vasculitis.

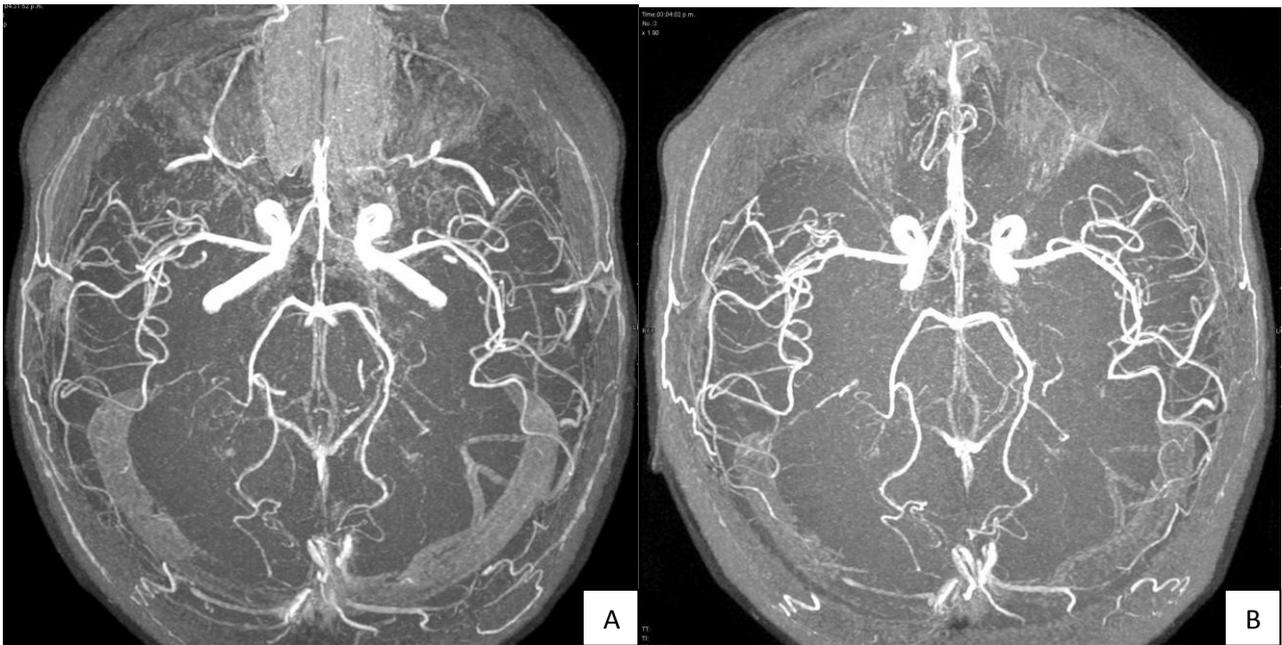


Figura 8. A Angiorresonancia al diagnóstico con disminución de calibre en circulación posterior.
B. Angiorresonancia de control posterior a tratamiento (14 meses) sin cambios significativos con respecto a previa.

Tabla 4. Presentación, tratamiento y evolución de casos pediátricos con Vasculitis primaria de Sistema Nervioso Central.

	EDAD AL DX	GÉNERO	TIEMPO DE EVOLUCIÓN	MANIFESTACIÓN INICIAL	Angiorresonancia	TAC	LCR	ANTECEDENTE INFECCIOSO	DIAGNÓSTICO INICIAL	EVOLUCIÓN CLÍNICA	TRATAMIENTO
Caso 1	8 años	F	2 años	Cefalea, amaurosis fugaz, ideas rebuscadas y poco congruentes, disfunción cognitiva.	Disminución del calibre con contornos irregulares de ambas cerebrales posteriores, de predominio izquierdo.	Arrosariamiento de ambas arterias cerebrales medias y disminución del calibre de las posteriores.	No	No	Migraña sin aura	Asintomática	Esteroides, CFM, AZT, micofenolato, ASA, metilfenidato
Caso 2	4 años	F	Agudo	Crisis convulsivas, debilidad de miembros inferiores, incontinencia urinaria.	Arrosariamiento, realce leptomenígeo normal.	No	Normal	No	Encefalomielitis diseminada aguda	Asintomática	Esteroides, CFM, MTX, AZT, Inmoglobulina
Caso 3	16 años	M	6 meses	Depresión mayor, temblor de intención, parestesias de miembros superiores, disminución de fuerza muscular, falta de control de esfínteres.	Asimetría en cerebral posterior a expensas de disminución del calibre del lado derecho e Hiperintensidad de sustancia periventricular.	No	Proteínas 785 mg/dl, glucosa de 36 mg/dl, leucos 0	No	Síndrome extrapiramidal en estudio. Probable síndrome infiltrativo.	Asintomático	Esteroides, CFM, MTX, AZT, Inmoglobulina
Caso 4	12 años	F	2 años	Crisis convulsivas, cefalea, afasia motora.	Arrosariamiento en vasos cerebrales, en carótidas internas.	No	Normal	No	Epilepsia parcial sintomática	Asintomática	Esteroides, CFM, AZT
Caso 5	13 años	F	1 año	Crisis convulsivas, cefalea, disfunción cognitiva, polineuropatía miembros inferiores.	Disminución del calibre de vasos y arrosariamiento de la circulación posterior cerebral.	No	No	No	Esclerosis múltiple	Asintomática	Prednisona, azatioprina
Caso 6	12 años	F	5 años	Crisis convulsivas, cefalea, amaurosis fugaz.	Disminución de calibre de las arterias cerebrales posteriores bilateral.	Vasoespasmó en cerebrales posteriores y en cerebrales medias.	Normal	No	Esclerosis múltiple	Asintomática	Esteroides, CFM, AZT
Caso 7	14 años	F	2 años	Amaurosis fugaz, cefalea, temblor	Arrosariamiento de arterias cerebrales vertebrales, medias y posteriores. Vasoespasmó arteria cerebral media.	Normal	Normal	No	Esclerosis múltiple	Asintomática	Esteroides, CFM, AZT
Caso 8	12 años	F	5 meses	Cefalea, parestesias, marcha atáxica, disminución de agudeza visual	Disminución de calibre de vasos y arrosariamiento.	No	Normal	No	Esclerosis múltiple	Cefalea, disminución fuerza muscular	Esteroides, CFM, AZT

TAC: Tomografía axial computarizada, LCR: Líquido cefalorraquídeo, Masculino, F: Femenino, CFM: Ciclofosfamida, AZT: Azatioprina, ASA: Ácido acetil salicílico, MTX: Metotrexate

DISCUSIÓN

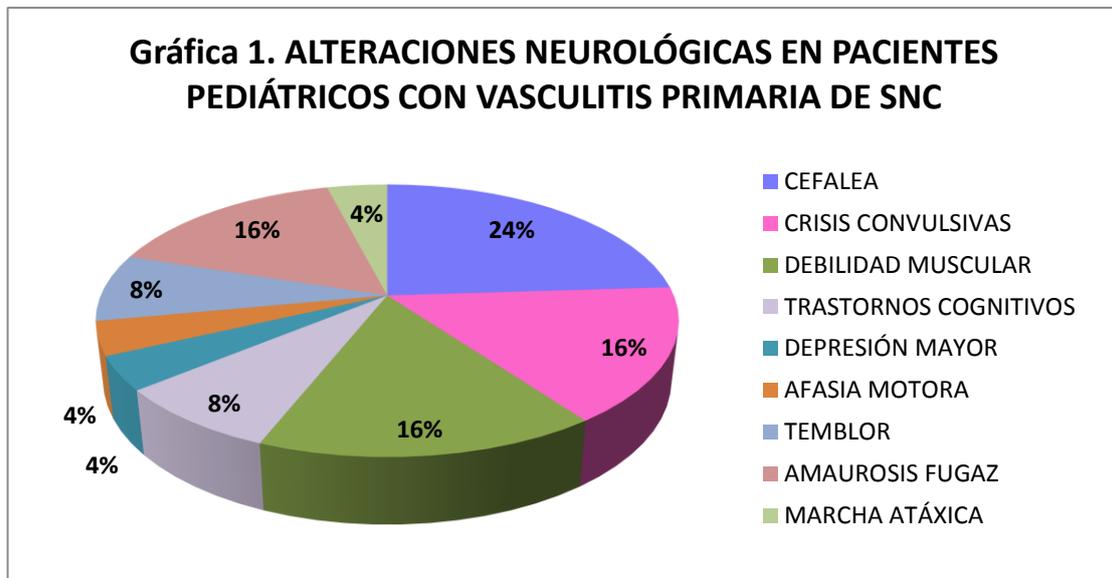
Se revisaron 14 expedientes, sin embargo se descartaron 4 de ellos, ya que perdieron seguimiento en la consulta externa de reumatología y en 2 de ellos se descartó vasculitis primaria de sistema nervioso central por cumplir criterios para neurolupus y enfermedad por atesoramiento diagnosticada por biopsia cerebral.

Siete de los 8 expedientes revisados fueron mujeres, con una media de edad al diagnóstico de 11.3 años. El tiempo de evolución promedio hasta el diagnóstico fue de 19.3 meses.

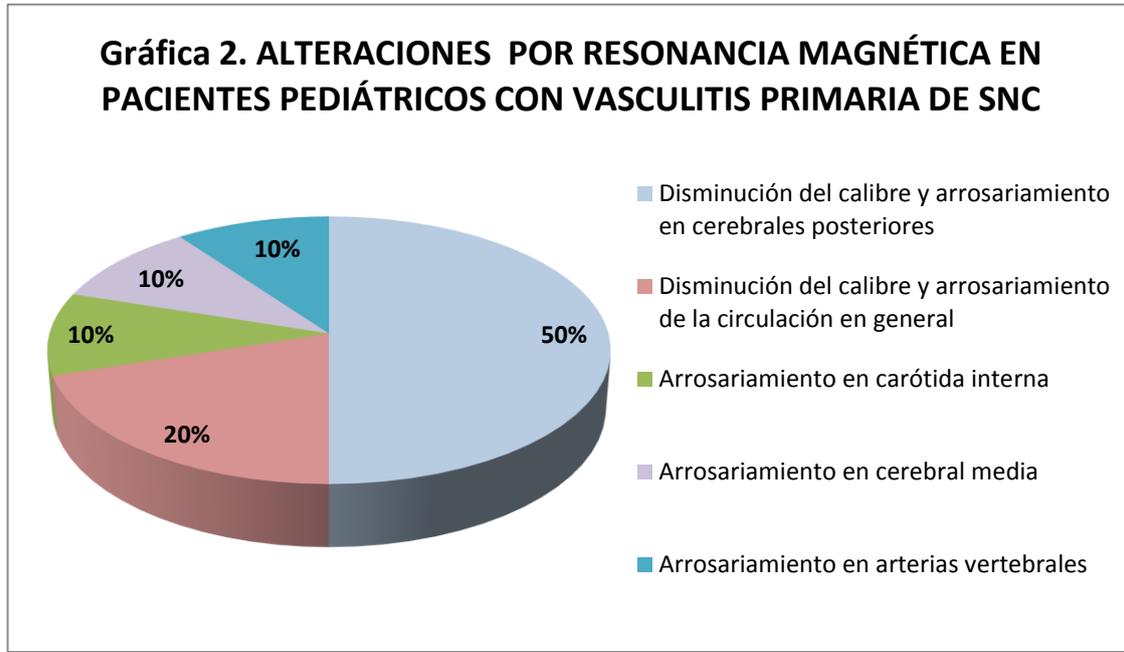
Se describen 8 pacientes pediátricos, los cuales cumplieron con los criterios diagnósticos establecidos para vasculitis primaria de sistema nervioso central. La tabla 4 resume la presentación clínica, terapéutica empleada y su evolución.

En cuanto a las manifestaciones clínicas se reportan 6 pacientes con cefalea, 4 pacientes con crisis convulsivas, 4 pacientes presentaron amaurosis fugaz, 4 pacientes con debilidad muscular, 2 pacientes con temblor, 2 pacientes con trastornos cognitivos, 1 paciente presentó afasia motora, 1 paciente con depresión mayor, y 1 paciente presentó marcha atáxica.

(Gráfica 1).



A los 8 pacientes se les realizó angi resonancia, reportándose un fenómeno de arrosamiento y disminución en calibre de cerebrales posteriores en 5 de los casos (Gráfica 2). Solo un paciente presentó proteinorraquia en líquido cefalorraquídeo. Stone and colleagues reportan una sensibilidad del 100% la combinación de Angio resonancia y punción lumbar normal en vasculitis primaria de sistema nervioso central que ha sido diagnosticada por angiografía.



En 4 de los 8 pacientes reportados se sospechó como diagnóstico inicial esclerosis múltiple, 1 paciente con probable migraña, 1 paciente con síndrome extrapiramidal, probable síndrome infiltrativo y 1 paciente con epilepsia parcial sintomática.

La sensibilidad de la biopsia cerebral es limitada (50-75%) debido a que las lesiones vasculares pueden ser segmentarias, multifocales o discontinuas^{16,17}. Debido a la poca probabilidad de otras etiologías (infecciosa, autoinmune, coagulopatía) y el riesgo de una biopsia cerebral, se decidió iniciar tratamiento en todos los casos sin contar con un diagnóstico histológico. Solo se realizó biopsia cerebral en un paciente, con resultado negativo para vasculitis.

Todos los pacientes recibieron terapia con esteroides y azatioprina, 2 pacientes recibieron metotrexate y 1 recibió micofenolato, 8 de ellos recibieron pulsos de ciclofosfamida y se describen 2 casos en los que se administró gammaglobulina, la cual no está reportada en el tratamiento estándar de la vasculitis primaria de sistema nervioso central. Gallagher et al reportaron mejor pronóstico con el uso combinado de corticoesteroides y ciclofosfamida⁶.

Recientes estudios han demostrado que la administración de gammaglobulina endovenosa resulta en la modulación de la respuesta inmune y ser una alternativa terapéutica en enfermedades autoinmunes específicas¹⁸.

Su efectivo uso fue demostrado primero en púrpura trombocitopénica idiopática hace dos décadas. Desde esto se ha establecido como tratamiento benéfico alternativo en patologías tales como: Guillain-Barré, polineuropatía crónica desmielinizante, miastenia gravis,

dermatomiositis refractaria, hipogammaglobulinemia, rechazo de trasplante renal, fascitis necrosante, anemia hemolítica autoinmune y enfermedad de Kawasaki ¹⁹.

Se han propuesto varios mecanismos de acción de la gammaglobulina ^{18,19}: modulación de la función del receptor Fc, protección de la superficie de membrana de la célula, depuración de agentes infecciosos, supresión de síntesis de anticuerpos, inhibición de producción y liberación de citoquinas (IL-1, TNF, IL-6), supresión de la activación de células T y superantígenos, disminución de moléculas de adhesión celular (ICAM-1, ELAM), sobrerregulación del receptor antagonista de IL-1, regulación de la función de células T y B por administración de anticuerpos antiidiotipo e inhibición de unión y activación de los componentes del complemento.

CONCLUSIONES

Se describieron las alteraciones neurológicas en pacientes pediátricos con Vasculitis Primaria del Sistema Nervioso Central, donde el 24% presentó cefalea, 16% se reportan con crisis convulsivas y 16% con amaurosis fugaz.

En cuanto al estudio con angioresonancia cerebral se encontró que el 50% presentó disminución del calibre y arrosariamiento de las arterias cerebrales posteriores.

Se describió el tratamiento utilizado en los pacientes con vasculitis primaria de sistema nervioso central y su evolución clínica. Actualmente 7 de los 8 pacientes se encuentran asintomáticos.

RECOMENDACIONES

No se encuentra documentado el uso de inmunoglobulina como tratamiento estándar en la vasculitis primaria de sistema nervioso central por lo cual sería importante realizar estudios controlados sobre tratamientos que incluyan dicha terapéutica en esta patología.

Se ha encontrado que las imágenes de resonancia magnética son más sensibles que la tomografía computarizada, ya que esta última muestra menos lesiones no específicas y es menos sensible para observar un reforzamiento leptomeníngeo. Este diagnóstico por imagen es usualmente basado en la exclusión de enfermedades de apariencia similar en combinación con exámenes de laboratorio normales excluyendo causas sistémicas de vasculitis, así como estudios de potenciales evocados y electrofisiológicos que permiten excluir enfermedades desmielinizantes.

El uso de angiorresonancia como prueba diagnóstica es parte fundamental dentro del abordaje en pacientes con sospecha de vasculitis primaria de sistema nervioso central, ya que se trata de una prueba no invasiva, a diferencia de la angiografía.

ANEXO 1 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

VASCULITIS PRIMARIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Manifestaciones Clínicas iniciales al diagnóstico de Vasculitis Primaria del Sistema Nervioso

Nombre			EXP.
Diagnóstico Inicial:	Diagnóstico Final:		Fecha de nacimiento
			Edad al DX Vasculitis Primaria
Fecha de Diagnóstico Vasculitis Primaria		Fecha de Inicio de Síntomas	
Primera Consulta en Reumatología		Fecha de primera Angirresonancia: Fecha de Control (6m):	
Descripción AngioRMN (1era):		Descripción Angiorresonancia (control):	
Tratamientos utilizados:			

Central en pacientes pediátricos.

MANIFESTACIONES INICIALES			
Convulsiones			
Estado confusional agudo			
Cefalea			
Disfunción cognitiva			
Trastornos del estado de ánimo			
Psicosis			
Trastornos del movimiento			
Déficit neurológico persistente			
Paraparesia o cuadriparesia			
Hemorragia intracerebral			

OBSERVACIONES

BIBLIOGRAFÍA

1. Benseler S, Schneider R. Central nervous system vasculitis in children. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 16: 43-50.
2. Lanthier S, Lortie A, Michaud J, Laxer R, Jay V, deVeber G. Isolated angiitis of the CNS in children. *Neurology* 2001; 56: 837-842.
3. Calabrese LH, Mallek JA. Primary angiitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67(1): 20-39.
4. Calabrese L. Primary angiitis of the Central Nervous System: the Penumbra of Vasculitis. *J Rheumatol* 2001; 28 (3): 465-466.
5. Yaari R, Anselm IA, Szer IS, Malicki DM, Nespeca MP, Gleeson JG. Childhood primary angiitis of the ventral nervous system: two biopsy-proven cases. *J Pediatr* 2004; 145: 693-7.
6. Gallagher KT, Shaham B, Reiff A, Tournay A, Villablanca JP, Curran J, Nelson MD, Bernstein B, Rawlings DJ. Primary angiitis of the Central Nervous System in Children: 5 Cases. *J Rheumatol* 2001; 28 (3): 616-623.
7. Lanthier S. Primary angiitis of the central nervous system in children: 10 cases proven by biopsy. *J Rheumatol* 2002; 29(7): 1575-1576.
8. Siva A. Vasculitis of the nervous system. *J Neurol* 2001; 248: 451-468.
9. Kava MP, Tullu MS, Kamat JR, Vaswani RK. Primary angiitis of the Central Nervous System. *Indian Pediatrics* 2002; 39: 684-689.
10. Campi A, Benndorf G, Filippi M, Reganati P, Martinelli V, Terreni MR. Primary angiitis of the central nervous system: serial MRI of the brain and spinal cord. *Neuroradiology* 2001; 43: 599-607.
11. Sener RN. Diffusion MRI findings in isolated intracranial angiitis. *Comput Med Imaging Graph* 2002; 26: 265-269.
12. Calabrese LH, Furlan AJ, Gragg LA, Ropos TJ. Primary angiitis of the central nervous system: diagnostic criteria and clinical approach. *Cleve Clin J Med* 1992; 59(3): 293-306.
13. Hajj-Ali RA, Furlan A, Abou-Chebel A, Calabrese LH. Benign angiopathy of the central nervous system. Cohort of 16 patients with clinical course and long-term follow-up. *Arthritis Rheum* 2002; 47(6): 662-669.
14. Chu CT, Gray L, Goldstein LB, Hulette CM. Diagnosis of intracranial vasculitis: a multidisciplinary approach. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57: 30-38.
15. Alrawi A, Trobe JD, Blaivas M, Musch DC. Brain biopsy in primary angiitis of the central nervous system. *Neurology* 1999; 53: 858-860.
16. DeVivo DC, Farrell FW. Vertebrobasilar occlusive disease in children. *Arch Neurol* 1972; 26: 278-81.
17. Cupps TR, Moore PM, Fauci AS. Isolated angiitis of the central nervous system. *Am J Med* 1983; 97: 106.
18. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation Of Autoimmune And Inflammatory Diseases With Intravenous Immune Globulin. *N Engl J Med* 2001; 345: 747-55.
19. Dalakas MC. Intravenous Immunoglobulin in Autoimmune Neuromuscular Diseases. *JAMA* 2004; 291: 2367-695.