

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Síntomas neurológicos de las enfermedades reumáticas

Julia Suárez L.¹

Resumen

Una de las más importantes pero la menos común de las manifestaciones de enfermedad autoinmune la constituye la vasculitis, la cual modifica la historia de la enfermedad, dependiendo del órgano afectado. Esta revisión incluye las más importantes manifestaciones y complicaciones de los sistemas nerviosos central y periférico que se desarrollan por vasculitis en las enfermedades reumáticas, ya sea como una primera manifestación de enfermedad o como acompañante de enfermedad sistémica. También hacemos una revisión de la inmunopatogénesis, los principales hallazgos radiológicos, hallazgos en las biopsias de tejido cerebral o de nervio periférico, en las biopsias de músculo, con los posibles diagnósticos diferenciales conocidos.

Palabras clave: vasculitis, sistema nervioso central, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedades del tejido conectivo, complicaciones neurológicas, neuroglia, sistema inmune.

Summary

The vasculitis is one of the most common manifestations of autoimmune diseases, it will change the medical evolution depending on the affected organ. This review includes the most important manifestations and complications in the central and peripheral nervous system, due to vasculitis developed in the setting of rheumatic diseases,

as a primary manifestation or as a part of other symptoms, as well. Also, an up date in immunopathogenesis, radiology, peripheral and central nervous biopsy, muscle biopsy findings, and differential diagnosis is made.

Key words: vasculitis, central nervous system, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, connective tissue disease, neurologic complications, clia, immune system.

Introducción

Las vasculitis secundarias a enfermedades del tejido conectivo que involucran los sistemas nerviosos central y periférico engloban un sinnúmero de patologías; en algunos casos el diagnóstico es fácil pero en otros casos se hace necesario realizar una intensa evaluación clínica, un actualizado apoyo diagnóstico con laboratorios e imágenes y en muchas ocasiones es muy útil la biopsia cerebral o de nervio periférico y de músculo.

En las vasculitis el daño tisular puede ocurrir por oclusión de vasos inflamados o por efecto directo de un antígeno propio sobre tejidos y vasos sanguíneos o el resultado de una respuesta inflamatoria o autoinmune general que estimula un grupo celular específico.

De acuerdo a esto algunos autores han clasificado las vasculitis según el tamaño del vaso comprometido o conforme al grupo celular predominante así¹:

1 MD. Neuróloga Clínica, Hospital Militar Central.

Recibido para publicación: julio 18/2007
Aceptado en forma revisada: agosto 31/2007

- Vasculitis con predominio de neutrófilos: producen inflamación de la pared vascular, necrosis con ruptura y hemorragia.
- Vasculitis con predominio de mononucleares: un ejemplo lo constituyen la arteritis de células gigantes y la arteritis de Takayasu.
- Vasculitis por depósito de inmunocomplejos: provenientes de la circulación o formados in situ.
- Vasculitis asociadas a la presencia de anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos.
- Vasculitis producidas por factores patógenos externos (infecciones).
- Vasculitis presentes en las enfermedades del tejido conectivo: producen reacciones de autoinmunidad.

En las enfermedades reumáticas veremos como el daño vascular y tisular que afecta al sistema nervioso central y/o periférico puede ser originado por cualquiera de estos procesos patológicos.

Generalidades sobre la respuesta sistémica a la inflamación

La detección de un sinnúmero de cambios, llamados cambios de fase aguda, ocurre tanto en desórdenes inflamatorios agudos como en los crónicos y han sido divididos por algunos autores en dos²:

1. Cambios en las concentraciones de algunas de las proteínas plásmicas producidas por los hepatocitos.
2. Cambios de conducta, fisiológicos, bioquímicos y nutricionales.

Estos cambios ocurren en forma individual y están determinados por las diferencias en los patrones de producciones de proteínas específicas, dentro de ellas las citoquinas y sus moduladores en las diferentes enfermedades. Otras proteínas encontradas son la proteína C-reactiva, la ceruloplasmina y el amiloide A sérico, cuyas concentraciones varían de acuerdo a la condición de enfermedad existente.

Las citoquinas constituyen polipéptidos de señal intercelular producidas por células activadas (macrófagos y monocitos). Se producen durante los procesos inflamatorios y participan mediante

la producción de proteínas de fase aguda como: interleuquina-6 (IL-6), interleuquina-1 β (IL-1 β), factor alfa de necrosis tumoral, interferón gamma y posiblemente la Interleuquina-8 (IL-8). Operan en dos formas: en cascada y en red estimulando la producción de proteínas de fase aguda; y además regulan la producción de otras citoquinas y sus receptores, por ejemplo el factor alfa de necrosis tumoral principal estimulador de IL-1 β en pacientes con artritis reumatoidea.

Se sabe que los efectos de las citoquinas pueden ser aumentados o inhibidos por otras citoquinas, por hormonas, por receptores antagonistas de citoquinas así como también por receptores circulantes.

En el caso del efecto producido por las hormonas se ha determinado cómo los glucocorticoides generalmente aumentan el efecto estimulador en la producción de citoquinas mientras que la insulina disminuye los efectos de éstas en la fase aguda. Los glucocorticoides dentro de su efecto antiinflamatorio al parecer mantienen la estabilidad hemodinámica y pueden modular la respuesta inmune y antiinflamatoria. Otros cambios neuroendocrinos que resultan de la acción de la citoquinas sobre el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal es la liberación de hormona corticotrópica estimulando la producción de corticotropina y cortisol así como la producción de arginina-vasopresina inducida por la IL-6.

Existen otras moléculas durante la fase aguda inflamatoria que participan no sólo como parte de la adaptación del organismo al estímulo nocivo sino que además contribuyen al aumento y/o disminución de los cambios inflamatorios en los diferentes estadios de evolución; un ejemplo de ello es la proteína C-reactiva que tiene primero la capacidad de tener efectos proinflamatorios ya sea ligándose a la fosfocolina y a los fosfolípidos constituyentes del daño celular y segundo la inducción de citoquinas y factor tisular en los monocitos; otros efectos estudiados de esta proteína son la habilidad de prevenir la adhesión de los neutrófilos a las células endoteliales por disminución en la expresión de la selectina-L de superficie, inhibir la generación de superóxidos por los neutrófilos y estimular la síntesis de receptor antagonista por células mononucleares, IL-1.

Otra sustancia involucrada en el proceso inflamatorio e inducida por la proteína C-reactiva es el sistema de Complemento permitiendo la quimiotaxis, la exudación de proteínas en los sitios inflamados y la opsonización de las células muertas.

El amiloide-A sérico consiste de una familia de apolipoproteínas que se ligan durante el proceso inflamatorio a lipoproteínas de alta densidad con efectos sobre el metabolismo del colesterol; también se ha visto que induce la adhesión y quimiotaxis de células fagocíticas y linfocitos que contribuyen a la oxidación de lipoproteínas de baja densidad. Se ha visto la presencia de amiloidosis en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas².

Todos estos cambios inducidos por redes complejas de señalización intercelular, como se verá más adelante, tendrán efectos sobre el sistema neurológico involucrado en muchas enfermedades inflamatorias y/o autoinmunes.

Sistema inmuno-neuro-endocrino y enfermedades inflamatorias

Las interacciones entre el sistema inmune y el sistema neuroendocrino ocurren de forma bidireccional; de esta manera mantienen una homeostasis fisiológica y normal.

La autodestrucción del tejido normal está dada tanto por mecanismos inmunes como no inmunes en la que están involucrados el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y citoquinas.

Hasta el momento se conocen dos vías a través de las cuales el sistema nervioso modula la respuesta del sistema inmune en las enfermedades inflamatorias³. La primera es la respuesta hormonal a través de los ejes hipotálamo-hipófisis-adrenal, hipotálamo-hipófisis-gonadal, hipotálamo-hipófisis-tiroides e hipotálamo-hipófisis-hormona de crecimiento. La segunda es a través del sistema simpático y parasimpático con la liberación de norepinefrina y acetilcolina.

En paralelo se produce también una respuesta inmune celular de dos tipos: innata y adquirida. El sistema innato en donde neutrófilos, macrófagos y asesinos naturales eliminan directamente los patógenos como virus, bacterias o parásitos o a tra-

vés del reclutamiento de linfocitos T y B, algunos de los cuales adquieren memoria a esos patógenos.

El sistema adquirido en el que se activan linfocitos T y B patógenos específicos liberando proteínas: citoquinas⁴. Dentro de los linfocitos T están los linfocitos CD4+ h (ayudadores o helper); estos se subdividen en Th1 que producen interleuquina 2 (IL-2) e interferón gamma (IFN-gamma), al igual que generan linfocitos CD8+ citotóxicos como respuesta inmune mediada por células y los linfocitos Th2 que producen IL-4, IL-10 e IL-13 entre otras que dan origen a la respuesta humoral.

La interleuquina-1 fue el primer ejemplo de comunicación del sistema inmune desde la periferia con el sistema nervioso central. Activando el eje hipotálamo-hipófisis se libera hormona productora de corticotropina (CHR) que estimula la secreción de ACTH; esto se hace en forma directa y en forma indirecta activan receptores presentes en monocitos/macrófagos, neutrófilos, en algunos linfocitos y macrófagos; la ACTH estimularía también la producción de b-endorfinas y otros opioides modulando la percepción del dolor en tejidos inflamados como ocurre en la artritis reumatoide⁴.

Las citoquinas proinflamatorias como la IL-1 β , el factor de necrosis tumoral alfa y la IL-6 liberadas durante la inflamación, se absorben en áreas del cerebro a través de los órganos vasculares de la lámina terminalis y más rápidamente a través del nervio vago.

Las consecuencias de este sistema de señalización hacia el sistema nervioso y el hígado inducen la activación de respuestas neuroendocrinas como la liberación hipotalámica de varios neuropéptidos, la liberación de hormonas (corticotropina, cortisol, arginina-vasopresina) así como la liberación de corticoides que son importantes reguladores de todo este circuito⁵.

La hipófisis además produce prolactina y factor inhibidor de macrófagos, sustancias proinflamatorias.

Los niveles séricos de prolactina están aumentados en el nacimiento y van disminuyendo en los tres primeros meses de vida. Se vuelven a aumentar en la pubertad en las niñas. El ritmo circadiano de la prolactina no se conoce pero se cree que al igual que la ACTH y el cortisol se regula hacia los tres años de vida cuando el patrón de sueño se regula.

La prolactina es un péptido que tiene efectos inmunomoduladores por su relación con las citoquinas IL-2 hasta la IL7 y, factor estimulador de colonias de macrófagos.

Estudios en pacientes con artritis reumatoide mostraron bajos niveles circulantes de cortisol asociado a exceso de prolactina. Igualmente se han visto irregularidades en la medición de prolactina en pacientes con síndrome de Sjögren, artritis reactiva, polimiositis, dermatomiositis, esclerosis múltiple y tiroiditis autoinmune.

Se han realizado mediciones paralelas entre prolactina-cortisol e IL-6, IL-1 β y TNF α en niños con enfermedad de Still durante 24 horas encontrando niveles de cortisol normales frente a medición de estas citoquinas que estaban aumentadas⁶.

En estudios con animales donde se indujo hiperprolactinemia (3 hasta 18 veces más del valor normal) desarrollaron lupus eritematoso en forma acelerada disminuyendo rápidamente su supervivencia⁷.

En cuanto a la hormona de crecimiento, tiene propiedades proinflamatorias similares a la prolactina. Sus concentraciones en suero están aumentadas en el nacimiento pero disminuyen en los primeros meses, incrementándose hacia los 10-12 años con un nivel máximo entre los 13 y 14 años. En los niños con artritis reumatoidea juvenil se ha visto un retardo de crecimiento debido a la alteración en la secreción de la hormona de crecimiento sumado al efecto de la inflamación, la pérdida de apetito y el uso de corticoides.

En condiciones normales la respuesta inmune se inhibe por las catecolaminas a través de un aumento en los niveles de la adenosina monofosfato intracelular y la regulación de la producción de IL-2 además de la acción de los agonistas beta adrenérgicos que inhiben la actividad de las células linfoides.

Las enfermedades inflamatorias autoinmunes son frecuentemente asociadas con alteraciones de la actividad del sistema nervioso simpático. Esta función ha sido evaluada a través de medidas cardiovasculares (maniobras de valsalva, estrés ortostático), medidas de tamaño pupilar, sudoración y conductancia de la piel. Se han visto en comparación con controles normales efectos negativos a este nivel

asociados con enfermedad activa; esto puede ser explicado por un incremento en la vasoconstricción permitiendo la disminución de flujo sanguíneo a nivel periférico como un aumento de las catecolaminas a nivel central como una respuesta al estrés generado por enfermedad, manteniendo la hiperactividad del sistema simpático.

No hay que olvidar la importancia de la barrera hematoencefálica que constituye nuestro sistema local de defensa con la ayuda de otros elementos locales como la neuroglia donde están contenidas la microglia, los astrocitos y los oligodendrocitos.

La microglia, que participa en la respuesta innata induciendo la producción de citoquinas como IL-1, IL-6, IL-12, factor de necrosis tumoral además de derivados del óxido nítrico y que es probable que esté envuelta en la presentación antigénica a los linfocitos T CD4+.

Los astrositos, que participan en la secreción de factores de crecimiento neural y remoción de compuestos neurotóxicos así como la secreción in vitro de citoquinas y quemoquinas como la IL-6, IL-10 y la CXCL12 así como la CCL2, CCL3, CCL-8 y CCL5 necesarias para la formación de anticuerpos.

Los oligodendrocitos se cree que tengan receptores para citoquinas tipo Th2 las cuales tendrían un efector protector talvez induciendo proceso de remielinización⁸.

Clasificación de las enfermedades reumáticas que comprometen sistema nervioso

La vasculitis se define como una inflamación de los vasos sanguíneos incluyendo arterias y venas de todo calibre que ocasiona daño tisular por isquemia con su consecuente cascada inflamatoria⁹.

Las enfermedades reumáticas que producen manifestaciones por vasculitis a nivel del sistema nervioso central y periférico se clasifican así:

1. Enfermedades del tejido conectivo: lupus eritematoso sistémico, escleroderma, artritis reumatoidea, síndrome de Sjögren, enfermedades mixtas del tejido conectivo y enfermedad de Behcet.

2. Vasculitis sistémicas necrotizantes: poliarteritis nodosa, síndrome de Churg-Strauss, poliangeítis microscópica, enfermedad de Kawasaki.
3. Vasculitis granulomatosas sistémicas: granulomatosis de Wegener, granulomatosis linfomatoide, granuloma letal de la línea media.

Lupus eritematoso sistémico (LES)

Dentro de los síndromes que afectan el sistema nervioso central descritos y relacionados con LES están eventos cerebro-vasculares, isquemia cerebral transitoria, crisis epilépticas, psicosis, desórdenes cognitivos, demencia, delirium o coma; y dentro de los criterios diagnósticos en lupus están las convulsiones y la psicosis en ausencia de medicamentos dañinos o trastorno metabólico.

Las crisis epilépticas pueden ser multifactoriales e incluir una epilepsia preexistente o secundaria a un evento cerebro-vascular o meningitis generalmente asépticas.

En la isquemia cerebral, además de la vasculitis, lo cual es sumamente raro, existen otros factores que contribuirían a la oclusión de los vasos sanguíneos (arterias y venas), estos serían⁹:

- a. Anticuerpos antifosfolípidos: anticuerpos anti-cardiolipina tipo Ig G e Ig M y anticoagulante lúpico dando origen a una vasculopatía cerebral no vasculítica.
- b. Dislipoproteinemia que contribuye a una prematura aterosclerosis.
- c. Angiopatía de pequeños vasos descrita como una proliferación de las células de la íntima, incremento de tejido fibroso y hialinización con disminución de la luz de los vasos y por consiguiente fácil oclusión de estos por trombos.
- d. Biosíntesis de tromboxano con activación plaquetaria y la generación de trombina que inducen una hemostasia.
- e. Multifactorial que incluye ataques por anticuerpos antineuronales, antiribosomal P y anticuerpos antilinfocitotóxicos.

A nivel patológico en los microinfartos múltiples se encuentra engrosamiento no inflamatorio de pequeños vasos con proliferación de la íntima, oclusión y embolismo craneal y/o hemorragia. Verdadera vasculitis con infiltrado inflamatorio y necrosis fibrinoide ocurre en un 6-9% de casos.

El compromiso neuropsiquiátrico ocurre en el 25-70% de los casos y es clasificado como una severa forma de vasculitis del sistema nervioso central difícil en ocasiones de diferenciar entre una migraña complicada o una esclerosis múltiple, ya que muchas veces marcadores serológicos de la enfermedad activa resultan negativos y la biopsia cerebral es realizada en forma infrecuente. Sus síntomas más importantes son la psicosis, el delirium, alteraciones de la conciencia, intentos de suicidio, disrupción de la conducta.

La corea ha sido descrita asociada a lupus eritematoso sistémico sin lesiones ganglio-basales¹⁰.

En el estudio realizado por Jennings y col.¹¹ en un período de nueve años (1993-2001), en el que participaron 85 pacientes, quienes de acuerdo a los criterios de la Asociación Americana de Reumatología cumplían criterios para lupus, se realizaron imágenes de resonancia magnética con imágenes en T1, T2, densidad de protones e imágenes tipo FLAIR; además a cuatro pacientes se les realizó venografía y angiografía a tres pacientes con vasculitis del SNC asociados a LES. Los resultados fueron: una tercera parte (34%) tenían imágenes de resonancia normales y de éstos en el 41% el único síntoma presentado fue cefalea. En 39 pacientes que presentaron crisis epilépticas o déficit focal o los dos se observó la presencia en las imágenes, principalmente en T2 e imágenes FLAIR, de focos hiperintensos subcorticales frontales, parietales y en tallo cerebral; de estos un 23% con evento cerebrovascular-like agudo se encontraron asociados a anticuerpos antifosfolípidos. En uno de los cuatro pacientes a los que se realizó venografía se encontró trombosis de los senos duros; en las imágenes de angiografía de los tres pacientes no se observó ningún cambio.

Sin embargo, la alteración funcional como hipoperfusión o defecto del metabolismo cerebral podría preceder lesiones metabólicas detectables por resonancia¹².

Las manifestaciones neurológicas a nivel periférico incluyen: síndrome de Guillan Barré, poliomiositis, plexopatías. Se presentan en el 80% de pacientes con LES mayores de 50 años y su pronóstico empeora con la edad.

Las neuropatías son menos frecuentes que en otras enfermedades del colágeno y suelen ser de predominio axonal distal; muestran cambios de un proceso desmielinizante crónico inducido por endopeptidasas que actúan sobre la matriz extracelular; las metaloproteinasas dependientes de zinc degradan la membrana subendotelial con destrucción de la pared de los vasos así como la presencia de colagenasas 1 y la presencia de macrófagos en el endoneuro fue encontrada en las biopsias del nervio sural¹³.

Los principales tipos de neuropatía los constituyen las mononeuritis múltiples de inicio abrupto pero de lenta progresión, de patrón asimétrico, que pueden ser motoras o sensitivas; dentro de los nervios comúnmente afectados están: n. peroneo (90%), n. tibial posterior (40%), n. cubital (35%), n. mediano y n. radial (25%). La plexopatía lumbosacra es más común que la braquial.

Los estudios neurofisiológicos muestran patrones de pérdida axonal con disminución en la amplitud de potenciales motores (CMAP) y sensitivos (SNAP) y patrones de bloqueo de conducción que solo se ven en la fase aguda en las primeras dos semanas.

La indicación de biopsia para diagnóstico es cuando existe una neuropatía asimétrica o incapacitante; se debe hacer de los dos, nervio y músculo; debe ser biopsia total, no fascicular. Los hallazgos principales en patología son: cambios inflamatorios principalmente en vasos del epineuro; en la fase aguda hay necrosis de pared de vasos inflamados y en la fase crónica se ve estrechez luminal, recanalización vascular, calcificación focal de las paredes y aumento de vasos epineurales. Otros hallazgos observados son de pérdida axonal por degeneración walleriana, daño focal del perineuro o presencia de hemosiderina en los nervios.

Escleroderma

Llamada también esclerosis sistémica, es un síndrome caracterizado por depósito excesivo de

colágeno en la microvasculatura de piel, corazón, pulmón y tracto gastrointestinal.

El compromiso renal da origen a una hipertensión maligna y el síndrome de CREST (Calcinosis, Raynaud, esófago, esclerodactilia y telangiectasias).

El compromiso del sistema nervioso es raro; hay descritas neuropatías y miopatías como las más frecuentes; el compromiso del sistema nervioso periférico resulta de isquemia focal o multifocal causado por vasculitis de los vasos nervorum en las ramas de los pequeños vasos del epineuro¹³. Están descritas neuropatías sensitivas del trigémino y neuropatías sensitivo-motoras distales asimétricas con debilidad distal asociadas a la progresión de la enfermedad. Neuropatía por atrapamiento especialmente del nervio mediano.

También se ha informado plexopatía braquial y radiculopatía lumbosacra. La enfermedad microvascular en escleroderma se presenta por mediación de tres anticuerpos contra el centrómero: SCL-70, RNA polimerasa y el HLA-DQB1¹⁴.

Otras manifestaciones incluyen: encefalopatía, demencia, psicosis, desórdenes de ansiedad, epilepsia e isquemia cerebral transitoria⁹.

Artritis reumatoide

Los efectos erosivos de la enfermedad sobre articulaciones y huesos causan comúnmente en estos paciente lesiones en la columna vertebral; en forma más limitante a nivel cervical se manifiesta con dolor cervical crónico, con aplastamiento vertebral y estenosis del canal central, cefalea occipital e hidrocefalia obstructiva hasta mielopatía por compresión extradural debida a nódulos reumatoideos o a lipomatosis epidural muy comunes, con compromiso motor y/o sensitivo y de esfínteres de acuerdo a severidad hasta cuadriparesia^{9,14}.

Las lesiones reumatoideas iniciales se manifiestan con una sinovitis proliferativa articular con infiltración de células T y células plasmáticas y expansión de áreas de necrosis fibrinoide. Los neutrófilos contribuyen a la destrucción tisular; el incremento de infiltrados inflamatorios en tamaño da lugar a placas de necrosis e inflamación del sistema nervioso

en sitios de revestimiento de tejido conectivo como la duramadre, músculos y nervio¹⁴.

Los casos de vasculitis del sistema nervioso central son muy raros y son ocasionados por edema vasogénico mas no por destrucción axonal o desmielinización; los mismos hallazgos en encefalomielopatía o paquimeningitis han sido reportados en seguimiento de pacientes con déficit focales a nivel del sistema nervioso central y artritis reumatoidea activa¹⁵; el resultado son placas en leptomeninges y nódulos que contienen material linfocítico y fibrinoide que predispone además a epilepsia, hemorragia cerebral, encefalopatía y mielopatía.

Además existen otras manifestaciones neurológicas centrales como: convulsiones, demencia, hemiparesia, ceguera y ataxia cerebelosa.

A nivel del sistema nervioso periférico suelen ocurrir neuropatías por atrapamiento afectando nervio mediano a nivel de la muñeca, cubital o radial a nivel del codo, interóseo posterior, tibial o peronéo a nivel de la fosa poplítea.

Las neuropatías periféricas pueden presentarse en un 10% de todos los pacientes que sufren artritis reumatoidea (AR) y en un 50% de pacientes con AR y vasculitis sistémicas; suelen ser multifocales o asimétricas sensitivo-motoras. El pronóstico es pobre asociado con títulos bajos CH50 séricos y C4.

Los hallazgos patológicos suelen ser: arteritis necrotizante en músculo (86%) y de nervio (64%).

En pacientes con artritis reumatoidea y debilidad en extremidades se debe hacer diagnóstico diferencial de compresión medular, miopatía tóxica o inflamatoria.

Síndrome de Sjögren

Se considera una exocrinopatía autoinmune generalizada y tejidos sinoviales, se caracteriza por una infiltración linfocítica y de células plasmáticas en las glándulas salivares y lacrimales que puede ocurrir en forma primaria o asociada a artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico o crioglobulinemia mixta, acompañada por invasión linfocítica de las glándulas exocrinas. Raramente afecta el riñón y el músculo¹⁴. Suele encontrarse una nefritis intersticial.

Sus síntomas sistémicos son queratoconjuntivitis seca, xerostomía, hepatomegalia y esplenomegalia.

La manifestación neurológica más frecuentemente derivada de este síndrome es la neuropatía periférica sensitiva pura de fibra pequeña de inicio agudo o insidioso, generalmente simétrica y se conserva la sensibilidad vibratoria; presente en un 10% a 20% de pacientes con Sjögren y puede ser el síntoma inicial del síndrome. Es común en pacientes mayores de 50 años; las parestesias dolorosas están presentes en el 59% de los casos, más en piernas que en manos, no se afectan los reflejos y no hay compromiso motor. Los estudios neurofisiológicos como las velocidades de conducción son a menudo normales. La biopsia de nervio muestra pérdida axonal con pérdida de fibras largas y evidencia de remielinización sin evidencia de vasculitis necrotizante¹⁶; se encuentra una morfología anormal o reducción de la densidad en las fibras nerviosas epidérmicas.

La ganglionopatía que es una forma de neuropatía sensitiva pura es rara, afecta especialmente a las mujeres, envuelve en el 40% de los casos el nervio trigémino.

La neuropatía autonómica produce cambios de presión arterial tipo hipotensión, pupila de Adie y anhidrosis asociada a neuropatía de fibra pequeña, otros síntomas estreñimiento y disfunción vesical que podrían contribuir a los síntomas de boca y ojo seco. Es probable que se asocie con IgG ligada a receptores muscarínicos de tipo M3.

La mononeuropatía múltiple se presenta en 1%-2% de los pacientes, principalmente afecta mujeres con síndrome de Sjögren primario. Puede ser motora distal asimétrica, ocasionando debilidad o sensitiva distal con parestesias dolorosas; los nervios más comprometidos son: n. mediano, n. cubital y n. peronero.

La miopatía suele ser subclínica, no produce dolores de predominio distal mayor en miembros superiores que en inferiores, los títulos séricos de CK suelen ser normales.

La biopsia de músculo muestra: inflamación perivascular (70%), miopatía inflamatoria (50%), cambios vacuolares principalmente en pacientes ancianos.

La vasculitis que afecta SNC está asociada con la presencia de anticuerpos anti-Ro y a anomalías angiográficas dando origen a eventos cerebrovasculares, epilepsia, meningoencefalitis aséptica, mielitis transversa, miositis, mielopatía progresiva o hemorragia intraespinal. Otras manifestaciones neurológicas descritas son neuropatía óptica isquémica, nistagmus, parkinsonismo, ataxia y otros desórdenes de movimiento¹⁷ y trastornos neuropsiquiátricos.

La mononeuropatía múltiple de pares craneanos es poco frecuente envolviendo principalmente IV, V y VI pares.

Al igual que la enfermedad de Behcet puede imitar una esclerosis múltiple en forma de episodios de recaída-remisión o de esclerosis primaria progresiva con aumento en LCR de bandas oligoclonales en una tercera parte de los pacientes. La presencia de RNA proteína Ro y Síndrome de Sjögren-A y RNA intranuclear asociado a antígeno La o síndrome de Sjögren-B ocurre en la mayoría de los casos¹⁴.

Las manifestaciones de mielopatía subaguda son notadas secundariamente a un proceso de vasculopatía isquémica inflamatoria por angéitís de vaso pequeño⁹.

Existe susceptibilidad genética asociada a HLA-B8, HLA-D3, HLA-DR2 y HLA-DRW52.

Enfermedades mixtas del tejido conectivo

Se caracteriza por la mezcla de manifestaciones de una o más de una de las siguientes enfermedades: lupus eritematoso sistémico, escleroderma y polimiositis, que se suelen presentar en forma conjunta o en forma secuencial asociadas a la presencia de anticuerpos específicos Sm y RNP.

Las complicaciones neurológicas centrales se asemejan a las que se presentan en el lupus eritematoso sistémico activo. El compromiso de nervio periférico se asemeja a los presentados en la escleroderma pero son independientes a la actividad de la enfermedad.

Se han descrito manifestaciones neurológicas que ocurren en un 10% de los pacientes como: cefalea vascular, epilepsia, psicosis.

Síntomas menos comunes son: la ataxia, meningitis aséptica, corea, mielitis transversa neuropatía del trigémino uni o bilateral al igual que compromiso del nervio facial y ganglioneuritis.

Se puede encontrar también miositis de origen inflamatorio.

Todos los síntomas asociados a la presencia de artralgias, artritis no deformante, fenómeno de Raynaud, esclerodactilia, eritema malar, alteración de motilidad esofágica que evidencian enfermedad de tejido conectivo.

Los hallazgos patológicos incluyen cambios proliferativos, envolvimiento capilar y fibrosis difusa¹⁴.

Enfermedad de Behcet

Es una enfermedad de causa desconocida caracterizada por la presencia de úlceras recurrentes orales y genitales, uveítis, artritis seronegativa y anomalías del sistema nervioso central¹⁸.

Está asociada en casos severos con la presencia de HLA-B5 y HLA-B1 que soportan el rol genético.

Se han descrito manifestaciones neurológicas focales de tipo recaída y remisión con compromiso principalmente de tallo o ganglio basal con extensión a diencéfalo o parénquima con bastante similitud radiológica por resonancia magnética a la esclerosis múltiple; lo que hace la diferencia es la presencia en suero y LCR de citoquinas y quemoquinas pro inflamatorias.

Los eventos cerebro-vasculares ocurren principalmente por trombosis venosa debido a cambios por vasculitis con la presencia de signos y síntomas de hipertensión endocraneana benigna o déficit focales, que suelen presentarse de forma insidiosa y de tipo evento cerebro-vascular-like. En este caso es importante realizar imágenes diagnósticas como una angiografía o una resonancia magnética cerebral ya que las lesiones pueden ser semejantes a las que se presentan en la esclerosis múltiple u otras vasculitis.

Las más comunes manifestaciones que involucran parénquima del sistema nervioso central son un síndrome de tallo subagudo con compromiso de pares craneanos con disartria, ataxia cerebelosa o alteracio-

nes de tracto corticoespinal y la presencia de epilepsia por compromiso cortical al igual que psicosis.

Cefaleas secundarias por inflamación ocular, meningocencefalitis aséptica y trombosis de senos venosos⁹.

Poliarteritis nodosa

Es una arteritis necrotizante sistémica de tipo nodular que envuelve solamente los vasos de mediano calibre principalmente de riñón, corazón, pulmón y cerebro así como los vasos nervorum de los nervios periféricos y ocurre en un 50-75% de los pacientes. La fisiopatología encontrada es el depósito de inmunocomplejos en este tipo de arterias.

Entre las manifestaciones neurológicas a nivel periférico están: la mononeuropatía simple en el 16% de los pacientes y la mononeuropatía múltiple que afecta el 56% - 61% de los pacientes, de características mixtas motora y sensitiva, afecta principalmente: los nervios radial, mediano, cubital y ciático-peroneo; tiene un curso clínico lentamente progresivo alrededor de semanas o meses. Otros tipos de neuropatía observados son la neuropatía distal simétrica, la neuropatía craneal con compromiso de pares III, IV y VI y VII, la plexopatía braquial, síndromes radicales y neuropatías sensitivas superficiales de piel¹³.

Los estudios neurofisiológicos muestran cambios por pérdida axonal y en la fase aguda signos de bloqueo de conducción.

El compromiso del sistema nervioso central puede ir desde un evento cerebro vascular hasta una encefalopatía difusa, la cual es muy rara¹⁴.

Síndrome de Churg-Strauss

Se conoce como una angéitis alérgica y granulomatosis; se caracteriza por la presencia de asma, eosinofilia, granulomas extravasculares.

Los hallazgos patológicos muestran una arteritis necrotizante que envuelve arteriolas capilares y vénulas con infiltración eosinofílica y granulomas extravasculares.

Dentro de las manifestaciones por compromiso del sistema nervioso central están: los estados

confusionales, la epilepsia y la neuropatía óptica isquémica.

Las neuropatías periféricas ocurren en un 20% - 50% de los pacientes, son de predominio sensitivo con compromiso distal asimétrico (no comprometen troncos nerviosos). Se caracterizan por la presencia de disestesias principalmente en miembros inferiores asociadas a edema; síntomas que pueden presentarse después de un episodio de asma, o asociados a cambios de piel o viscerales.

Los principales hallazgos de patología de biopsia de nervio sural incluyen: vasculitis necrotizante con compromiso de epineuro y vasos de mediano y pequeño calibre, cambios inflamatorios con presencia de linfocitos CD8+ y CD4+, granulomas eosinofílicos, presencia de eosinófilos extravasculares y cambios de pérdida axonal aguda.

Síndrome de poliangiitis microscópica

Es el nombre dado a la vasculitis no granulomatosa que compromete los vasos de pequeño calibre, arteriolas, vénulas y capilares pero puede también afectar los vasos de mediano calibre.

Dentro de los hallazgos clínicos se incluye la púrpura, numerosos signos de vasculitis cutánea, hematuria, proteinuria y hemorragia pulmonar.

El compromiso del sistema nervioso es raro pero puede ser similar a los síntomas vistos en la poliarteritis nodosa.

Enfermedad de Kawasaki

Es una enfermedad multisistémica conocida también como "síndrome linfonódulo mucocutáneo"; ocurre principalmente en niños y ocasionalmente en adultos, a veces se presenta en epidemias.

Los niños asiáticos tienen mayor riesgo. Es una enfermedad no mediada por bacterias o toxinas, pero es posible que una toxina estafilocócica pueda servir como un superantígeno que interactúa con las células T, y la infiltración en las células plasmáticas de Ig A se presenta en órganos como pulmón y arterias coronarias. No hay descrito compromiso neurológico pero en el LCR se encuentra pleocitosis en un tercio de los casos.

Granulomatosis de Wegener

Es una enfermedad sistémica de etiología desconocida pero puede originarse por un antígeno inhalado con inflamación granulomatosa y alteración de la inmunoreactividad. Se caracteriza por granulomatosis inflamatoria necrotizante y vasculitis que afecta al tracto respiratorio superior e inferior y riñón; cuando está ausente el compromiso renal, es más bien de curso benigno.

El compromiso neurológico ocurre aproximadamente en el 34% - 41% de los casos con mononeuropatía múltiple o neuropatía craneal que envuelve principalmente el nervio óptico y músculos extraoculares, producidos por compresión o infarto, por invasión o infiltración granulomatosa o vasculitis focal. La biopsia de nervio sural muestra hallazgos de neuropatía axonal por vasculitis.

El compromiso del sistema nervioso central ocurre entre el 2%-8% de los casos, las más frecuentes manifestaciones clínicas son evento cerebro-vascular y epilepsia debidos a vasculitis; otras manifestaciones incluyen cefalea, confusión o accidentes vasculares transitorios con parestesias o pérdida visual. Los hallazgos radiológicos incluyen infiltración granulomatosa de la duramadre o la médula espinal o realce de leptomeninges como una paquimeningitis. Es importante la presencia de anticuerpos citoplasmáticos en el LCR del 90% de los pacientes con paquimeningitis, que suelen desaparecer después del tratamiento⁹.

La polineuropatía periférica afecta un 10% a 67% de los pacientes con Wegener y es una de las primeras manifestaciones neurológicas después del diagnóstico de la enfermedad en el 55% de casos; en el 45% de casos es de predominio simétrico y está relacionada con la presencia de altos títulos de ANCA. La presencia de neuropatía craneal se debe a extensión de granulomas de órbitas o senos paranasales y ocurre entre el 4,7% al 13,5% de los pacientes en forma unilateral; los principalmente comprometidos son III, IV y VI seguidos por el VII y VIII y menos IX, X y XII pares¹³.

Conclusiones

Hemos visto cómo algunas de las manifestaciones neurológicas de las enfermedades reumáticas

pueden simular enfermedades de origen autoinmune como esclerosis múltiple, síndrome de Guillain Barre o mononeuropatía múltiple pero queda claro que en muchas de ellas el compromiso extra-neurológico, las patologías concomitantes, el síndrome antifosfolípido, la epilepsia, las microangiopatías etc. y los hallazgos positivos de las pruebas serológicas hacen diagnóstico diferencial.

Las imágenes diagnósticas como la resonancia magnética cerebral son sensibles pero no específicas por la naturaleza de las lesiones que comparten muchas características con muchas lesiones de sustancia blanca focales de otro origen vascular; lo mismo ocurre con la presencia de atrofia cortical incluso atrofia de cuerpo calloso¹¹, observadas en algunas enfermedades auto-inmunes como, por ejemplo, la esclerosis múltiple.

El advenimiento de la tomografía computarizada con emisión de fotón único (SPECT) ha sido de gran ayuda para evaluar el flujo sanguíneo regional cerebral y detectar alteraciones funcionales en aquellas zonas en donde se encontraban lesiones en la resonancia magnética y poder relacionarlas entre sí junto con las manifestaciones neurológicas y extraneurológicas en el caso de las enfermedades reumáticas y hacer seguimiento en el tiempo antes y después de tratamiento¹⁹.

Los estudios que evalúan la conducción nerviosa a nivel periférico en los casos de neuropatía son esenciales para el diagnóstico ya que en estas enfermedades reumáticas se pueden presentar como una primera manifestación de enfermedad principalmente como la neuropatía con compromiso autonómico, la mononeuropatía múltiple, la neuropatía axonal motora o sensitiva o ambas, la neuropatía con compromiso de fibra pequeña.

En nuestro medio sigue ocupando un papel importante la biopsia de nervio y músculo y en algunos casos la biopsia cerebral para determinar el tipo de daño vascular y tisular además del tipo de compromiso celular en el proceso inflamatorio.

Referencias

1. Jennette J, Falk R. Clinical and pathological classification of ANCA-associated vasculitis: What are the controversies? *Clin Exp Immunol* 1995; 101: 18-22.

2. Gabay C, Kushner I. Acute-Phase proteins and other systemic responses to inflammation. *NEJM* 1999; 340: 449-453.
3. Farideh E, Webster J, Sternberg E. Neural immune pathways and their connection to inflammatory diseases. *Arth Res Ther* 2003; 5: 251-265.
4. Schiffer R, Rao S, Fogel B. *Neuropsychiatry, eds. Psychoneuroimmunology: interactions between the brain and the immune system.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2003; 245-264.
5. Chicanza I, Kuis W, Heijnen. Neuroendocrine mechanisms in rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26(4).
6. Sturge RA, et al. Cortisol and growth hormone secretion in relation to linear growth: Patients with Still's disease on different therapeutics regimens. *BMJ* 1970; 3: 547-551.
7. Jara L. Hyperprolactinemia in systemic lupus erythematosus: Association with disease. *Am J Med Sci* 1992; 303: 222-226.
8. González J, Toro J. La neuroglia en la respuesta inmune del sistema nervioso central. *Acta Neurológica Colombiana* 2006; 25-30.
9. Rusell L, Latov N, Latov C. Central nervous system manifestations of rheumatologic diseases. *Curr Op Rheum* 2005; 17: 91-99.
10. Futrell N, Schultz L, Millikan C. Central nervous system disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1992; 42: 1649-1657.
11. Jennings J, Sundgren P, et al. Value of MRI of the brain in patients with systemic lupus erythematosus and neurologic disturbance. *Neuroradiology* 2004; 46: 15-21.
12. Castellino G, Gonovi M, Padovan M, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy may predict future brain lesions in SLE patients: a functional multi-imaging approach and follow up. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1022-1027.
13. Pagnoux C, Guillevin L. Peripheral neuropathy in systemic vasculitides. *Curr Opin Rheum* 2004; 17: 41-48.
14. Younger D. Vasculitis of the nervous system. *Curr Op Neuro* 2004; 17: 317-336.
15. Tajima Y, Kishimoto R, Sudoh K, Matsumoto A. Multiple Central Nervous System lesions associated with Rheumatoid Arthritis *Arch Neurol* 2004; 61: 1764-1765.
16. Danning C, Illei G, Boumpas D. Vasculitis associated with primary rheumatologic disease. *Curr Opin Rheum* 1998; 10: 58-65.
17. Tesar J, McMillan V, Molina R, Armstrong J. Optic neuropathy and central nervous system disease associated with primary Sjögren syndrome. *Am J med* 1992; 92: 686-692.
18. Hellmann D, Stone J. *Arthritis & Musculoskeletal Disorders.* In: Tierney L, Mcphee S, Papadakis M, eds. *Current Medical Diagnosis & Treatment*; 2003: 783-838.
19. Oku K, Atsumi S, Furukawa, et al. Cerebral imaging by magnetic resonance imaging and single photon emission computed tomography in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. *Rheumatology* 2003; 42: 773-777.