



ORIGINAL

Vasculitis primarias del sistema nervioso central: reto diagnóstico y terapéutico. Serie de 7 pacientes



N. Ruiz-Nieto*, H. Aparicio-Collado, A. Segura-Cerdá, L. Barea-Moya, A. Zahonero-Ferriz, M.S. Campillo-Alpera y C. Vilar-Fabra

Departamento de Neurología, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón de la Plana, España

Recibido el 6 de mayo de 2021; aceptado el 6 de agosto de 2021

Accesible en línea el 22 de enero de 2022

PALABRAS CLAVE

Angeítis;
Angiografía cerebral;
Biopsia;
Morbilidad;
Tratamiento;
Vasculitis del sistema nervioso central

Resumen

Introducción: La vasculitis primaria del sistema nervioso central (VPSNC) representa una enfermedad rara que afecta a los vasos sanguíneos de mediano y pequeño calibre del sistema nervioso central.

Objetivo: Realizar una descripción de los hallazgos clínicos y aspectos diagnósticos, con especial atención a los hallazgos histopatológicos, así como a los tratamientos utilizados y la respuesta a los mismos en pacientes diagnosticados de VPSNC en nuestro centro.

Pacientes y métodos: Presentamos un análisis descriptivo retrospectivo.

Se ha analizado el registro de altas hospitalarias del Hospital General Universitario de Castellón entre enero de 2000 y mayo de 2020, escogiéndose aquellos con diagnóstico al alta de VPSNC que reunían los criterios de Calabrese en 1988, una vez revisada la historia clínica.

Resultados: Se analizan una serie de 7 pacientes que ingresaron con cuadros de alteraciones focales transitorias y otros más inespecíficos, como cefalea o mareo, alcanzándose el diagnóstico mediante histología en 5 de ellos y mediante angiografía sugestiva en los 2 restantes.

La neuroimagen fue patológica en todos los casos y el estudio del LCR resultó alterado en 3 de los 5 casos practicados.

Todos ellos recibieron tratamiento inicial con megadosis de corticoides seguido de tratamiento inmunosupresor.

La evolución fue desfavorable en 6 casos, resultando exitus 4 de ellos.

Conclusiones: A pesar del reto diagnóstico que representa la VPSNC es fundamental tratar de aproximarse al máximo al diagnóstico definitivo, valiéndonos de herramientas como la histopatología y/o angiografía para establecer un tratamiento adecuado de manera precoz y reducir así la morbimortalidad de esta entidad.

© 2021 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ruiznietonatalia@gmail.com (N. Ruiz-Nieto).

KEYWORDS

Angiitis;
Cerebral
Angiography;
Biopsy;
Morbidity;
Treatment;
Central nervous
system vasculitis

Primary central nervous system vasculitis: A diagnostic and therapeutic challenge. A series of 7 patients**Abstract**

Introduction: Primary central nervous system vasculitis (PCNSV) is a rare disease affecting medium- and small-calibre blood vessels of the central nervous system.

Objective: The aim of this study was to analyse clinical findings and diagnostic aspects, with special attention to histopathological findings, as well as the treatments used and treatment response in patients diagnosed with PCNSV at our hospital.

Patients and methods: We conducted a retrospective descriptive analysis of patients with a diagnosis of PCNSV at discharge from our centre and meeting the 1988 Calabrese criteria. To this end, we analysed the hospital discharge records of Hospital General Universitario de Castellón between January 2000 and May 2020.

Results: We analysed a series of 7 patients who were admitted with transient focal alterations and other less specific symptoms such as headache or dizziness; diagnosis was based on histological findings in 5 cases and on suggestive arteriographic findings in the remaining 2.

Neuroimaging results were pathological in all cases, and CSF analysis detected alterations in 3 of the 5 patients who underwent lumbar puncture.

All patients received initial treatment with megadoses of corticosteroids followed by immunosuppressive treatment.

Progression was unfavorable in 6 cases, with fatal outcomes in 4.

Conclusions: Despite the diagnostic challenge of PCNSV, it is essential to attempt to reach a definitive diagnosis using such tools as histopathology and/or arteriography studies, in order to promptly establish appropriate treatment and thus reduce the morbidity and mortality of this condition.

© 2021 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La vasculitis primaria del sistema nervioso central (VPSNC) es una enfermedad rara que resulta de una inflamación y posterior destrucción de los vasos sanguíneos de mediano y pequeño calibre del parénquima cerebral, de la médula espinal y de las meninges, sin afectar a otros órganos^{1,2}. Estos procesos se traducen en fenómenos isquémicos y hemorrágicos en tejidos vecinos y dan lugar a una gran variedad de manifestaciones clínicas^{3,4}.

Es más frecuente en varones, presenta una incidencia de unos 2,4 casos/1.000.000 habitantes/año y la edad media al diagnóstico está en torno a los 50 años^{2,4–7}.

El amplio espectro de manifestaciones clínicas y la inexistencia de pruebas diagnósticas específicas hacen del diagnóstico un proceso complejo^{1,2,4–6,8}.

Los resultados de pruebas de laboratorio en suero, el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y los hallazgos electroencefalográficos no son específicos de la VPSNC^{1,6,8}.

La neuroimagen resulta de utilidad para descartar otros diagnósticos, prefiriéndose la resonancia magnética (RM) cerebral por su mayor sensibilidad y especificidad^{1,4,6}. Para valorar la afectación de los vasos arteriales es útil la angiografía por tomografía computarizada, la angiografía por RM (ARM) y la angiografía digital (AD)^{1,9}.

Aunque clásicamente se ha considerado la AD como la técnica de neuroimagen de referencia, demostrando alterancia entre zonas de estrechamiento y dilatación vascular

en ausencia de ateromatosis u otras anomalías^{3,10}, en los últimos trabajos publicados, y debido a la mejora de la resolución de técnicas de RM, algunos autores opinan que la ARM puede ser diagnóstica en un alto porcentaje de los casos, considerando que la angiografía no aporta información adicional⁹.

Es bien conocido que la técnica considerada como patrón oro para el diagnóstico de la VPSNC es el estudio histopatológico del cerebro y las leptomeninges², en el que se observa una inflamación vascular transmural de vasos del parénquima cerebral o leptomenígeos, con o sin necrosis de la pared^{3,5–8,11,12}. No obstante, en la práctica clínica habitual sigue existiendo una dicotomía entre la elección de arteriografía o biopsia como pruebas de diagnóstico de certeza en función de las series de casos publicadas^{8,11–17}, donde la demostración de hallazgos típicos en la arteriografía se ha considerado suficiente para iniciar el tratamiento de forma precoz.

Estas cuestiones hacen que a día de hoy siga existiendo una gran controversia en cuanto a los criterios diagnósticos y a la elección de la técnica para el diagnóstico definitivo, debido a la ausencia de un consenso real, lo que dificulta aún más el proceso diagnóstico^{8,13–15}.

Todas las formas de vasculitis cerebral son relativamente raras pero graves, discapacitantes y potencialmente mortales^{5,8,15,17}. Se estima que las recaídas ocurren en casi un tercio de los pacientes² y la mortalidad es de hasta un 10% con tratamiento^{18,19}.

Es importante distinguir la VPSNC de otras entidades parecidas para poder iniciar un tratamiento adecuado de forma precoz, teniendo en cuenta que estas otras enfermedades pueden no beneficiarse del tratamiento inmunosupresor e incluso empeorar^{4,10}.

Objetivo

El objetivo de nuestro trabajo es realizar una descripción de los hallazgos clínicos y de los aspectos diagnósticos, con especial hincapié en la utilidad del estudio histopatológico y las herramientas terapéuticas empleadas. Asimismo, se busca analizar la respuesta al tratamiento y las posibles complicaciones asociadas de los pacientes que fueron diagnosticados de VPSNC en nuestro centro durante los últimos 20 años.

Pacientes y métodos

Se trata de un estudio observacional descriptivo retrospectivo, en el que se ha analizado el registro de altas hospitalarias del Hospital General Universitario de Castellón en el período comprendido entre enero de 2000 y mayo de 2020.

Se escogieron aquellos casos con diagnóstico al alta de VPSNC y que, una vez revisada la historia electrónica, reunían los criterios establecidos por Calabrese y Mallek en 1988: 1) manifestaciones clínicas neurológicas o psiquiátricas adquiridas, de nueva aparición y de origen desconocido; 2) características angiográficas o histológicas típicas de VPSNC; y 3) no evidencia de enfermedad sistémica asociada a los hallazgos²⁰.

Por último, se han recogido retrospectivamente de la historia clínica datos relacionados con las características clínicas, estudios diagnósticos y otros referentes al manejo terapéutico y evolutivo.

Análisis estadístico

El análisis estadístico descriptivo incluye el cálculo de la media o mediana en caso de variables cuantitativas continuas, y el cálculo de frecuencias o porcentajes en caso de variables cualitativas o categóricas. El programa estadístico utilizado fue el SPSS.

Aspectos éticos

No se han recogido datos personales que permitan la identificación de los pacientes. Todos los datos registrados han sido previamente anonimizados.

El estudio ha sido clasificado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios como «Estudio observacional no postautorización».

Ha sido también evaluado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) del Hospital General Universitario de Castellón, con informe favorable.

Resultados

Presentación clínica

Se han incluido y analizado una serie de 7 casos que ingresaron con cuadros de alteraciones neurológicas focales y otros más inespecíficos como mareo o cefalea, alcanzándose el diagnóstico definitivo mediante histología en 5 de ellos (71,4%) y mediante angiografía sugestiva en los 2 restantes (28,6%).

La tasa hombre/mujer fue de 6:1, con una media de edad al diagnóstico de 62,1 años (tabla 1).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes al comienzo fueron la presencia de síntomas neurológicos focales en 4 casos (57,1%), tales como alteraciones visuales, conductuales o cognitivas. Los síntomas conductuales y cognitivos consistieron en alteraciones de memoria, labilidad emocional y presencia de cierta agresividad verbal. Presentaron cefalea al inicio 2 casos (28,6%) y síntomas sugestivos de accidente cerebrovascular otros 2 casos (28,6%), incluyendo síntomas motores o alteraciones del lenguaje (tabla 1). El inicio de la sintomatología fue agudo en 2 casos que debutaron con síntomas compatibles con accidentes cerebrovasculares, subagudo de varias semanas de evolución en 4 casos y crónico progresivo durante meses en un caso.

En cuanto a las comorbilidades asociadas en los pacientes presentaban dislipidemia (DL) 5 casos (71,4%), hipertensión arterial (HTA) 4 casos (57,1%), fibrilación auricular 2 casos (28,6%) y diabetes mellitus tipo II (DM) un caso (14,3%). Además, se encontraron otras comorbilidades, como enfermedad renal crónica en hemodiálisis, hábito tabáquico activo, síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) y neoplasia en un caso, respectivamente (tabla 1).

Pruebas complementarias

Los resultados de las analíticas sanguíneas fueron normales en todos los casos, incluyendo los reactantes de fase aguda y las 3 series sanguíneas.

Durante el ingreso se realizaron pruebas serológicas y de autoinmunidad para descartar otros procesos, resultando también negativas en todos los casos. Como parte del estudio de extensión, y para descartar tumores u otras localizaciones de vasculitis, se realizaron TC toracoabdominopélvicos en 5 casos y tomografía por emisión de positrones en uno, con resultados negativos en todos ellos.

Se practicó punción lumbar en 5 casos y se recogieron los resultados del análisis del LCR en todos ellos. Se encontraron alteraciones en 3 de los 5 casos practicados (60%), consistentes en hiperproteínorraquia, además de pleocitosis de predominio mononuclear en 2 casos y de predominio polinuclear en un caso. Se observó presencia de bandas oligoclonales IgG positivas en uno de ellos.

Se registró en las historias clínicas la realización de electroencefalografía en 4 de los 7 casos (57,1%), mostrando todos ellos datos inespecíficos tales como lentificación de la actividad cerebral, actividad lesivo-irritativa focal o afectación difusa cerebral.

Se realizó RM cerebral a todos los pacientes, resultando patológica en todos los casos (tabla 2). Se apreciaron lesiones vasculares en 4 casos (57,1%) y lesiones inflamatorias

Tabla 1 Características sociodemográficas, comienzo clínico y comorbilidades

	Edad (años)	Sexo	Comienzo clínico	Comorbilidades
Caso 1	74	Hombre	Accidente cerebrovascular: pérdida de fuerza y torpeza en brazo, mareo	HTA, DL, DM tipo 2, ERC en HD
Caso 2	81	Hombre	Síntomas focales recurrentes: episodios recurrentes de mareo, pérdida de memoria y cambios de humor	Fibrilación auricular
Caso 3	72	Hombre	Accidente cerebrovascular: inestabilidad de la marcha y alteración del lenguaje	HTA, DL, SAOS, neoplasia de próstata
Caso 4	66	Mujer	Síntomas focales recurrentes: episodios recurrentes de alteración visual, torpeza, alteración del lenguaje	HTA, DL
Caso 5	43	Hombre	Cefalea y síntomas focales recurrentes: episodios recurrentes de alteración visual transitoria y diplopía	-
Caso 6	47	Hombre	Cefalea	DL
Caso 7	52	Hombre	Síntomas focales recurrentes: episodios recurrentes de alteración del lenguaje y de la conducta	HTA, DL, fibrilación auricular, fumador

DL: dislipidemia; DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; HD: hemodiálisis; HTA: hipertensión arterial; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño.

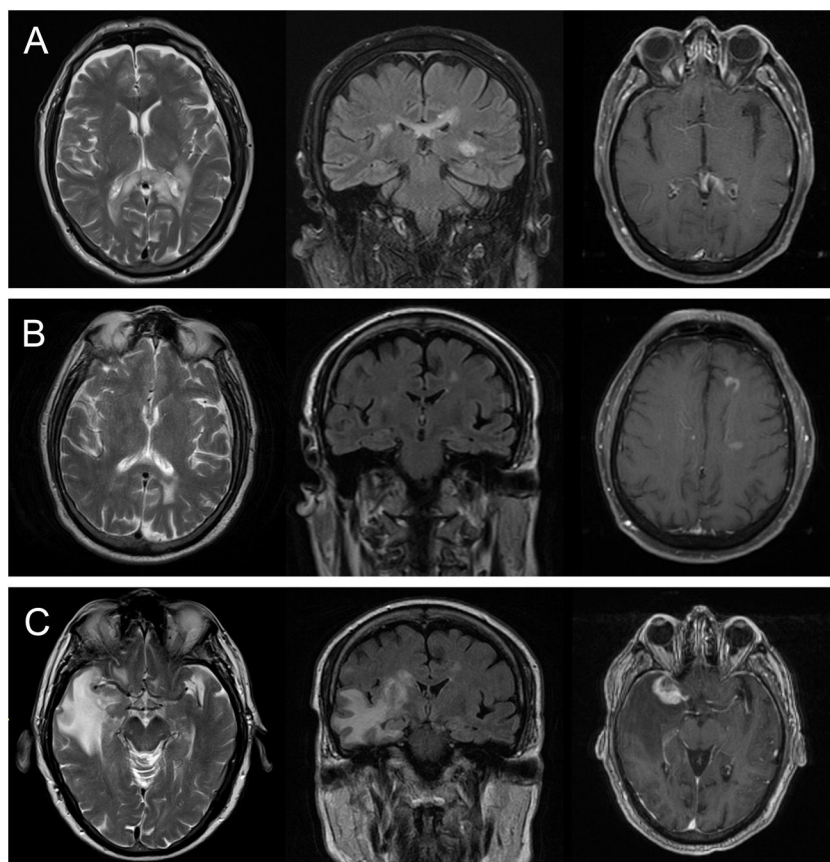


Figura 1 Hallazgos de RM cerebral de uno de los pacientes (caso 1). A. Lesión en el cuerpo calloso, hiperintensa en secuencias T2 y FLAIR. B. Disminución de la lesión en el cuerpo calloso a los 6 meses de seguimiento. C. Aparición de una nueva lesión en el lóbulo temporal derecho, hiperintensa en secuencias T2 y FLAIR y con captación de contraste, a los 18 meses²¹.

en los 3 restantes (42,9%). La [figura 1](#) ilustra los principales hallazgos de neuroimagen en uno de los pacientes de la serie²¹.

En cuanto a la localización de las lesiones presentaron afectación radiológica a nivel supratentorial todos los casos y afectación supratentorial e infratentorial

simultánea en 5 casos (71,4%), sin evidenciarse afectación medular en ninguno de ellos. Las lesiones fueron bilaterales en los 7 casos.

Se realizó ARM cerebral a 6 de los pacientes, objetivándose alteraciones en el calibre de las arterias del polígono de Willis en 4 casos (66,6%) ([tabla 2](#)).

Tabla 2 Pruebas de imagen cerebral realizadas y resultados de biopsia cerebral

	RM cerebral		ARM Cerebral	Angiografía cerebral	Biopsia cerebral	
	Descripción lesiones	Localización lesiones			Hallazgos histopatológicos	Tiempo hasta realización
Caso 1	Múltiples lesiones hemorrágicas	Supratentorial e infratentorial	TSA y polígono de Willis de morfología y calibre conservado	-	Infiltrado PMN perivascular y cúmulo de histiocitos CD68+	41 días
Caso 2	Múltiples lesiones hiperintensas en FLAIR y T2, negativas en difusión y con captación de contraste	Supratentorial e infratentorial	TSA y polígono de Willis de morfología y calibre conservado	-	Infiltrado inflamatorio perivascular constituido por linfocitos. Incremento de macrófagos. Cambios inflamatorios crónicos con destrucción titular de disposición perivascular	13 días
Caso 3	Múltiples lesiones isquémicas con signos de transformación hemorrágica	Supratentorial	Oclusión M2 derecha. Irregularidades en ACM bilateral	Oclusión rama M2 derecha y estenosis significativa de otra rama M2. Estenosis significativas en territorio ACM izquierda	-	
Caso 4	Múltiples lesiones hiperintensas en FLAIR y T2, negativas en difusión y con captación de contraste	Supratentorial	Irregularidades de arterias intracraniales sin evidenciar oclusiones	-	Infiltrado inflamatorio vascular y perivascular constituido por LT, escasos LB y algunos histiocitos, junto a daño vascular	56 días

Tabla 2 (continuación)

	RM cerebral		ARM Cerebral	Angiografía cerebral	Biopsia cerebral	
	Descripción lesiones	Localización lesiones			Hallazgos histopatológicos	Tiempo hasta realización
Caso 5	Múltiples lesiones hipertensas en FLAIR y T2, negativas en difusión y con captación de contraste	Supratentorial e infratentorial	-	-	Meningoencefalitis con gran componente vasculítico linfocitario, con ocasional trombosis y formaciones granulomatosas perivasculares	19 días
Caso 6	Realce leptomeníngeo. Múltiples lesiones isquémicas	Supratentorial e infratentorial	Irregularidades de arterias intracraneales del polígono de Willis	-	Necropsia: infiltrados linfocitarios, mayormente LT de forma irregular y perivascular	-
Caso 7	Múltiples lesiones isquémicas	Supratentorial e infratentorial	Irregularidades de arterias intracraneales del polígono de Willis: estenosis P1 derecha de aprox. 50% y de ramas distales, estenosis M1 izquierda de aprox. 50%, estenosis ACM derecha en segmentos distales	Lesiones vasculares estenosantes en arterias de mediano calibre en ambas ACA, ACM y ACP, produciendo arrosariamiento de arterias distales	-	-

ACA: arteria cerebral anterior; ACM: arteria cerebral media; ACP: arteria cerebral posterior; ARM: angiografía por resonancia magnética; LB: linfocitos B; LT: linfocitos T; PMN: polimorfonuclear; RM: resonancia magnética; TSA: troncos supraaórticos.

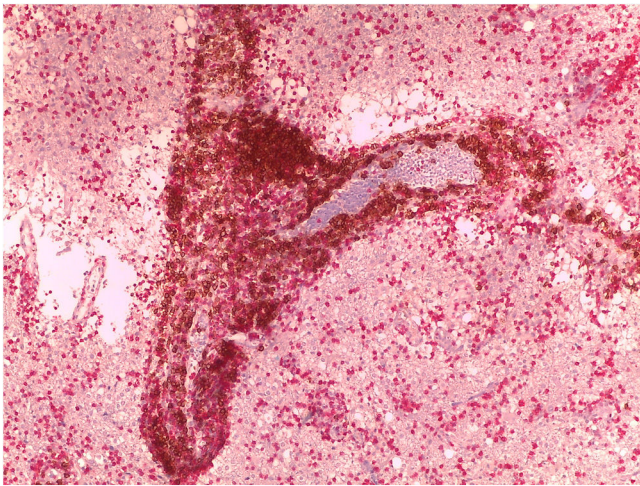


Figura 2 Hallazgos histopatológicos de la biopsia cerebral de uno de los pacientes (caso 1). Afectación inflamatoria crónica de los vasos sanguíneos intracerebrales y leptomenígeos dentro y alrededor de las paredes de los vasos²¹.

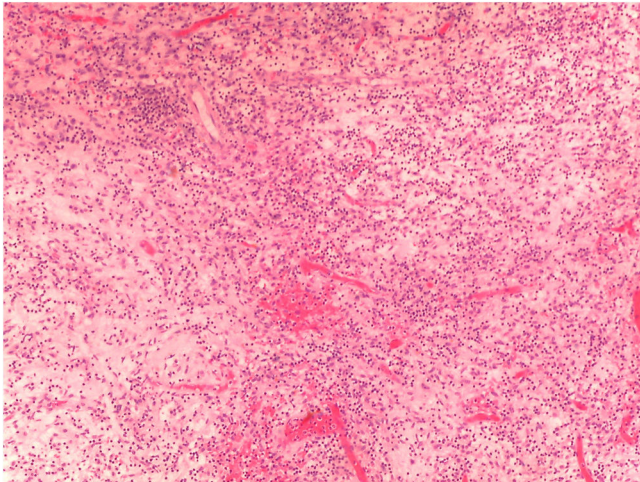


Figura 3 Hallazgos histopatológicos de la biopsia cerebral de uno de los pacientes (caso 1). Afectación inflamatoria crónica de los vasos sanguíneos intracerebrales y leptomenígeos alrededor de las paredes de los vasos²¹.

Como se ha explicado previamente, el diagnóstico definitivo se alcanzó tras la realización de biopsia cerebral en 5 casos (71,4%) y de AD en 2 de ellos (28,6%) (tabla 2). Las figuras 2 y 3 muestran los hallazgos histopatológicos de la biopsia cerebral de uno de los pacientes²¹.

En todos los casos los hallazgos histopatológicos orientaban a VPSNC como primera posibilidad diagnóstica.

Se analizó el tiempo medio desde que el paciente fue ingresado en el servicio de neurología hasta la realización de la biopsia cerebral, que resultó ser de 32,25 días.

Cabe destacar que en un caso se requirió la necropsia de tejido cerebral por el fallecimiento precoz del paciente, debido a la ausencia de resultado definitivo en la biopsia que se había realizado previamente.

Tratamiento

En relación con el tratamiento administrado los 7 casos recibieron tratamiento inicial con megadosis de corticoides, seguido de tratamiento inmunosupresor (tabla 3). Recibieron tratamiento con ciclofosfamida 5 casos (71,4%), con rituximab 2 casos (uno de ellos como primera línea de tratamiento y otro como segunda línea tras ciclofosfamida) y un caso con metotrexato.

Pronóstico

Se realizó seguimiento evolutivo de los 7 pacientes durante una media de 23 meses. Durante el mismo se demostraron complicaciones secundarias al tratamiento inmunosupresor en 4 casos (57,1%), todas ellas en relación con infecciones por gérmenes oportunistas (tabla 3). Se observaron infecciones de orina por *Klebsiella pneumoniae* productora de β -lactamasas de espectro extendido en 2 casos, infección por *Listeria monocytogenes* en un caso y neumonía bilateral por citomegalovirus en otro.

En cuanto a la calidad de vida medida con la Escala Rankin modificada (ERm), los 7 pacientes presentaban previamente al inicio del cuadro una puntuación ERm de 0.

La evolución fue desfavorable en 6 de los casos (85,7%), conllevando a un empeoramiento clínico y/o radiológico a pesar del tratamiento, con mayores puntuaciones en la ERm, lo que supuso un deterioro importante de su estado basal. Resultaron en exitus (ERm = 6) 4 de los casos (57,1%), uno de ellos precoz (tabla 3).

Finalmente, uno de los casos ha sido encuadrado en otra entidad tras haberse repetido de nuevo la biopsia debido a empeoramiento clínico, diagnosticándose definitivamente linfoma cerebral primario.

Discusión

La VPSNC continúa representando un enorme reto diagnóstico y supone un gran desafío para el neurólogo clínico, en gran parte debido a la enorme variabilidad de las manifestaciones clínicas y a la baja especificidad de las pruebas complementarias habituales^{1,2,9}.

No existe ningún síntoma o signo patognomónico, por lo que estos pacientes comienzan con una amplia variedad de manifestaciones clínicas en función de la localización de los vasos sanguíneos afectados^{1,2}.

En lo referente a la presentación clínica, la serie que presentamos es similar y concordante con la evidencia recogida en la literatura, destacando únicamente una edad media mayor al diagnóstico y una mayor tasa de presentación inicial en forma de déficits neurológicos focales^{1,2,5,7,10,17,22}.

Es necesario realizar pruebas complementarias con el objetivo de descartar otras entidades que deberían incluirse en el diagnóstico diferencial, como enfermedades inflamatorias, autoinmunes, infecciosas, tóxicas y tumorales¹. Con este objetivo debe considerarse la RM cerebral como la técnica de neuroimagen de elección en el momento inicial ante la sospecha de VPSNC¹, existiendo ciertas alteraciones que pueden orientarnos a ella, como es el realce de contraste de la pared de los vasos¹. Sin embargo, para la

Tabla 3 Tratamiento recibido, posibles complicaciones y tiempo de seguimiento

	Tratamiento	Complicaciones	Tiempo de seguimiento	ERm	
				Inicio	Final
Caso 1	Corticoides y ciclofosfamida (1 ciclo)	Aumento de glucemias que requiere bomba de insulina Neumonía bilateral por CMV y trombocitopenia secundaria a infección Diarrea por <i>Clostridium difficile</i> ITU por <i>Klebsiella</i> BLEE Isquemia arterial aguda miembro inferior derecho	6 meses	0	6 = exitus
Caso 2	Corticoides y ciclofosfamida (3 ciclos). Rituximab (2.ª línea)	Deterioro neurológico a pesar del tratamiento Sepsis urinaria Diarrea por <i>Clostridium difficile</i>	9 meses	1	6 = exitus
Caso 3	Corticoides y rituximab (3 ciclos)	Bronquitis aguda por VRS ITU por <i>Escherichia coli</i>	11 meses	0	4
Caso 4	Corticoides y ciclofosfamida (4 ciclos)	Listeriosis en paciente inmunodeprimido	94 meses	0	1
Caso 5	Corticoides y ciclofosfamida (4 ciclos)	Deterioro neurológico a pesar del tratamiento Segunda biopsia cerebral: linfoma cerebral	25 meses	0	6 = exitus
Caso 6	Corticoides y metotrexato	Evolución clínica tórpida con infarto masivo subagudo	2 meses	0	6 = exitus
Caso 7	Corticoides y ciclofosfamida (4 ciclos)	Sepsis recurrente de origen urinario por <i>Klebsiella</i> BLEE	14 meses	0	5

BLEE: β -lactamasas de espectro extendido; CMV: citomegalovirus; ITU: infección del tracto urinario.

correcta valoración de los vasos sanguíneos cerebrales está más extendido el uso de ARM o AD^{1,9}.

En nuestra serie no se encontraron diferencias reseñables en los resultados arrojados por las distintas pruebas analíticas, neurofisiológicas, estudio de LCR y técnicas de neuroimagen mediante TC, RM y AD cerebrales^{1,2,10,17,22,23}.

Es bien conocida la enorme controversia y la elevada heterogeneidad que existe en el uso de pruebas diagnósticas para alcanzar el diagnóstico final de vasculitis cerebral¹. En efecto, algunos autores prefieren apoyar criterios diagnósticos basados en angiografía, mientras que otros defienden la histología como técnica definitiva, aunque realmente no pueden considerarse pruebas equivalentes dada la falta de consenso¹⁵. En relación con esto se ha podido observar en los distintos artículos publicados que ambos test solo se han usado juntos en una minoría de los casos¹⁵.

La AD tiene una sensibilidad que varía entre el 40% y el 90%, y una especificidad en torno al 25-35%², mientras que la sensibilidad de la ARM es algo menor². Debido a que la biopsia cerebral resulta una técnica invasiva, y a que se puede utilizar la AD cerebral para el diagnóstico de la VPSNC en pacientes con clínica compatible, muchos de los estudios publicados hasta la fecha se han decantado por la segunda para afianzar el diagnóstico de sospecha e iniciar el tratamiento inmunosupresor^{1,9,10}.

En este sentido queremos plantear algunos posibles problemas asociados al uso de la angiografía como pilar diagnóstico. En primer lugar debe contemplarse la posible normalidad de la exploración en aquellos casos en los

que las arterias afectadas sean de un tamaño lo suficientemente pequeño como para percibirse con la resolución actual de la misma^{1,2}. En algunos estudios se ha observado que, en un porcentaje no despreciable de los casos confirmados histológicamente con biopsia, la angiografía había resultado normal¹⁵. Así, se puede afirmar que una angiografía negativa no puede excluir el diagnóstico de VPSNC^{4,5,7}, y por otra parte, cabe recordar que las estenosis y las irregularidades en las arterias cerebrales de mediano y/o pequeño calibre descritas tan frecuentemente con esta técnica pueden encontrarse también en enfermedades de otro origen que tengan repercusión sobre la anatomía del sistema arterial cerebral^{2,7,9}, como aterosclerosis, hemorragias subaracnoideas, migraña, traumatismos, infecciones, hipertensión arterial o consumo de drogas. En distintas series publicadas se ha podido apreciar que algunos de los casos en los que se sospechaba vasculitis cerebral, presentando sintomatología y alteraciones angiográficas compatibles, no se correlacionaron con los hallazgos histológicos típicos de la vasculitis tras la realización de las biopsias¹⁵.

El principal diagnóstico diferencial debe realizarse con el síndrome de vasoconstricción reversible (SVCR), en el que encontramos un patrón de afectación de vasos similar al de la vasculitis^{1,2,14}. Esto posiblemente ocurre porque la angiografía nos da una información de cambios en la pared de los vasos, sin aportarnos información sobre el proceso patológico y el mecanismo subyacente que lo está causando. El paciente tipo del SVCR es una mujer de edad

media que comienza con episodios recurrentes de cefalea en trueno, con o sin síntomas neurológicos asociados. Debido a una alteración en el control del tono vascular cerebral se pueden producir ictus isquémicos o hemorrágicos, hemorragias subaracnoideas o edema cerebral. En la angiografía se encuentran alteraciones vasculares como vasoconstricción arterial segmentaria y multifocal, más típicamente simétrica y proximal, que se resuelve por completo en las primeras 12 semanas tras el comienzo.

Por otro lado, otros autores sostienen que la AD tiene un riesgo bajo pero importante de ictus que debe ser tenido en cuenta⁹. Como complemento a lo anterior, defienden que cuando la ARM muestra más de 2 estenosis en al menos 2 distribuciones vasculares distintas, no se espera que la AD aporte una contribución diagnóstica significativa en un paciente con sospecha de vasculitis cerebral. De esta manera defienden que la AD sería necesaria únicamente en aquellos casos en los que la ARM es normal o cuando se observan menos de 3 estenosis^{1,9}.

Se estima que la sensibilidad de la biopsia cerebral está en torno a un 50-70%. A las dificultades para alcanzar el diagnóstico definitivo se añaden las derivadas de las limitaciones del estudio anatomopatológico. Existe una reticencia natural a realizar procedimientos invasivos en la práctica clínica, pero diversos estudios han demostrado la seguridad relativa de la biopsia, encontrándose porcentajes muy bajos de efectos adversos debidos a este procedimiento¹. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la biopsia puede ser falsamente negativa debido a la naturaleza segmentaria de esta entidad^{1,2}. Con el objetivo de mejorar el rendimiento de la misma debe incluirse tejido cortical y leptomeníngeo^{1,2}, además de realizarse en las zonas afectadas visiblemente en las pruebas de neuroimagen.

Consideramos que uno de los factores que ha podido contribuir al estancamiento en el enfoque diagnóstico y a la ausencia de criterios diagnósticos claros y firmes ha sido el hecho de que la mayoría de los casos de VPSNC publicados carecen de estudios histológicos¹⁷. A pesar de ello, lo más aceptado es considerar como caso posible aquel en el que no exista confirmación histológica, mientras que será caso definitivo aquel en el que sí la tengamos.

Dada la naturaleza de la enfermedad en cuestión, y la gran morbimortalidad derivada de la misma, nos inclinamos hacia la biopsia y consideramos que el estudio anatomopatológico es la única herramienta capaz de proporcionar el diagnóstico definitivo^{1,2}. De la misma manera, y de acuerdo con otros autores, el estudio histopatológico debe realizarse siempre y cuando sea posible, ya que se ha demostrado que existen más complicaciones asociadas al tratamiento inmunosupresor que a la biopsia en sí misma¹. Resulta apremiante abordar adecuadamente desde el inicio el diagnóstico diferencial con otras enfermedades para, de esta forma, conseguir un diagnóstico preciso y fiable y poder iniciar el tratamiento adecuado de manera precoz^{4,10}.

Llegados a este punto creemos conveniente destacar el elevado número de estudios histológicos de los que dispone nuestra serie, habiendo sido realizado en 5 de los 7 pacientes presentados, y resultando útil para alcanzar el diagnóstico definitivo de VPSNC en 4 de ellos.

Está extendida la idea de que la VPSNC es un síndrome heterogéneo que abarca un espectro de diferentes enfermedades, caracterizadas todas ellas por una

reacción inflamatoria vascular, habiéndose descrito casos de vasculitis asociados a linfoma cerebral primario^{1,2,5}. Esta circunstancia podría justificar el resultado erróneo de la primera biopsia realizada en uno de los pacientes.

Todos nuestros pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor asociado, puesto que ninguno se controló exclusivamente con megadosis de corticoides. El inmunosupresor más utilizado fue la ciclofosfamida, siendo el rituximab el segundo más empleado. En este punto no se han encontrado diferencias con respecto a las series publicadas, ya que las recomendaciones actuales han cambiado muy poco en las últimas décadas^{1,2,7,10,17,23}.

A diferencia de lo que sucede en otras series publicadas^{7,10,16,19,22,24}, como la de De Boysson¹⁷, en la que remitieron un gran porcentaje de los pacientes, fallecieron únicamente el 8% y se observó una ERm al final del seguimiento menor o igual a 2 en la mitad de los casos; el pronóstico observado en nuestros pacientes resultó infausto en líneas generales, a pesar del tratamiento, reportándose un empeoramiento clínico y/o radiológico que condujo a la muerte en un gran porcentaje de ellos. Pensamos que estos resultados podrían responder a varios hechos. Por una parte, podría deberse a la existencia de factores que previamente se han relacionado con peor pronóstico, como una mayor edad al diagnóstico, la presencia de infarto cerebral en la RM y la afectación de vasos de mayor calibre^{7,14}. Del mismo modo, cabría pensar que estos resultados desfavorables podrían deberse también a la coexistencia de varias comorbilidades en los pacientes de nuestra serie, teniendo en cuenta que se trata de pacientes con una mayor edad.

A pesar de las limitaciones que implica disponer de un tamaño muestral pequeño, con una capacidad limitada para extraer conclusiones, queremos hacer hincapié en la importancia del diagnóstico histopatológico mediante biopsia en pacientes seleccionados para reducir la demora diagnóstica, y con ello conseguir un inicio precoz del tratamiento que permita mejorar el pronóstico vital y reducir el grado de discapacidad funcional.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Caplan L, Biller J. *Uncommon causes of stroke*. 3rd ed Cambridge: Cambridge University Press; 2018, editors.
2. Grotta JC, Albers GW, Broderick JP, Kasner SE, Lo EH, Mendelow AD, et al. *Stroke: Pathophysiology diagnosis, and management*. Elsevier Inc. 2015.
3. Arroyo HA, Russo RAG, Rugilo C. Vasculitis cerebrales. *Rev Neurol*. 2006;42:176.
4. Rodriguez-Pla A, Monach PA. Primary angiitis of the central nervous system in adults and children. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41:47–62.
5. Salvarani C, Brown RD, Hunder GG. Adult primary central nervous system vasculitis. *Lancet*. 2012;380:767–77.
6. Limaye K, Samaniego EA, Adams HP. Diagnosis and treatment of primary central nervous system angiitis. *Curr Treat Options Neurol*. 2018;20:38.

7. Salvarani C, Brown RD, Christianson T, Miller DV, Giannini C, Huston J, et al. An update of the mayo clinic cohort of patients with adult primary central nervous system vasculitis. *Med.* 2015;94:1–15.
8. Rice CM, Scolding NJ. The diagnosis of primary central nervous system vasculitis. *Pract Neurol.* 2020;20:109–14.
9. Demaerel P, de Ruyter N, Maes F, Velghe B, Wilms G. Magnetic resonance angiography in suspected cerebral vasculitis. *Eur Radiol.* 2004;14:1005–12.
10. Geri G, Saadoun D, Guillemin R, Crozier S, Lubetzki C, Mokhtari K, et al. Central nervous system angiitis: A series of 31 patients. *Clin Rheumatol.* 2014;33:105–10.
11. Birnbaum J, Hellmann DB. Primary angiitis of the central nervous system. *Arch Neurol.* 2009;66:704–9.
12. Moore PM. Central nervous system vasculitis. *Curr Opin Neurol.* 1998;11:241–6.
13. Torres J, Loomis C, Cucchiara B, Smith M, Messé S. Diagnostic yield and safety of brain biopsy for suspected primary central nervous system angiitis. *Stroke.* 2016;47:2127–9.
14. Dutra LA, de Souza AW, Grinberg-Dias G, Barsottini OG, Appenzeller S. Central nervous system vasculitis in adults: An update. *Autoimmun Rev.* 2017;16:123–31.
15. McVerry F, McCluskey G, McCarron P, Muir KW, McCarron MO. Diagnostic test results in primary CNS vasculitis: A systematic review of published cases. *Neurol Clin Pract.* 2017;7:256–65.
16. Niu L, Wang L, Yin X, Li XF, Wang F. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of primary central nervous system angiitis. *Exp Ther Med.* 2017;14:555–60.
17. De Boysson H, Arquizaan C, Tozué E, Zuber M, Boulouis G, Nagara O, et al. Treatment and long-term outcomes of primary central nervous system vasculitis. Updated Results From the French Registry. *Stroke.* 2018;49:1946–52.
18. Guillemin L, Ramanoelina J, Mahr A. Central nervous system and systemic vasculitides. *Rev Neurol.* 2002;158:907–13.
19. Becker J, Horn PA, Keyvani K, Metz I, Wegner C, Brück W, et al. Primary central nervous system vasculitis and its mimicking diseases – clinical features, outcome, comorbidities and diagnostic results – A case control study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017;156:48–54.
20. 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).* 1998;67:20–39.
21. Barea-Moya L, Mateo-Casas M, Aparicio-Collado H, Segura-Cerdá A, Grande-Rodríguez R, Mengual-García ME, et al. Subacute cognitive impairment as clinical presentation of primary angiitis of the central nervous system. *Med Clin.* 2020;154:472, 12.
22. Boulouis G, de Boysson H, Zuber M, Guillemin L, Meary E, Costalat V, et al. Primary angiitis of the central nervous system: Magnetic resonance imaging spectrum of parenchymal, meningeal, and vascular lesions at baseline. *Stroke.* 2017;48:1248–55.
23. Wang LJ, Kong DZ, Guo ZN, Zhang FL, Zhou HW, Yang Y. Study on the clinical imaging, and pathological characteristics of 18 cases with primary central nervous system vasculitis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28:920–8.
24. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, Christianson TJH, Weigand SD, Miller DV, et al. Primary central nervous system vasculitis: Analysis of 101 patients. *Ann Neurol.* 2007;62:442–51.