

Invest. Medicoquir 2021;13 (1)

ISSN: 1995-9427, RNPS: 2162

PRESENTACIÓN DE CASO

Ictus isquémico de repetición secundario a vasculitis aislada del sistema nervioso central. Presentación de un caso.

Ischemic stroke . Case Report

Ángel M. Santos Martínez^I Raúl Roberto Valdés Sedeño,^{II} Hermys Vega Treto.^{II}

I. Centro de Investigaciones Clínicas. La Habana, Cuba.

II Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: La vasculitis primaria del sistema nervioso central (**VPSNC**) es un trastorno infrecuente, afectando a vasos medianos y pequeños del encéfalo y medula espinal. De etiología desconocida, es un reto diagnóstico de formas inhabituales de ictus. **Caso clínico:** paciente femenina de 42 años de edad sin factores de riesgo vasculares. Presenta déficit neurológico a repetición, con fluctuación clínica, a pesar del tratamiento con aspirina (**ASA**). Al ingreso se precisa tensión arterial normal, así como otros bio-parámetros. Se realiza Resonancia Magnética Nuclear (**RMN**) de cráneo evidenciándose imagen hiperintensa en T2 heterogénea a nivel subcortical y peri-silviana del hemisferio cerebral izquierdo con lesión isquémica subaguda, con otras lesiones antiguas en territorio profundo de la arteria cerebral media (**ACMi**) izquierda. La **Angio-RMN** mostró múltiples zonas de estenosis a nivel de **ACM** derecha y territorio cortical de **ACMi**, planteándose la **VPSNC**. El déficit neurológico muestra tendencia a la

mejoría. La arteriografía cerebral convencional, reafirma los hallazgos encontrados en la **Angio-RMN**. Se descartan desordenes hematológicos y autoinmunes asociados a fenómenos trombóticos. Se inicia tratamiento con metilprednisolona, manteniéndose terapia con **ASA** y continuando ciclofosfamida oral. Al egreso se constata hemiparesia derecha de ligera intensidad. **Conclusión:** este caso manifiesta desde la experiencia en la práctica clínica, se concluye como un ictus isquémico a repetición con hallazgos angiográficos de **VPSNC**. Se demuestra su heterogeneidad clínica e imagenológica y difícil diagnóstico, requiriendo alta sospecha clínica. Esto constituye una herramienta para profesionales de la atención terciaria, secundaria y primaria, contribuyendo a la sospecha y el diagnóstico de tan difícil entidad clínica.

Palabras clave: vasculitis primaria, sistema nervioso central.

Abstract

Introduction: Primary Vasculitis of Central Nervous System (**PVCNS**) is an infrequent entity, which affects small and middle vessels of brain and spine. Its etiology is unknown and it causes uncommon ictus presentation, being a diagnostic challenge. **Case report:** female patient, 42 years old, without vascular risk factors. Neurological deficits were repeated, with improvement and worsening, even under treatment with aspirin (**ASA**). At admission blood pressure was normal, such as other bio parameters. Cranial Magnetic Resonance Imaging (**MRI**) showed hiper intense heterogeneous image at T2, at subcortical and peri-silvian level of left brain hemisphere with sub-acute ischemic lesion, with deep and older lesions in left middle cerebral artery territory (**LMCA**). **Angio-RMN** showed multiple areas with stenosis of Right Middle Cerebral Artery and cortical area of **LMCA**, diagnosis of **PVCNS** was stated. Neurologic deficit showed slight

improvement. Conventional arteriography confirms former findings of **Angio-RMN**. Hematologic and Immunologic disorders associated with thrombosis were ruled out. Treatment with metil-prednisolone was initiated, **ASA** was kept and oral Ciclofosfamide was continued. Patient showed slight hemiparesis at discharge. **Conclusion:** this case showed our experience in clinical practice, with a presentation of repeated ischemic ictus with **Angio-RMN** findings of **PVCNS**. Clinical and Imaging heterogeneous findings and the difficult diagnosis are demonstrated, where a high suspect it is required for its diagnosis. This constitutes a tool for professionals of the first, second a third level of medical attention and it contributes to the consideration and diagnosis of such difficult entity.

Keywords: primary vasculitis, central nervous system.

INTRODUCCIÓN

La vasculitis primaria del sistema nervioso central (**VPSNC**) se considera un trastorno muy infrecuente, caracterizado por inflamación transmural de la pared arterial, que afecta sobre todo a vasos de mediano y pequeño calibre del encéfalo y la medula espinal. Su etiología se desconoce y se plantea al clínico como un reto diagnóstico, pues suele presentarse en edades tempranas de la vida (niños y adulto jóvenes) siendo causa de una forma inhabitual de ictus ¹.

La **VPSNC** fue descrita en 1950 como una angeítis granulomatosa que afecta vasos de medianos y pequeño calibre, exclusivamente del sistema nervioso central. A través del tiempo, con la descripción de múltiples casos y el mayor conocimiento de la enfermedad, se han utilizado una gran variedad de términos como: angeítis aislada del **SNC**; angeítis idiopática del **SNC** y angeítis primaria del **SNC** (o **PACNS** de sus siglas en inglés Primary Angitis of Central Nervous

System). Este último término fue propuesto por Calabrese quien contribuyó notablemente al conocimiento de esta entidad, proponiendo criterios diagnósticos así como una descripción del curso y pronóstico. Basado en estos grandes aportes se la ha reconocido como una entidad independiente.^{2,3}

Su morbi-mortalidad varía ampliamente y los síndromes clínicos de presentación muestran un amplio rango de síntomas, desde ictus isquémicos o hemorrágicos hasta cuadros de encefalopatía, asociado frecuentemente a cefalea. Esta heterogeneidad clínica depende del tamaño de los vasos afectados, de esta manera un paciente puede presentar eventos clínicamente silentes, en caso de oclusión de vasos de pequeños pequeño calibre, hasta grandes infartos que amenazan la vida cuando se trata de un vaso mayor calibre como la arteria cerebral media (**ACM**)⁴. Algunos pacientes presentan afectación simultánea de vasos de pequeño, mediano y gran calibre. La aparición de los síntomas en estos casos varían, mientras algunos debutan con déficits neurológicos transitorios, en otros pueden ser rápidamente progresivos, o solo se encuentran hallazgos focales de aparición progresiva en semanas o meses que no se justifican por otras enfermedades.⁵

El diagnóstico de **VPSNC** en la práctica diaria no es cuestión fácil, pues se requiere tener en cuenta un gran número de enfermedades que suelen confundirse con esta, por presentar síndromes clínicos e imagenológicos muy similares. En la actualidad se utilizan los criterios diagnósticos descritos por Calabrese; e incluyen el desarrollo de un déficit neurológico no explicado por otros procesos, una arteriografía y/o una biopsia sugerente o positiva y la exclusión de todas aquellas enfermedades capaces de imitar los hallazgos angiográficos o asociados con inflamación vascular del **SNC**^{3,4,7}. Debido a la naturaleza invasiva

de la biopsia cerebral, la arteriografía se ha convertido en la prueba de referencia en todo paciente con clínica sugerente, aunque los criterios angiográficos para el diagnóstico de **VPSNC** no están bien definidos, pudiendo haber una arteriografía normal cuando el compromiso vascular se limita a los pequeños vasos ⁷.

Se desconoce la incidencia real de esta entidad debido a que es muy rara. Se han descrito pacientes de cualquier edad, desde la edad pediátrica, incluyendo la lactancia hasta adultos mayores. A pesar de que las series publicadas incluyen muy pocos casos algunos autores plantean que han encontrado diferencias en cuanto a evolución y respuesta terapéutica de la misma entre los casos pediátricos y los adultos ^{8,9}. En el presente trabajo se describe un caso estudiado a profundidad, encontrando hallazgos angiográficos sugerente de **VPSNC** y exclusión de otras entidades. Se comentan las características clínicas, y evolutivas de nuestro paciente, así como una revisión de la literatura sobre algunos casos publicados similares al nuestro.

DESARROLLO

Presentación del caso

Anamnesis: Mujer de 42 años sin factores de riesgo vasculares. En el año 2016 presenta un déficit motor del hemicuerpo derecho, acude al servicio de urgencias del hospital cabecera de su provincia (Santiago de Cuba) donde se le realiza tomografía axial computarizada (**TAC**) de cráneo y se le diagnostica infarto cerebral isquémico. El déficit motor perdura alrededor de dos semanas y se recupera de forma paulatina con tratamiento rehabilitador hasta que la paciente se incorpora a su vida cotidiana prácticamente sin secuelas incapacitantes. Se le

indica por sus médicos de asistencia tratamiento farmacológico con aspirina (ASA 125mg/día). A mediados del año 2018 se repite un episodio neurológico con características muy similares al anterior, por lo que la paciente requiere un segundo ingreso, en esta ocasión se recupera de manera parcial, persistiendo ligera hemiparesia derecha.

A inicio de febrero del 2019, presente un empeoramiento súbito de la debilidad en extremidades derechas en las primeras horas tras despertar, presento además dificultad para la articulación del lenguaje, visión doble y cefalea de moderada intensidad y distribución holocraneal. A su llegada a nuestro hospital (pasado 15 días de iniciado este último episodio) se pudo precisar cifras normales de tensión arterial, así como otros bioparámetros. Se realiza Resonancia Magnética Nuclear (**RMN**) de cráneo donde se evidencia imagen hiperintensa en T2 de aspecto heterogéneo y difusa a nivel subcortical y perisilviana del hemisferio cerebral izquierdo en relación con lesión isquémica subaguda, se aprecia también otras lesiones antiguas en territorio profundo de la arteria cerebral media (**ACM**) izquierda que pudieran estar en relación con los eventos anteriores. En la técnica de angio-**RMN** se mostró múltiples zonas de estenosis segmentarias y difusa nivel de **ACM** derecha (segmento M1) y territorio cortical de **ACM** izquierda (fig.1). Ante estos resultados se planteó como diagnóstico de primera opción la **VPSNC**. En los días siguientes al ingreso el déficit neurológico se mantiene estable con tendencia a la mejoría (solo alegando cefalea de moderada intensidad y características pulsátil de localización fronto-temporal).

Se decide profundizar estudio neurovascular realizando arteriografía cerebral convencional, donde se reafirman los hallazgos encontrados en la angio-**RMN**. Se descartan otros desordenes hematológicos y autoinmune que pueden ocasionar

fenómenos trombóticos, como es el caso de las trombofilias y el neurolupus. Tras descartarse estas últimas, se decide iniciar tratamiento con bolos de metilprednisolona a dosis de 1 mg/kg/día por 3 días, mantener terapia antiagregante indicada previamente y continuar con ciclofosfamida por vía oral. Al egreso hospitalario la paciente se encuentra neurológicamente estable con hemiparesia derecha de ligera intensidad.

Exploración física

Examen general: cabeza y cuello con pulsos carotídeos presentes y simétricos no se definen soplos a la auscultación. No alteraciones en piel y mucosa. Temperatura: 36.5. Tensión arterial (TA) 110/70. Frecuencia cardíaca (FC) 70 latidos por minutos, rítmicos no soplos cardíacos, durante la monitorización prolongada no se detectan arritmias. Abdomen plano, no visceromegalia, ni otras alteraciones.

Examen neurológico

Conciencia: Orientada en tiempo espacio y persona.

Lenguaje fluido con parafasia semánticas aislada, obedece órdenes y responde preguntas simples y complejas, nomina objeto, disartria leve.

Se observaba claudicación del miembro superior e inferior derecho con la maniobra de Barré y Mingazzini (paresia leve de toda la musculatura distal balance muscular 4/5), con termoanalgesia global de dichas extremidades, afectación de la grafestesia y la estereognosia en la mano derecha. Reflejos osteotendinosos asimétricos más acentuados D>I, signo de Babinsky derecho. No signos de irritación meníngea. No alteración de pares craneales

Puntuación en la National International Health Stroke Scale (NIHSS) de 8.

Fondo de Ojo: Estrechamiento difuso de arteriolas en ambas retinas.

Exploraciones Complementarias:

RMN de cráneo: Imágenes hiperintensas en **T2** heterogénea en territorio de **ACM** izquierda, en relación con lesión isquémica subaguda, signo de estrechamiento difuso en la **ACM** derecha (segmento **M1**) y territorio cortical de **ACM** izquierda con la técnica de angio-**RMN**, pequeños infartos isquémicos crónicos en territorio profundo de **ACM** izquierda (fig.1).

Doppler carotídeo: No presenta cambios fibro-lipídicos ni fibro-cálcicos, velocidad de flujo normal en ambas carótidas y vertebrales.

Estudio neurosonológico: Patrón **TIBI 2** en el Doppler transcraneal a nivel de **ACM** izquierda. En el resto de los vasos no se mostró alteraciones significativas.

Angiografía cerebral convencional: Se aprecia estrechamiento difuso a nivel de tercio distal del segmento **M1** de **ACM** derecha, así como en el territorio cortical de **ACM** izquierda (fig.2).

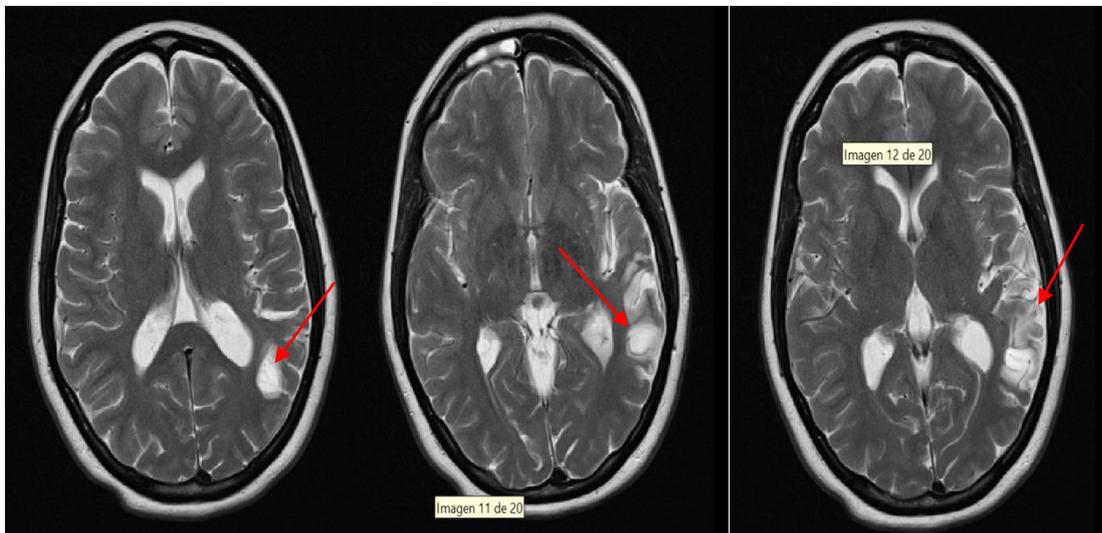
Electroencefalograma: Ritmo alfa desorganizado, trastorno paroxístico activo asociado a trastorno lento más acentuado en regiones parieto-temporales a predominio izquierdo (Fig.3)

Ecocardiograma: Ventrículo izquierdo de morfología normal, no hipertrofia, función sistólica conservada, no alteraciones del aparato valvular, pericardio normal. **ECG.** Ritmo sinusal.

Hemoquímica sanguínea: hematimetría, perfil hepático, glicemias, perfil lipídico: normal. Serología para Sífilis y Virus de Inmunodeficiencia Humana (**HIV**) no reactivo. Estudio de trombofilia negativo.

LCR: El estudio del líquido cefalorraquídeo incluyendo citoquímico inmunoglobulinas y bandas oligoclonales resultó normal.

Estudio inmunológico: Proteína C reactiva, Factor Reumatoideo, ANA, ANCA, Ac Anti-cardiolipina y Anti-fosfolípido (repetido en dos ocasiones) negativo.



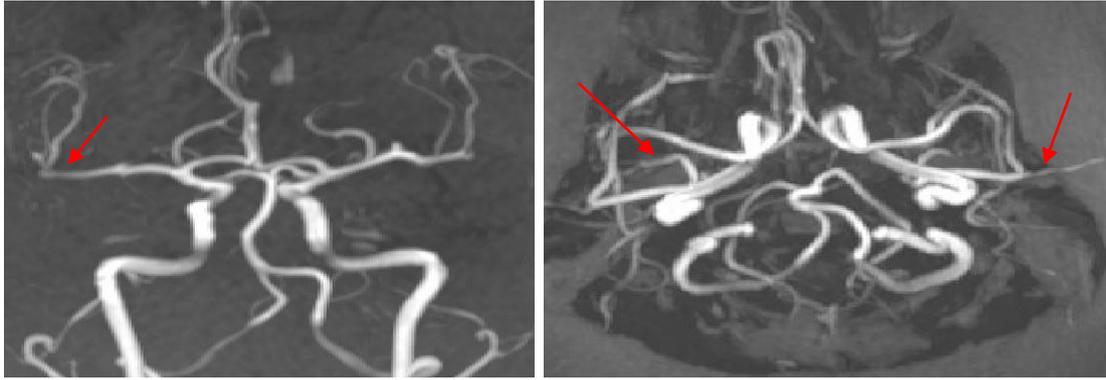


Figura 1. RMN de cráneo (con técnica de angio-resonancia) Imágenes hiper-intensas en **T2** heterogénea en territorio de **ACM** izquierda, en relación con lesión isquémica subaguda, signo de estrechamiento difuso en la **ACM** derecha (segmento **M1**) y territorio cortical de **ACM** izquierda.



Figura 2. Angiografía cerebral convencional: Se aprecia estrechamiento difuso a nivel de tercio distal del segmento **M1** de **ACM** derecha, así como en el territorio cortical de **ACM** izquierda.

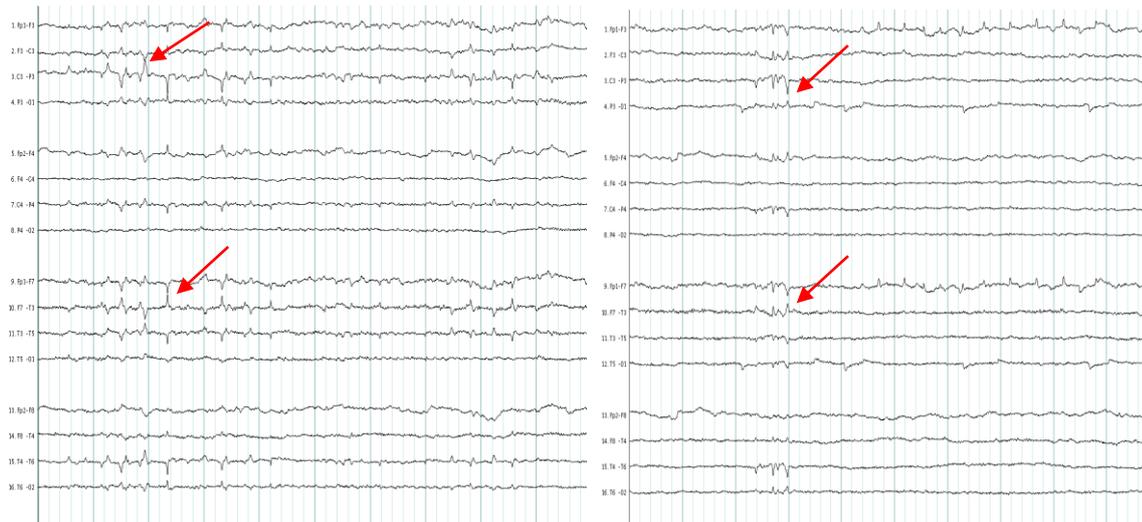


Figura 3. Electro-encefalograma convencional: Trastorno paroxístico activo con actividad lenta más acentuada en regiones parieto-temporales a predominio izquierdo en relación con lesión isquémica cortical en territorio de **ACM** izquierda.

Diagnóstico

Ictus isquémico subagudo en el territorio de la arteria cerebral media izquierda.

Hallazgo angiográficos de estrechamientos segmentarios y difusos nivel de **ACM** derecha (segmento **M1**) y territorio cortical de **ACM** izquierda secundario a **VPSNC**.

Tratamiento

Se administraron bolos de metil-prednisolona a dosis de 1 mg/kg/día por 3 días para continuar con ciclofosfamida 50 mg/día. La terapia antiagregante con aspirina (**ASA** 125mg/día) se mantiene.

Evolución

Al alta la paciente mantiene tratamiento rehabilitador para la mejoría de los movimientos finos de la mano derecha. Persiste ligera afectación de la

grafestesia y la estereognosia en la misma. Se han recuperado de manera casi total las alteraciones del lenguaje.

DISCUSIÓN

La **VPSNC** es una enfermedad que daña las arterias de pequeño y mediano calibre del encéfalo y la médula espinal sin compromiso de otros órganos sistémicos. En la actualidad, los estudios epidemiológicos son limitados, al tratarse de una patología muy rara, diagnóstico difícil y de conocimiento limitado respecto a su fisiopatología y manejo. Las manifestaciones clínicas pueden ser secundarias a eventos isquémicos o hemorrágicos hasta en un 50 % de los casos, debido al engrosamiento de los vasos con obstrucción y tendencia a la ruptura de la pared por infiltrados inflamatorios mediados por mecanismos inmunológicos^(10,11).

Esta enfermedad se presenta habitualmente entre las décadas cuarta y quinta de la vida, pero puede afectar a individuos de todas las edades; se han descrito casos entre 3 y 78 años de edad. Los casos publicados en edad pediátrica son escasos y aún no se han definidos los criterios diagnósticos para esta edad, ya que los criterios propuestos por Calabrese solo han sido validados en adultos^{.12,13}

La forma de presentación clínica más común es la cefalea con déficit neurológico focal y en grados variables síntomas de encefalopatía, es frecuente que los individuos presente en reiteradas ocasiones estos episodios sin que se pueda definir un diagnóstico al inicio de los mismos, como fue el caso de nuestra paciente.¹⁴

Al principio, la paciente presentó dos cuadros de déficit neurológico focal donde los estudios de imagen cerebral realizados en su provincia ponían en evidencia infartos isquémicos como causa de estos. En una paciente por lo demás sana sin ningún antecedente familiar o personal que justificara estos. Cuando en el ejercicio clínico diario nos enfrentamos a un enfermo con estas características se requiere excluirse cualquier enfermedad inmunológica, infecciosa, hematológica con repercusión o no sistémica que puedan ser causas inhabituales de ictus. En nuestro caso se descartaron todos estos trastornos y los hallazgos encontrados en la angio-RMN y posteriormente confirmados en la angiografía cerebral llevaron a pensar en la posibilidad de que se tratase de una **VPSNC**, a pesar de lo bastante inusual de esta enfermedad.

Para el diagnóstico y la confirmación de **VPSNC** es necesario basarse en tres pilares principales. Entre ellas, se sugiere descartar en primera instancia otra enfermedad que pudiera explicar los síntomas y hallazgos imagenológicos; se debe confirmar la presencia de vasculitis a través de biopsia cerebral y finalmente, que este compromiso sea restringido al sistema nervioso central. La biopsia es considerada la prueba de oro para el diagnóstico y debe realizarse tomando muestras en lesiones intra-parenquimatosas o a nivel meníngeo; se recomienda que para aumentar el rendimiento se realice a cielo abierto.^{6, 9,13}

Sin embargo por lo agresivo de este proceder nuestro equipo de trabajo decidió desechar esta y elegir otro estudio menos invasivos como la angiografía digital. Además en los últimos años la angiografía se ha convertido en la prueba de referencia en todo paciente con clínica sugerente de **VPSNC**.⁹ Hay que señalar que en algunos pacientes la arteriografía cerebral tiene una sensibilidad y especificidad bajas, incluso con resultados negativos sobre todo cuando predomina

el compromiso micro-vascular. En estos casos y si prevalece una alta sospecha clínica el siguiente paso sería realizar una biopsia cerebral, aunque el estudio histológico también puede resultar negativo si la muestra es tomada en una zona indemne.^{5, 9,10}

En nuestro caso, ya que existía una alta sospecha de **VPSNC**, tanto clínica como imagenológicamente, y después de haberse descartado otras entidades como las trombofilias y el neurolupus, se decidió tratar como tal. Otros diagnósticos diferenciales que se deben tener en cuenta son: la displasia fibro-muscular, la enfermedad de Moya Moya, el síndrome de vasoconstricción cerebral posterior reversible, los infartos migrañosos, el consumo de drogas, el linfoma intra-vascular, el **CADASIL**, vasculopatías infecciosas por el virus de varicela zoster, citomegalovirus, hepatitis C, tuberculosis y sífilis meningo-vascular.^{13,14,15}

En cuanto a la terapéutica, no existen ensayos clínicos aleatorizados que respalden un tratamiento estandarizado en esta enfermedad. La mayoría de los trabajos plantean que los corticoides son la terapia de primera línea, en otros se aboga por el uso combinado de corticoides y ciclofosfamida sobre todo en formas agresivas de la misma con mejores resultados y pronóstico, comparado con el uso de corticoides aislados.

Debido a la potencial toxicidad de la ciclofosfamida, conviene individualizar su administración de acuerdo con la severidad clínica y la extensión del déficit neurológico. Se puede optar por diferentes pautas de administración, como la intravenosa en bolos entre 600 y 1.000 mg/m² con un intervalo entre dos semanas y un mes, o por vía oral con dosis de 50 – 100 mg/día.^{11,14,15} Cuando haya compromiso proximal de vasos de gran calibre, con arteriografía positiva y presencia de infartos cerebrales, se deberá realizar terapia de inducción con bolos

de metil-prednisolona a dosis de 1 mg/kg/día por 3-5 días y continuar con ciclofosfamida por seis meses.¹⁵ Utilizando el esquema anterior se decidió proceder en nuestro caso.

CONCLUSIONES

Con este caso ponemos de manifiesto nuestra experiencia en la práctica clínica y concluimos que se trató de un ictus isquémico de repetición con hallazgo angiográficos de **VPSNC**. El electro-encefalograma mostró utilidad en el conocimiento del estado funcional cerebral del paciente. Lo que demuestra una vez más la heterogeneidad clínica e imagenológica de esta entidad y las dificultades para su diagnóstico donde se requiere una alta sospecha clínica. Estos resultados constituyen una herramienta para profesionales de la atención secundaria y primaria, que pueden contribuir a la sospecha y el diagnóstico de tan difícil entidad clínica.

Conflictos de intereses

Los autores no presentan conflictos de intereses con este estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA

1. Lanthier S, Lortie A, Michaud J, Laxer R, Jay V, deVeber G. Isolated angiitis of the CNS in children. *Neurology* 2001; 56: 837-842
2. Benseler S, Schneider R. Central nervous system vasculitis in children. *Curr Opin Rheumatol.* 2003; 16:43---50.

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;67:20---39.
4. Siva A. Vasculitis of the nervous system. *J Neurol* 2001; 248: 451-468.
5. Salvarani C, Brown RD, Calamia KT, Christianson TJ, Weigand SD, Miller DV, et al. Primary Central Nervous System Vasculitis: Analysis of 101 Patients. *Ann Neurol*. 2007;62: 442---51
6. 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: 293---306.
7. Kadkhodayan Y, Alreshaid A, Moran CJ, Cross DT, Powers 3rd WJ, Derdeyn CP. Primary angiitis of the central nervous system at conventional angiography. *Radiology*. 2004;233: 878---82.
8. Gallagher KT, Shahan B, Reiff A, Tournary A, Villablanca JP, Curran J, et al. Primary angiitis of the Central Nervous System in Children: 5 cases. *J Rheumatol*. 2001;28: 616---23.
9. Anton J. Vasculitis primarias del sistema nervioso central. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 62:277---80.
10. Volcy M, Toro Me, Uribe Cs, Toro G. Primary angiitis of the central nervous system: report of five biopsy-confirmed cases from Colombia. *J Neurol sci* 2004; 227:85-9. 15.
11. Miller DV, salvarani C, Hunder GG, brown RD, Parisi Je, Christianson TJ, Giannini C. Biopsy findings in primary angiitis of the central nervous system. *Am J surg Pathol* 2009; 33:35-43.

12. Powers wJ. Primary angiitis of the central nervous system diagnostic criteria. Neurol Clin. 2015; 33: 515-26.
13. Hallak H, Fressinaud C, Émile J. Angéite isolée du système nerveux central, deux nouveaux cas et revue de la littérature. Rev Neurol (Paris) 2002; 158: 1071-81
14. Arroyo HA, Russo RA, Rugilo C. Vasculitis cerebrales. Rev Neurol 2006; 42: 176-86
15. Ferro JM. Vasculitis of the central nervous system. J Neurol 1998; 245: 766-76.

Recibido: 12 de septiembre de 2020 Aceptado: 15 de octubre de 2020

Ángel M. Santos Martínez. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas. Calle 216 y 11 B, Siboney, Playa. La Habana,

Cuba. Teléfono: : 78581311