

Afectación neurológica en las enfermedades reumáticas y vasculitis de la infancia

Marcè Pineda Marfà

RESUMEN

Las enfermedades reumáticas y las vasculitis son procesos inflamatorios del tejido conectivo que afectan diversos órganos. Las células inflamadas liberan enzimas degradantes que lesionan tejidos, produciéndose anticuerpos IgE, IgM, IgG y complejos autoinmunes.

Se revisa la clasificación actual de estos procesos y se describe las complicaciones neurológicas más frecuentes en la edad pediátrica. El lupus eritematoso sistémico infantil es la más frecuente y afecta la dermis, articulaciones, vasos sanguíneos, corazón, riñón y cerebro. Las manifestaciones neurológicas, vértigo, ataxia, convulsiones, corea y cefaleas se presentan en un 25% de los pacientes. La artritis idiopática juvenil es otra enfermedad inflamatoria de origen desconocido que afecta articulaciones, tejido conectivo y vísceras. La afectación neurológica se presenta en un 5%, en forma de vasculitis cerebral, mielopatía cervical, atrapamiento y compresión de los nervios periféricos y neuropatía producida por arteritis. La corea reumática de Sydenham, originada por la infección del estreptococo A β -hemolítico, produce una respuesta autoinmune patológica, es la más conocida y en los últimos años aumenta de nuevo su frecuencia. Las vasculitis es-

tán producidas por los cambios inflamatorios en las paredes de los grandes, medianos y pequeños vasos. Generan depósitos de complejos autoinmunes antígenos-anticuerpos en la pared de los vasos. En las vasculitis infantiles más habituales son poco frecuentes las complicaciones neurológicas, pero no excepcionales, como ocurre en la enfermedad de Kawasaki, la poliarteritis nodosa infantil, la granulomatosis de Wegener infantil, la púrpura de Schönlein-Henoch y la enfermedad de Behçet. El tratamiento habitual de este grupo de enfermedades es con corticoides e inmunosupresores. (REV NEUROL 2002; 35: 290-6) (Acta Neurol Colomb 2003; 19: 31-39).

Palabras clave. Complicaciones neurológicas. Edad pediátrica. Enfermedades reumáticas. Infartos isquémicos. Trombosis. Vasculitis.

SUMMARY

The rheumatic disorders and vasculites are inflammatory processes affecting connective tissue in different organs. The inflamed cells liberate destructive enzymes which harm tissues, producing IgE, IgM, IgG antibodies and autoimmune complexes.

To review the current classification of these conditions and describe

the commonest neurological complications in children. Infantile systemic lupus erythematosus is the commonest; it affects the dermis, joints, blood vessels, heart, kidney and brain. Neurological features: vertigo, ataxia, convulsions, chorea and headache are seen in 25% of the patients. Juvenile idiopathic arthritis is another inflammatory disorder of unknown origin which affects joints, connective tissue and viscera. Neurological involvement is seen in 5%, in the form of cerebral vasculitis, cervical myelopathy, trapping and compression of peripheral nerves and neuropathy due to arteritis. Sydenham's rheumatic chorea, caused by β -haemolytic streptococcal A infection, causing a pathological autoimmune response is the best known and has increased in frequency again in recent years. Vasculitis is caused by inflammatory changes in the walls of large, medium and small blood vessels. They lead to deposits of autoimmune antigen-antibody complexes in the blood vessel walls. In the commonest infantile vasculites neurological complications are uncommon, but not rare, as occurs with Kawasaki disease, infantile Wegener's granulomatosis, Schönlein-Henoch purpura and Behçet's disease. The usual treatment for this group of disorders is corticos-

Recibido: 06.03.02. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 11.03.02.

Servicio de Neurología Infantil. Unitat integrada Hospital Clínic-Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona, España.

Correspondencia: Dra. M. Pineda. Servicio de Neurología Infantil. Unitat integrada Hospital Clínic-Hospital Sant Joan de Déu. Passeig de Sant Joan Déu, 2. E-08950 Esplugues de Ll., Barcelona. Fax: +34 932 033 959. E-mail: pineda@hsjdbcn.org

Agradecimientos. Al Dr. E. González Pascual y al Dr. J. Ros Viladoms, del Departamento de Reumatología, por su colaboración en la revisión de estos pacientes.

© 2002, REVISTA DE NEUROLOGÍA

teroids and immunosuppressive drugs. (REV NEUROL 2002; 35: 290-6) (Acta Neurol Colomb 2003; 19: 31-39).

Key words. *Childhood. Ischaemic infarcts. Neurological complications. Rheumatic disorders. Thrombosis. Vasculitis.*

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades reumáticas y las vasculitis se relacionan con procesos inflamatorios del tejido conectivo de diversos órganos, que dan lugar a una liberación de sustancias vasoactivas y producen una vasodilatación y un aumento de la permeabilidad vascular. Las sustancias vasoactivas extravasadas conocidas hoy en día son: histamina, serotonina, anafilatoxinas (C3a, C5a), bradisininas, factor de Hageman, calicreína y prostaglandinas.

Las células inflamadas liberan unas enzimas degradantes, como las colagenasas, elastasas, hidrolasas y catapepsina, que lesionan los tejidos. Ello da lugar a la formación de anticuerpos IgE, IgM, IgG y complejos autoinmunes.

La clasificación de estos trastornos (Tabla 1) ha experimentado diversos cambios en los últimos años y actualmente se ha unificado su nomenclatura (1).

Las manifestaciones neurológicas de las enfermedades reumáticas y vasculíticas no son específicas y se pueden manifestar en el sistema nervioso central (SNC) con cefaleas, convulsiones, corea, trastornos psiquiátricos y cuadros de encefalopatía, así como en el sistema nervioso periférico (SNP) con afectación miógena, de los nervios periféricos y en la médula espinal (2,3).

ENFERMEDADES REUMÁTICAS. CONECTIVOPATÍAS

Lupus eritematoso sistémico infantil (LES)

Es una enfermedad multisistémica que afecta a la dermis, articulaciones, vasos sanguíneos, corazón, riñón y cerebro. Existe una mayor afectación en niñas que en niños, con una razón de 8:1. Un 20% de los pacientes manifiestan sus primeros síntomas durante la infancia y la adolescencia, aunque pueden aparecer a cualquier edad.

La patogenia de esta enfermedad consiste en la formación de autoanticuerpos; existe la hipótesis de que sus manifestaciones se producen por depósitos de complejos autoinmunes en varios órganos. Actualmente, su origen se considera multifactorial y poligénico (4).

Los estudios neuropatológicos han mostrado infiltrados perivasculariales de células redondeadas y múltiples lesiones isquémicas con proliferación de la íntima de los pequeños vasos. Las anomalías se observan en los vasos sanguíneos pequeños. Los hallazgos más frecuentes en la mayoría de los estudios realizados en el SNC de pacientes con LES fueron la vasculopatía, microinfartos, diversas áreas de encefalomalacia, hemorragias e infecciones.

Los signos clínicos guía son la presencia de exantema y artritis. También se pueden afectar otros órganos, como el corazón, pulmones, sistema gastrointestinal, renal, hematológico y neurológico. La afectación renal y las infecciones oportunistas son las causas de muerte más comunes. De un 25 a un 50% de los pacientes con LES presentan síntomas neuropsicológicos y se ha observado una frecuencia similar en la edad pediátrica (5). Los trastornos psi-

Tabla 1. Principales enfermedades reumáticas y vasculitis que pueden presentar afectación neurológica.

Conectivopatías
Lupus eritematoso sistémico (LES)
Dermatomiositis
Polimiositis
Esclerodermia
Artritis idiopática juvenil
Inicio sistémico
Oligoarticular (forma persistente/ forma extendida)
Poliarticular (factor reumatoideo + /factor reumatoideo -)
Artritis-entesis
Artritis psoriásica
Otras artritis
Fiebre reumática
Con corea de Sydenham
Vasculitis
Grandes vasos
Arteritis temporal
Arteritis de Takayasu
Vasos de tamaño medio
Enfermedad de Kawasaki
Poliarteritis nodosa infantil clásica
Vasos de tamaño pequeño
Granulomatosis de Wegener
Enfermedad de Churg-Strauss
Poliangeítis microscópica (PAGM)
Púrpura de Schönlein-Henoch
Enfermedad de Behçet
Angeítis leucocitoclástica cutánea
Psicosomáticas
Fibromialgia
Fatiga muscular crónica

quiátricos y las convulsiones son los síntomas más habituales. Las anomalías psiquiátricas y la afectación de las funciones cognitivas, pérdida de memoria, desorientación, trastornos afectivos (neurosis, depresión y psicosis esquizofrénica) se presentan al mismo tiempo que los síntomas y signos de la afectación sistémica, e incluso en relación con trastornos neurológicos; los estudios serológicos son positivos. Una psicosis orgánica producida probablemente por la encefalopatía tóxica, las lesiones vasculares, los trastornos electrolíticos y el tratamiento con corticosteroides pueden ser, en su conjunto, la causa de las depresiones, delirios y alucinaciones que aparecen en los brotes de esta enfermedad. Las manifestaciones neurológicas como vértigo, ataxia, convulsiones y cefaleas se hallan presentes en un 25% de los pacientes en el momento del diagnóstico, mientras que la psicosis orgánica se da en un 10% (6).

- Las convulsiones focales o generalizadas aparecen habitualmente en los estadios avanzados de la enfermedad en un 14-51% de los pacientes. Las convulsiones constituyen generalmente la primera manifestación de afectación del SNC, aunque también pueden ser secundarias a infecciones o a trastornos metabólicos que pueden aparecer en el curso de un LES.

- Cefaleas migrañosas.
- Estados de estupor y coma.
- Afectación de pares craneales, especialmente del III y VI par, y neuritis óptica.
- Hemiplejía, tetraplejía.
- La mielopatía aguda puede ser la primera manifestación de LES (7).

- La corea o hemicoorea es el movimiento anormal descrito con mayor frecuencia en el LES. El 1-4% de los pacientes lo presentan, y es más habitual en la edad infantil que en la adulta. Aparece al inicio de la enfermedad y con frecuencia puede recurrir. Puede durar días o años, y ser la manifestación inicial y única de LES durante años. No se ha encontrado ninguna relación entre la corea y las lesiones vasculares en los ganglios basales. Su patogenia es seguramente de origen inmunológico.

En nuestro centro hospitalario, durante los últimos 16 años, hemos podido observar a 21 pacientes afectos de LES, de los cuales 14 (30%) han presentado alteraciones neurológicas: convulsiones (13%), hemicoorea (4%), psicosis (31%) y estupor o coma (9%). El empleo de corticosteroides en el LES evita, en muchas ocasiones, el tratamiento sintomático con carbamacepina o haloperidol.

Los exámenes de laboratorio que ayudan al diagnóstico son la determinación de los anticuerpos antinucleares (ANA), si bien éstos también pueden encontrarse en la artritis idiopática juvenil, en la dermatomiositis y en hepatitis crónicas activas. En un 86% de los pacientes los anticuerpos anti-ADN son positivos (6). Las determinaciones del complemento pueden ser útiles para evaluar la gravedad y la progresión de la enfermedad. El LES puede asociarse con la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos y anticardiolipina (lupus anticoagulante), pero éstos también se han detectado en personas sanas o con otras enfermedades. La detección de anticuerpos lúpicos se ha descrito en procesos trombóticos arteriales y venosos, mielopatías, neuritis ópticas y coreas (4); es importante tener en cuenta el lupus anticoagulante en adolescentes, ya que el cuadro clí-

nico de corea no se diferencia de la corea menor y se ha de tratar con anticoagulantes (8,9).

En pacientes con síntomas de afectación del SNC, los niveles bajos en LCR del complemento C 4 y de los complejos ADN y anti-ADN sugieren que las manifestaciones neuropsicológicas de esta enfermedad las producen reacciones autoinmunes dentro del SNC (10). Por otro lado, no se evidencia un aumento en la producción de inmunoglobulinas en el LCR, y éste puede revelar discreta pleocitosis e hiperproteínorraquia. La neuroimagen puede mostrar áreas de infarto o hemorragias, y con RM craneal se aprecian microinfartos (11,12). Incluso en estadios avanzados de la enfermedad se ha observado atrofia cerebral y calcificaciones de los ganglios basales (13). El tratamiento se realiza con corticosteroides y fármacos inmunosupresores.

Los fármacos como la hidralacina, procainamida y los anti-convulsionantes etosuximida, carbamacepina, trimetadiona y fenitoínas, pueden producir un cuadro clínico igual al del LES. Los síntomas desaparecen al retirar el fármaco, pero en algunas ocasiones es preciso utilizar corticosteroides. El 20% de los pacientes que toman antiepilépticos presentan anticuerpos antinucleares positivos, pero son muy pocos los que manifiestan un cuadro tipo lupus (14).

Esclerodermia

Es una enfermedad inflamatoria crónica de degeneración del tejido conectivo. Cuando aparece en niños, en general sólo afecta a la piel, si bien también puede presentarse con afectación sistémica en los órganos gastrointestinales, articulaciones, corazón, pulmones y riñón (15). Es un proceso autoinmune relacionado con un trastorno en el

metabolismo del colágeno y con fenómenos vasculíticos. La afectación del SNC en la esclerodermia sistémica es muy rara, y se manifiesta como neuropatía periférica o bien implica a los pares craneales V y VII (16).

Síndrome de Sjögren

Se trata de una afectación crónica autoinmune de etiología desconocida, que se manifiesta por una disminución de las secreciones de las glándulas salivales (xerostomía), lagrimales (queratoconjuntivitis seca) y afectación del tejido conectivo. Las glándulas parótidas son anormales y se infiltran con linfocitos. Es poco frecuente en la infancia y se da con mayor frecuencia en el sexo femenino. La afectación del SNP acontece en un 10-30% de los enfermos. Se manifiesta con una polineuropatía sensitiva en guante y calcetín, una mononeuritis múltiple o bien una neuralgia del trigémino. El compromiso del SNC es excepcional en el síndrome de Sjögren, pero se han descrito meningoencefalitis asépticas (17), mielitis transversal, convulsiones, hemorragias subaracnoideas y lesiones cerebrales focales (18). El LCR puede mostrar pleocitosis, hiperproteorraquia y bandas oligoclonales.

Artritis idiopática juvenil

Enfermedad inflamatoria de origen desconocido, afecta a las articulaciones, al tejido conectivo y a las vísceras. Ha recibido diferentes denominaciones en el transcurso de los años: enfermedad de Still, artritis crónica juvenil y artritis reumatoide juvenil, este último asignado por la Academia Americana de Reumatología. Desde 1993, la Liga Internacional contra el Reumatismo ha unificado criterios y renombrado a esta enfermedad artritis idiopática juvenil (AIJ) (1). Existen varias formas de presentación (Tabla 1):

- La forma de inicio sistémico representa el 20% de todos los casos de AIJ; se presenta a cualquier edad y es frecuente antes de los seis años. Se trata de una artritis precedida por fiebre en un 100% de los casos y se acompaña de uno o más de los siguientes síntomas: exantema evanescente (90%), linfadenopatía generalizada (70%), hepatoesplenomegalia y serositis (pleuritis, pericarditis o afectación peritoneal). El diagnóstico es clínico; se inicia con afectación general y le sigue la presencia de artritis (en el 33% de los pacientes puede tardar meses en aparecer), que establece el diagnóstico definitivo. No existen pruebas analíticas para su confirmación; los anticuerpos antinucleares (ANA) y el factor reumatoide (FR) son negativos. Se observa leucocitosis, trombocitosis, aumento de la VSG y de la PCR como marcadores de actividad.

- La oligoartritis afecta entre una y cuatro articulaciones como máximo en los primeros seis meses de la enfermedad, y es la rodilla la más afectada. La forma de oligoartritis persistente sólo afecta a cuatro articulaciones en toda la enfermedad, mientras que la forma extendida a cinco o más articulaciones diferentes después de los seis meses de iniciado el proceso (ocurre en un 20% después de los seis años de edad). La uveítis es la afectación extrarticular más frecuente de esta forma.

- Artritis idiopática juvenil poliarticular con factor reumatoide positivo. Afecta a más de cinco articulaciones durante los seis primeros meses de la enfermedad. El FR debe ser positivo y haberse determinado al menos dos veces durante meses. El 90% son niñas mayores de ocho años. Afecta a articulaciones grandes y pequeñas. Los pacientes presentan una anemia hipocrómica, aumento de la VSG y

PCR; el 75% presentan valores de ANA positivos. La artritis evoluciona hacia lesiones erosivas.

- La artritis idiopática juvenil poliarticular con factor reumatoide negativo afecta principalmente a niños, en quienes aparece una poliartitis simétrica de las pequeñas y grandes articulaciones (cinco o más), especialmente de las manos, durante los seis primeros meses de la enfermedad. Se puede ver afectada la articulación temporomandibular y la columna cervical. El 10% presentan uveítis crónica. Los ANA son positivos en muchas ocasiones (2).

- La artritis psoriásica juvenil precisa para su diagnóstico definitivo el cumplimiento de los siguientes criterios: artritis y psoriasis típica, o bien artritis más tres de los siguientes criterios menores: antecedentes familiares en primer o segundo grado de psoriasis, dactilitis (dedo en salchicha) y alteraciones en las uñas (punteado u onicólisis). Habitualmente, la psoriasis aparece en el curso de los dos años de iniciado el proceso. Los ANA pueden ser positivos y ocasionalmente el HLA-B27.

Las complicaciones neurológicas se observan en un 5% de la AIJ sistémica; puede producirse una vasculitis cerebral, mielopatía cervical, atrapamiento y compresión de los nervios periféricos y neuropatía producida por arteritis (19). La mielopatía cervical como resultado de la subluxación en la columna cervical aparece en la edad adulta.

Es muy poco frecuente la afectación del SNC en la AIJ, pero se puede ocurrir por la formación de nódulos reumatoides dentro del parénquima, la duramadre y en los plexos coroideos (20). La vasculitis y oclusión de los pequeños vasos pueden ser la causa de la neuro-

patía axonal y de la desmielinización. Los estudios neuropatológicos muestran fenómenos vasculíticos, infiltrados inflamatorios perivascuales o una combinación de lesiones vasculíticas y cúmulos amiloideos en el SNC (21). En la duramadre craneal y espinal, en la hoz del cerebro, en los plexos coroideos y en el parénquima cerebral se han encontrado nódulos reumáticos, con áreas de necrosis alrededor de los pequeños vasos sanguíneos que presentan infiltrados inflamatorios (20).

Los signos y síntomas clínicos que pueden manifestarse por la afectación del SNC son: convulsiones, hemiparesia, parálisis de pares craneales, ceguera, ataxia cerebelosa, disfagia o demencia. Se ha descrito en la AIJ un cuadro de grave encefalopatía con estado confusional, convulsiones, hiperproteorraquia y lentificación en el EEG (21). Entre las diversas formas de polineuropatías que se pueden detectar en la AIJ, destacan las mononeuropatías y la neuropatía sensitiva distal; esta última tiene un mejor pronóstico que la sensitivo motora. Su etiología es, probablemente, una desmielinización segmentaria, aunque se han descrito vasculitis de los vasos de los nervios. Es excepcional encontrar afectación miopática con debilidad y elevación de la creatinina. La polineuropatía se observa con mucha mayor frecuencia en el adulto que en la edad infantil.

La mielopatía cervical por subluxación atlantoaxial puede aparecer a partir del tercer año de la enfermedad en los casos de AIJ poliarticular de evolución tórpida. La subluxación de otras vértebras de la columna cervical, así como la espondilosis cervical, son de pronóstico grave.

El tratamiento de la AIJ se realiza con salicilatos, antiinflamatorios

no esteroideos (AINE), ibuprofeno, corticosteroides y, en ocasiones, se utilizan inmunosupresores; las convulsiones se tratan con fármacos antiepilépticos. La neuropatía por atrapamiento y la mielopatía precisan tratamiento quirúrgico en muchas ocasiones. En nuestro centro hospitalario no hemos detectado ningún caso con afectación neurológica.

Fiebre reumática Corea reumática de Sydenham

La incidencia de la fiebre reumática ha disminuido notablemente en estos últimos años, si bien debemos tenerla en cuenta ya que parece que ha aumentado en los últimos dos años, como nosotros mismos hemos comprobado. Se trata de una enfermedad causada por la infección del estreptococo A b-hemolítico, que produce una respuesta autoinmune patológica. Sus principales manifestaciones clínicas son los denominados signos de Jones (2): poliartritis migratoria, carditis, corea, nódulos subcutáneos y eritema marginado.

Al estudiar la patogenia de las manifestaciones neurológicas, se ha observado que el suero de pacientes afectados de corea de Sydenham contenía un anticuerpo que se unía a las neuronas de los núcleos caudados y subtalámicos (22); este anticuerpo también se detectó en el LCR de pacientes con corea reumática (23). La existencia de un aumento en la actividad presináptica dopaminérgica se sospechó al encontrar un incremento del ácido homovanílico en una niña con corea de Sydenham (24). El nivel de ácido homovanílico descendió después del tratamiento con reserpina, con una relación directa al administrar y suspender la medicación. Estos estudios demuestran la existencia de una alteración en la función dopaminérgica presináptica. Los estudios neuropatológicos no son conclu-

yentes; en algunos no se han observado anomalías mientras que otros han revelado infiltrados inflamatorios en la íntima de los vasos cerebrales, engrosamiento y obstrucción de los pequeños vasos, hemorragias capilares y edema cerebral (25). No obstante, dichas anomalías también se han objetivado en pacientes reumáticos que no han padecido corea.

La manifestación neurológica más importante es la corea de Sydenham. Los varones son los más afectados, con una razón de 2:1, entre los cinco y 12 años de edad. Los movimientos coreicos afectan especialmente a la cara, las manos y los pies, y desaparecen con el sueño. Se pueden acompañar de movimientos oculogíricos. Es frecuente que la corea sea unilateral (26). Su duración puede ser de días hasta más de un año, aunque el período habitual fluctúa entre dos y cuatro meses (27). Pueden producirse recurrencias. En un 20%, la corea es la única manifestación de la fiebre reumática. Los trastornos emocionales son muy frecuentes y comprenden desde irritabilidad, inquietud y conductas histéricas, hasta crisis depresivas y maníacas. La incidencia de convulsiones en estos pacientes es más elevada que en la población general. Pueden originarse por la afectación del SNC o por embolias producidas por la endocarditis. Las anomalías EEG se traducen en una lentificación focal o difusa, con bajo voltaje y paroxismos. También se han descrito afectación cognitiva transitoria, anomalías en la ejecución visuomotora, oclusiones de la arteria central de la retina, meningoencefalitis y pseudotumor cerebral con papiledema.

El tratamiento de la fiebre reumática incluye el manejo de la infección estreptocócica con penicilina y la corea con carbamacepina; en muy pequeñas dosis es muy efi-

demostrado ser marcadores sensibles y específicos para la granulomatosis de Wegener infantil. Tanto los c-ANCA como los p-ANCA se han identificado mediante inmunofluorescencia indirecta.

La afectación del sistema nervioso acontece en el 25-50% de los enfermos. Las anomalías neurológicas se producen por los cambios vasculíticos y también por la invasión granulomatosa desde los senos nasales y la nasofaringe. Se producirá necrosis fibrinoide en los pequeños vasos, con infiltración de polimorfonucleares y células mononucleares. Los granulomas contienen células gigantes. Las manifestaciones neurológicas son: afectación del nervio óptico, anomalías en la glándula pituitaria, diabetes insípida y neuritis craneales. Los granulomas también se pueden extender a las meninges y al parénquima cerebral, y producir meningitis aséptica o lesiones cerebrales focales. El diagnóstico se establece mediante estudio necrópsico, como ocurrió en un paciente nuestro (35). La afectación del SNP se expresa con polineuritis o mononeuritis múltiple, secundaria a la vasculitis (36). La neuroimagen demuestra los granulomas que comprimen al nervio óptico. El tratamiento se realiza con corticosteroides y ciclofosfamida (37).

Púrpura de Schönlein-Henoch

Es muy frecuente en niños y excepcional en los adultos. Se trata de una púrpura importante, sin trombopenia, de inicio en el 80% de los casos en las extremidades inferiores. El 65% se acompañan de artralgias y, en la misma proporción, de angina intestinal (dolor abdominal que puede empeorar al comer, con vómitos y melenas) y afectación renal. Es la vasculitis más frecuente de la infancia: 13,5/100.000 niños al año. Es característico en la púrpura de Schönlein-Henoch la presencia de

complejos IgA en los glomérulos y en la piel de estos pacientes. En un 50% los niveles de IgA séricos aumentan (2). Se trata de una vasculitis de pequeños vasos en los órganos afectados, mediada por la IgA. Los estudios neuropatológicos muestran la lesión típica de una arteritis fibrinoide necrotizante de los vasos meníngeos y cerebrales, con infiltrados inflamatorios, engrosamiento en la pared de las arteriolas y vénulas, trombosis y oclusiones (38). Las manifestaciones neurológicas son excepcionales (un 5% de pacientes afectados) y se relacionan con los fenómenos isquémicos o hemorrágicos producidos por las lesiones en arterias y arteriolas del SNC y SNP, o bien son secundarias a la hipertensión por afectación renal (38). Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las cefaleas; también se han observado cambios de comportamiento como irritabilidad, hiperactividad, apatía, estupor y coma. La afectación vascular en el SNC podrá provocar desde una afasia, hemiparesia, paraparesia y tetraparesia, a una ceguera cortical y corea (39), que podremos objetivar con la neuroimagen (40).

Excepcionalmente, se manifiesta en el SNP con una mononeuropatía o polirradiculoneuropatía (38).

Algunos pacientes pueden presentar convulsiones secundarias a las lesiones del SNC o debidas a la hipertensión renal. En nuestro centro no hemos detectado ninguna complicación neurológica en esta enfermedad. No existe ningún tratamiento específico para las complicaciones neurológicas en la púrpura de Schönlein-Henoch, pero éstas mejoran con tratamiento corticosteroide.

Enfermedad de Behçet

El síndrome de Behçet es una enfermedad inflamatoria multisistémica de causa desconocida, caracterizada por la aparición de úlceras orales recurrentes (consideradas como criterio mayor), úlceras genitales, lesiones oculares y lesiones cutáneas (criterios menores). Se requiere un criterio mayor y al menos dos criterios menores para poder confirmar el diagnóstico. Aunque es cierto que existen otras manifestaciones clínicas que pueden suscitar dicho síndrome, como artritis, lesiones gastrointestinales o afectación del SNC (41), éstas no son imprescindibles para establecer el diagnóstico (Tabla 2) (42). Cursa en forma de brotes recurrentes, y su máxima incidencia la encontramos en pacientes entre 20 y 30 años; es rara su aparición antes de la edad escolar. Predomina en varones con una razón de 11:1 respecto a las mujeres. Es excepcional en los primeros años de la vida. Durante los brotes, es constante la fiebre acompañada de un aumento de la VSG y PCR. Los síntomas pueden apa-

témica de causa desconocida, caracterizada por la aparición de úlceras orales recurrentes (consideradas como criterio mayor), úlceras genitales, lesiones oculares y lesiones cutáneas (criterios menores). Se requiere un criterio mayor y al menos dos criterios menores para poder confirmar el diagnóstico. Aunque es cierto que existen otras manifestaciones clínicas que pueden suscitar dicho síndrome, como artritis, lesiones gastrointestinales o afectación del SNC (41), éstas no son imprescindibles para establecer el diagnóstico (Tabla 2) (42). Cursa en forma de brotes recurrentes, y su máxima incidencia la encontramos en pacientes entre 20 y 30 años; es rara su aparición antes de la edad escolar. Predomina en varones con una razón de 11:1 respecto a las mujeres. Es excepcional en los primeros años de la vida. Durante los brotes, es constante la fiebre acompañada de un aumento de la VSG y PCR. Los síntomas pueden apa-

Tabla 2. *Criterios diagnósticos de la enfermedad de Behçet.*

Mayores
Úlceras orales recidivantes
Menores
Úlceras genitales recidivantes
Lesiones cutáneas
Lesiones oculares
Prueba de patergia positiva
Otras manifestaciones clínicas
Mono o poliartritis
Afectación del sistema nervioso
Afectación vascular
Trombosis venosas superficial y profunda
Estado hipercoagulante
Lesiones análogas a la enfermedad de Crohn
Pericarditis, miocarditis, lesión valvular
Lesiones renales

recer a lo largo de los años y es poco frecuente que se establezca el diagnóstico antes de los 15 años. Las anomalías en todos los sistemas y órganos se traducen en vasculitis con infiltrados perivasculares, con linfocitos y células mononucleares, necrosis fibrinoide y obliteración en la luz de los vasos (41). Existe una prevalencia en Japón y países asiáticos de histocompatibilidad con el HLA-B5 (en un 80% en el alelo HLA-B51 y el HLAB-52), pero no ocurre lo mismo en los estudios europeos. El antígeno HLA-B5 se ha relacionado con la enfermedad de Behçet y con la afectación ocular, el HLA-B27 con la artritis y el HLA-B12 con las lesiones cutáneas (43). La presencia de estos antígenos apoya el diagnóstico, pero su ausencia no lo excluye (44,45).

La incidencia de manifestaciones neurológicas, neurobehçet, varía de un 5 a un 50% de los enfermos. En el SNC se manifiesta como meningoencefalitis, psicosis orgánica, convulsiones, demencia, afectación de vías largas y anomalías en la deambulación. La afectación en el tronco cerebral da lugar a parálisis de los pares craneales, y a ataxia troncular y de extremidades. Los síntomas neurológicos son intermitentes y cursan con remisiones espontáneas (46). La RM craneal muestra las lesiones inflamatorias y vasculíticas en el cerebro y tronco, que pueden aumentar con la evolución de la enfermedad, como ha ocurrido en nuestro único caso de neurobehçet (47). El tratamiento con altas dosis de corticosteroides es eficaz porque reduce las manifestaciones sistémicas y neurológicas de la enfermedad. También se utilizan inmunosupresores, e incluso talidomida (45,48). Hoy en día es una entidad que debemos tener en cuenta por el gran fenómeno de inmigración que registra nuestro país, ya que es una enfermedad frecuente en las

poblaciones originarias de la Ruta de la Seda.

CONCLUSIONES

La conducta que debemos seguir en las vasculitis con afectación del SNC será, en primer lugar, una punción lumbar (bioquímica, cultivos y estudio citológico del LCR), que nos puede mostrar un patrón compatible con una meningitis aséptica. Si existen signos clínicos de encefalitis, afectación piramidal, sensitiva, cerebelosa, vestibular o parálisis de pares craneales, se indica la realización de una RM craneal o medular con gadolinio. Si es normal y el paciente presenta hipertensión endocraneal, o cualquiera de los signos anteriormente citados, es aconsejable realizar una angio-RM. Cuando afecta al SNP, debe realizarse una electromiografía y un estudio de la velocidad de conducción, que nos confirmará la afectación periférica, y en caso positivo se procederá a una biopsia muscular o de nervio periférico. Siempre que existan convulsiones, el EEG nos ayudará a localizarlas y a evaluar si existe la necesidad de indicar tratamiento antiepiléptico. El tratamiento de elección son los glucocorticoides sistémicos. La forma de administración depende de la gravedad de la afectación clínica: por vía oral, en dosis de 1 mg/kg/día de prednisolona, durante un mes, y posterior pauta lentamente descendente. O bien 1 g de metilprednisolona intravenosa diaria, durante 3-5 días, y posterior pauta descendente vía oral. Si el paciente no mejora en 48-72 horas, se pueden añadir al tratamiento anterior inmunosupresores, como la ciclofosfamida, azatioprina o el clorambucil. Otra opción que se ha utilizado en casos graves es la plasmaféresis (2).

REFERENCIAS

1. Foeldevari I, Bidde M. Validation of the proposed ILAR classification

criteria for juvenile idiopathic arthritis. International League of Associations for Rheumatology. *J Rheumatol* 2000; **27**: 1069-72.

2. González-Pascual E. Manual práctico de Reumatología Pediátrica. Barcelona: MRA, SL; 1999.
3. Avraham-Steinberg A, Yitchaz F. Neurological manifestations of systemic diseases in children. International Review of child neurology series. New York: Raven Press; 1993.
4. Kotzin BL. Systemic lupus erythematosus. *Cell* 1996; **85**: 303-6.
5. Lehman TJA, McCurdy DK, Bernstein BH, King KK, Hanson V. Systemic lupus erythematosus in the first decade of life. *Pediatrics* 1989; **83**: 235-9.
6. Yancey CL, Doughty RA, Athreya BH. Central nervous system involvement in childhood systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1981; **24**: 1389-95.
7. Linssen WHJP, Fiselier TJW, Cuppen MPMJ, Wevers RA, Gabreels FJ, Rootveel JJ. Acute transverse myelopathy as the initial manifestation of a probable systemic lupus erythematosus in a child. *Neuropediatrics* 1988; **19**: 212-5.
8. Levine SR, Welch KMA. The spectrum of neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies: lupus anticoagulants and anticardiolipin antibodies. *Arch Neurol* 1987; **44**: 876-83.
9. Økseter K, Sirnes K. Chorea and lupus anticoagulant: a case report. *Acta Neurol Scand* 1988; **78**: 206-8.
10. Harbeck RJ, Hoffman AA, Carr RI, Bardana EJ. Complexes of DNA and antibody to DNA were detected in cerebrospinal fluid from patients with SLE. *Bull Rheum Dis* 1974; **24**: 742.
11. Aisen AM, Gabrielsen TO, McCune WJ. MR imaging of systemic lupus erythematosus involving the brain. *Am J Roentgenol* 1985; **144**: 1027-31.
12. McCune WJ, McGuire A, Aisen A, Gebarski S. Identification of brain lesions in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1988; **31**: 159-66.
13. Falko JMJC, Harvey DG, Weidman SW, Schonfeld G, Dodson WE. Hyperlipoproteinemia and multifocal neurological dysfunction in systemic lupus erythematosus. *J Pediatrics* 1979; **95**: 523-6.
14. Singsen BH, Fishman L, Hanson V.

- Antinuclear antibodies and lupus-like syndromes in children receiving anticonvulsivants. *Pediatrics* 1976; **57**: 529-34.
15. **Kornreich HK, Koster-King K, Bernstein BH, Singen BH, Hanson V.** Scleroderma in childhood. *Arthritis Rheum* 1977; **20**: 343-50.
 16. **Farrell DA, Medsger TA Jr.** Trigeminal neuropathy in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 1982; **73**: 57-62.
 17. **Alexander EL, Alexander GE, Provost TT, Stevens MB.** Aseptic meningoencephalitis in primary Sjögren's syndrome. *Neurology* 1983; **33**: 593-8.
 18. **Alexander EL.** Sjögren's syndrome: central nervous system manifestations. *Neurology* 1981; **31**: 1391-6.
 19. **Hurd EH.** Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1979; **8**: 151-76.
 20. **Kim RC.** Rheumatoid disease with encephalopathy. *Ann Neurol* 1980; **7**: 86-91.
 21. **O'Connor D, Bernstein B, Hanson V, Kornreich H, King K.** Disease of the central nervous system in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; **23**: 727.
 22. **Hushby G, Van de Rinjn, Zabriskie JB, Abdin Z, Williams RC.** Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea acute rheumatic fever. *J Exp Med* 1976; **144**: 1094-110.
 23. **Zabriskie JB.** Rheumatic fever: a streptococcal induced autoimmune disease? *Pediatr Ann* 1982; **11**: 383-96.
 24. **Naidu S, Narasimhachari N.** Sydenham's chorea: a possible presynaptic dopaminergic dysfunction initially. *Ann Neurol* 1980; **8**: 552-4.
 25. **Halbreich U, Assael M, Kauly N, Elizar A.** Rheumatic brain disease: a disease in its own right. *J Nerv Ment Dis* 1976; **163**: 24-8.
 26. **Fernández-Álvarez E, Aicardi J.** Movement disorders in children. International Review of Child Neurology series. London: MacKeith Press; 2001.
 27. **Aron O, Freeman JM, Carter S.** The natural history of Sydenham's chorea. *Am J Med* 1965; **38**: 83-95.
 28. **Roig M, Montserrat L, Gallart L.** Carbamazepine: an alternative drug for the treatment of nonhereditary chorea. *Pediatrics* 1988; **82**: 492-5.
 29. **Jennete JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al.** Nomenclature of systemic vasculitis: Proposal of an International Consensus Conference. *Arthritis Rheum* 1994; **37**: 187-92.
 30. **Koutras A.** Myositis with Kawasaki's disease. *Am J Dis Child* 1982; **136**: 78-9.
 31. **Aita JA.** Neurologic manifestations of periarteritis nodosa. *Neb Med J* 1972; **57**: 362-6.
 32. **Reimold EW, Weinberg AG, Fink CW, Battles ND.** Polyarteritis in children. *Am J Dis Child* 1976; **130**: 534-41.
 33. **Walker GL.** Neurological features of polyarteritis nodosa. *Clin Exp Neurol* 1978; **15**: 237-47.
 34. **Orlowski JP, Clough JD, Dyment PG.** Wegener's granulomatosis in the pediatric age group. *Pediatrics* 1978; **61**: 83-90.
 35. **Gibert A, Cambra F, Cusi V, Pineda M, Fernández-Santervás A, Luaces C.** Angéitís granulomatosa del sistema nervioso central: a propósito de un caso. *An Esp Ped* 1996; **45**: 441-3.
 36. **Stern GM, Hoffbrand AV, Urlich H.** The peripheral nerves and skeletal muscles in Wegener's granulomatosis: a clinicopathological study of four cases. *Brain* 1965; **88**: 151-64.
 37. **Moorthy AV, Chesney RW, Segar WE, Groshong T.** Wegener's granulomatosis in childhood: prolonged survival following cytotoxic therapy. *J Pediatr* 1977; **91**: 616-8.
 38. **Belman AL, Leicher CL, Moshe SL, Mezey AP.** Neurologic manifestations of Schönlein-Henoch purpura: report of three cases and review of the literature. *Pediatrics* 1985; **75**: 687-92.
 39. **Ostergaard JR, Storm K.** Neurological manifestations of Schönlein-Henoch purpura. *Acta Paediatr Scand* 1991; **80**: 339-42.
 40. **Elinson P, Foster KW, Kaufman DB.** Magnetic resonance imaging of central nervous system vasculitis. A case report of Schönlein-Henoch purpura. *Acta Paediatr Scand* 1990; **79**: 710-3.
 41. **International study group for Behçet's disease.** Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; **335**: 1078-80.
 42. **Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G.** Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999; **341**: 1284-91.
 43. **Ammann A, Johnson A, Gwendolyn A, Leonards R, Wara D, Cowan M.** Behçet's syndrome. *J Pediatr* 1985; **107**: 41-3.
 44. **Kone PI, Yurdakul S, Bahabri SA, Shafae N, Ozen S, Özdoğan H, et al.** Clinical features of Behçet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases. *J Pediatr* 1998; **132**: 721-5.
 45. **Gerber-Biondi A, Dormont D, Weschler B, Marsault C.** Longterm MR follow-up of cerebral lesions Behçet's disease. *Neuroradiology* 1996; **38**: 761-8.
 46. **Pei-Chi-Shek L, Sun Lee Y, Wah Lee B.** Thalidomide responsiveness in an infant with Behçet's syndrome. *Pediatrics* 1999; **103**: 1295-7.
 47. **Serdaroglu P.** Behçet's disease and the nervous system. *J Neurol* 1998; **245**: 197-205.
 48. **Kari JA, Shah V, Dillonn MJ.** Behçet's disease in UK children: clinical features and treatment including thalidomide. *Rheumatology* 2001; **40**: 933-8.