

**9º CONGRESO DE LA  
SOCIEDAD ESPAÑOLA  
DE REUMATOLOGÍA  
PEDIÁTRICA**

**17-19 noviembre**  
**MADRID**  
SEDE: Hotel Meliá Castilla



# VASCULITIS CEREBRALES

**Dr. Jordi Antón**

***Unitat de Reumatologia Pediàtrica  
Hospital Sant Joan de Déu  
Profesor Asociado  
Universitat de Barcelona***

Reumatologia



**Sant Joan  
de Déu**  
HOSPITAL MATERNOINFANTIL  
UNIVERSITAT DE BARCELONA



**17-nov-2011**

**Hotel Meliá Castilla - Madrid**

# Clasificación

- **Vasculitis cerebral**
  - **Primaria**
  - **Secundaria:**
    - Infecciones
    - Vasculitis sistémicas
    - Neoplasias
  
- Vasculopatías no inflamatorias
- Enfermedades metabólicas
- Otras enfermedades inflamatorias cerebrales

# Vasculitis secundaria del SNC en niños

## Infectious or postinfectious

### Bacterial

*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*,  
*Treponema pallidum*

### Viral

Cytomegalovirus, Enterovirus, Epstein–Barr virus, hepatitis C virus, HIV, influenza virus,  
JC virus (progressive multifocal leukoencephalopathy), parvovirus B19, varicella  
zoster virus, West Nile virus

### Spirochete

*Borrelia burgdorferi*

### Fungal

Actinomycosis, *Aspergillus*, *Candida albicans*

## Inflammatory or autoimmune

### Collagen vascular diseases

Behçet's disease, Juvenile dermatomyositis, morphea (en coup de sabre), Sjogren's  
syndrome, systemic lupus erythematosus

### Systemic vasculitides

Kawasaki disease, Henoch–Schonlein purpura, Kawasaki disease, microscopic  
polyarteritis, Wegener's granulomatosis

### Inflammatory bowel disease

Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis

## Other

Drug-induced CNS vasculitis

Graft versus host disease

Hemoglobinopathies

Neoplasm

Radiation vasculopathy

# Vasculitis primaria del SNC: Adultos

- 1922: Harbitz describe un paciente con angeítis del SNC
- 1959: Cravioto y Feigin: describen “angeítis granulomatosa no-infecciosa”
- 1922-1979: 30 casos publicados de vasculitis granulomatosa del SNC, edad 15 a 96 años, pronóstico fatal en la mayoría
- Incidencia: 2/1.000.00 personas/año (Olmsted county , Minn.)
- Media edad al Dx: 50 años
- Igual afectación hombre y mujeres
- 1990: primeros casos publicados en niños

# Vasculitis primarias versus secundarias

VASCULITIDES AND CONNECTIVE TISSUE DISEASES ASSOCIATED WITH A DIAGNOSIS OF CNS VASCULITIS OR ANGIITIS AT THE MAYO CLINIC OVER A 17-YEAR PERIOD\*

<b>Condition</b>	<b>No. patients</b>
Isolated CNS vasculitis	73
ANCA-associated vasculitis	13
Behçet's disease	8
Giant cell arteritis	3
Undefined vasculitis	3
Systemic lupus erythematosus	9
Sjögren's syndrome	2
Rheumatoid arthritis	2
Undefined connective tissue disease	1

# Vasculitis primaria del SNC: Adultos

- **1988: Calabrese y Mallek: Criterios diagnósticos:**
  1. Historia de hallazgos clínicos de un déficit neurológico adquirido que continua inexplicado después de una cuidadosa evaluación básica inicial
  2. Hallazgos por angiografía convencional o histopatológicos de vasculitis en el SNC
  3. No evidencia de vasculitis sistémica o cualquier otra condición por la cual los hallazgos angiográficos o patológicos pudieran ser secundarios.

*El diagnóstico de PACNS requiere los 3 criterios*

# Vasculitis primaria del SNC: Adultos

## □ Biopsias:

1. Vasculitis granulomatosas (parénquima y arterias de las leptomeninges):
  - Es la más frecuente
  - Deposito de  $\beta$ -amiloide en un 50%
2. Vasculitis linfocíticas no-granulomatosas:
  - El segundo tipo más frecuente
3. Vasculitis necrotizante:
  - Con necrosis fibrinoide transmural (similar a la PAN)

# Subtipos clínicos en la PACNS

- **GACNS (angeitis granulomatosa del SNC)**
- **RCVS (síndromes reversibles de vasoconstricción cerebral) o BACNS (angiopatía benigna del SNC)**
  - PACNS con aumento captación leptomeningea
  - PACNS angiografía negativa
  - PACNS con angiopatía amiloidea cerebral
  - PACNS rápidamente progresiva
  
  - PACNS con síntomas iniciales de hemorragia intracraneal: 11%
  - PACNS con afectación médula espinal: 5%
  - PACNS con síntomas iniciales de lesión pseudo-tumoral: 4%



# Vasculitis primaria del SNC en niños (cPACNS)

- Enfermedad rara? 2-6% de las arteriopatías pediátricas.
  
- **2 SUBTIPOS PRINCIPALES:**
  - **cPACNS angiografía positiva.**  
(*Afecta vasos de tamaño grande y medio*)
    - cPACNS no progresiva
    - cPACNS progresiva
  
  - **cPACNS angiografía negativa.**  
(*Afecta vasos de tamaño pequeño*)

# cPACNS: Epidemiología

- No hay datos disponibles para cPACNS angiografía negativa (*de pequeño vaso*)
  
- AVC isquémicos: 3.3-7.9/100.000 niños/año (*más en niños*)
  - deVeber G et al. *Semin. Pediatr. Neurol* 2000; 7:309-317.**
  - Giroud M et al. *J. Clin. Epidemiol* 1995; 48:1343-1348.**
  - Lynch JK et al. *Pediatrics* 2002; 109:116-123.**
  
- 40-60% de los AVC isquémicos en niños debido a vasculitis
  - Askalan R et al. *Stroke* 2001; 32:1257-1262.**
  - Fullerton H et al. *Stroke* 2006; 37:330-331.**
  
- cPACNS angiografía positiva: más frecuente en niños
- cPACNS angiografía negativa: más frecuente en niñas

# Etiopatogenia

- Desencadenante desconocido (viral?)
- Infiltrado mononuclear engrosa capas de paredes de los vasos
  - ↳ ■ Estrechamiento de la luz vascular
    - ↳ ■ Accidente vascular isquémico
- La activación del endotelio vascular en la fase aguda
  - ↳ ■ Aumenta el riesgo de formación de agregados plaquetas
    - ↳ ■ Aumenta riesgo de isquemia en otras localizaciones
- La inflamación también afecta a tejidos perivasculares
  - ↳ ■ Vasculitis pequeño vaso de larga evolución implican muerte neuronal perivascular, desmielinización y gliosis reactiva

# cPACNS angiografía positiva

## □ Clínica:

- Déficit neurológico focal o difuso, neuropatía craneal, trastorno movimiento, síndromes isquémicos, cefalea

## □ Pruebas complementarias:

- Aumento VSG (51%), PCR (74%), IgG (35%)
- LCR: < 50% muestra aumento leucocitos y proteínas
- Dx por angio-RM y/o angiografía convencional
  - Angio-RM menos sensible
  - Angio-RM con Gadolinio permite ver aumento de captación y engrosamiento pared de los vasos en un 85%.
- No requiere biopsia

# cPACNS angiografía positiva NO PROGRESIVA:

- Monofásica (2/3 de los pacientes cPACNS angiografía positiva)
- Estenosis unilateral proximal de arteria cerebral media y/o proximal anterior y carótidas internas distales
- Control por Imagen a los 3 m: no evidencia de nuevas lesiones en un nuevo segmento vascular o territorio (*podría haber progresión dentro del segmento afectado*)
- Patrón estenosis vascular similar a angiopatía postvaricela y angiopatía cerebral transitoria (etiología similar?)

# cPACNS angiografía positiva NO PROGRESIVA

## □ **Tratamiento:**

- Inicialmente anticoagulación (heparina), seguido de antiagregantes plaquetarios
- Corticoides: previene isquemias recurrentes y mejoran el pronóstico neurológico

**Benseler SM et al. A&R 2006; 54: 1291-1297**

- **Pronóstico:** Recuperación al año: solo 1/3

# cPACNS angiografía positiva PROGRESIVA:

- 1/3 de los pacientes con cPACNS angiografía positiva
- Nuevos segmentos de estenosis en la angiografía a los 3 meses en pacientes no tratados
- Cefaleas, déficits neurológicos difusos, alteraciones cognitivas y de la conducta
- Más frecuentemente presentan estenosis multifocales afectando segmentos proximales y distales
- **Tratamiento:**
  - ▣ Corticoides 1-2 mg/kg en descenso en 12 m +
  - ▣ Inducción: Ciclofosfamida ev (6 m)
  - ▣ Mantenimiento: Micofenolato o azatioprina (18 m)

# Diagnóstico diferencial de las vasculitis en la infancia que afectan a vasos de tamaño GRANDE Y MEDIANO

## Inflammatory

Primary CNS vasculitis (angiography-positive cPACNS)

Secondary CNS vasculitis

## Noninflammatory

Arterial dissection

Thromboembolic disease

Fibromuscular dysplasia

Moyamoya disease

Vasospastic disorders

Hemoglobinopathies such as sickle cell disease

Postradiation vasculopathy

Connective tissue disorders

Metabolic diseases

Reversible vasoconstrictive syndromes, drug exposures such as cocaine or amphetamines, channelopathies

Neurofibromatosis, Marfan syndrome, Ehlers–Danlos syndrome  
Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), Fabry disease, homocystinuria, mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS)



# cPACNS angiografía negativa

## □ Clínica:

- Convulsiones
- Pueden haber síntomas sistémicos (fiebre, malestar general, cuadro pseudo-gripal)
- Cefalea, afectación neurocognitiva, cambios de conducta,...
- Déficits neurológicos difusos, neuritis óptica, mielitis
- Síntomas psiquiátricos
- Convulsiones y lesiones pseudo-tumorales más frecuentes que en adultos
- Aparición aguda o subaguda (progresión de síntomas en semanas o meses)

	Angiography Positive N=144	Angiography Negative N=58
<b>Focal deficit</b>		
Hemiparesis	72%	14%
Focal gross motor deficit	88%	22%
Fine motor deficit	90%	54%
Gait abnormality	86%	62%
Hemisensory deficit	64%	18%
Language production	52%	78%
Cranial nerve deficit	64%	14%
Optic neuritis	-	10%
Movement abnormality	24%	17%
<b>Diffuse deficit</b>		
Cognitive dysfunction	42%	69%
Memory deficit	32%	64%
Behavior abnormality	38%	66%
Concentration deficit	34%	64%
<b>Seizures</b>		
Focal seizures	10%	69%
Generalized seizures	4%	33%
Status epilepticus	-	24%

# cPACNS angiografía negativa

## □ Laboratorio:

- VSG y PCR aumentadas con más frecuencia
- Puede aumentar C3, neutrofilia, anemia, trombocitosis
- AgFvW: marcador de actividad

## □ LCR:

- Aumento de presión de apertura
- pleocitosis discreta
- aumento de proteínas
- bandas oligoclonales (1/3 pacientes)

# cPACNS angiografía negativa

## □ Pruebas de imagen:

- ▣ RM: multifocal (bilateral o unilateral) (simétrica o asimétrica), afectando sustancia blanca y/o gris
- ▣ La captación en leptomeninges distingue cPACNS de las enfermedades desmielinizantes (esclerosis múltiple)
- ▣ Angiografía negativa (por definición)

## □ Biopsia:

- ▣ Rentabilidad:      Adultos: 1/3                      Niños: 68'8%
- ▣ Vasculitis no-granulomatosa linfocítica
  - *Adultos: angeitis granulomatosa con necrosis, células gigantes e infiltrados linfocíticos*

# Diagnóstico diferencial de las vasculitis en la infancia que afectan a vasos de tamaño PEQUEÑO

## Inflammatory

Primary CNS vasculitis (angiography-negative cPACNS)

Secondary CNS vasculitis

Autoimmune/autoinflammatory diseases

Demyelinating disorders

Neuronal antibody-associated inflammatory brain diseases

T-cell mediated inflammatory brain diseases

## Infectious or postinfectious

Influenza virus

JC virus (progressive multifocal leukoencephalopathy)

*Mycoplasma pneumoniae*

*Streptococcus pneumoniae*

## Metabolic

Leukodystrophies

Mitochondrial diseases

Mucopolysaccharidoses

## Neoplastic

Lymphoma

## Nutritional

Vitamin B12 deficiency

Celiac disease, familial hemophagocytic lymphohistiocytosis,

Hashimoto's encephalitis, sarcoidosis, systemic lupus erythematosus

Acute demyelinating encephalomyelitis, multiple sclerosis

NMDA-receptor-associated encephalitis, neuromyelitis optica,  
limbic encephalitis

Rasmussen encephalitis

# Diferencias cPANCS

	Total	Angiografía negativa	Angiografía Positiva	p
<b>Pacientes (n)</b>	45	26	19	-
<b>Hallazgos clínicos</b>				
Convulsiones (%)	53	85	10	<0.001
Alteración cognitiva (%)	47	62	26	0.036
Déficit motor (%)	58	38	84	0.0027
Alteración visión (%)	22	35	5	0.031
<b>Pruebas laboratorio</b>				
VSG (mm/h)	30.2	41.4	17.2	0.017
PCR (mg/L)	11.7	17.9	3.1	0.017
<b>Resonancia Magnética</b>				
RM alterada (%)	96	92	100	NS
Lesiones unilaterales (%)	51	19	95	<0.001
Lesiones isquémicas (%)	42	8	89	<0.001

# cPACNS angiografía negativa

## □ Tratamiento:

- Corticoides: 2 mg/kg en descenso en 12 m +
- Inducción: Ciclofosfamida (500-750 mg/m<sup>2</sup>) ev (6 m)
- Mantenimiento: Micofenolato (18 m)

## □ Pronóstico:

- 1/3 pueden presentar recaídas
- Si tratamiento precoz: 70% recuperación sin déficits

**Benseler SM et al. A&R 2005; 52: 2159-2167**

# Pruebas de imagen

- **TC:** (*Baja sensibilidad*)
  - ▣ Puede mostrar infarto isquémico o lesión con efecto masa.
- **RM:** (*Sensible, pero no específica*)
  - ▣ Puede mostrar lesiones de isquemia y cambios inflamatorios afectando la sustancia blanca y el córtex, hemorragias intracerebrales o subaracnoideas, hallazgos sugestivos de enfermedades desmielinizantes y/o pseudotumorales.
  - ▣ Secuencias T2, FLAIR muestran lesiones inflamatorias
  - ▣ Realce de la pared vascular con gadolinio (*permite diferenciar de cuadros que pueden confundir*)
- **Angio-RM:**
  - ▣ no-invasiva (si normal considerar angiografía)



# RM y angio-RM en cPACNS

- Análisis de 45 pacientes con cPACNS (SickKids, Toronto, Canada)
  
- Buena correlación con la distribución de las alteraciones por angio-RM
  
- Las alteraciones más comunes:
  - ▣ Unilateral, proximal, multifocal y supratentorial
  - ▣ Afectación similar sustancia blanca y gris
  - ▣ Tendencia a afectar ganglios de la base y lenticuloestriado.
  
- Una angio-RM no excluye el Dx, pero todos tuvieron una RM alterada

# Distribución de las lesiones por RM en 45 pacientes

	Location	No. Patients	Sublocation	No. Patients
Supratentorial	Cortex	13 (29%)		
	Any deep gray matter	41 (91%)	Caudate	25 (56%)
			Putamen	30 (67%)
			Globus pallidus	19 (42%)
			Lentiform	15 (33%)
			Corpus striatum	7 (16%)
			Thalamus	10 (22%)
	Any white matter	39 (87%)	Deep	25 (56%)
			Periventricular	11 (24%)
			Internal capsule	28 (62%)
			Subcortical	12 (27%)
Infratentorial	Gray matter		Dentate	0
	White matter		Brain stem	2 (4%)
			Cerebellar peduncle	1 (2%)

# Localización de las lesiones por territorios vasculares

## RM

Arterial Territory	MR Imaging <sup>†</sup>
ICA	NA
ACA	0
MCA	169 (89%)
PCA	14 (7%)
Vertebrobasilar	3 (2%)
Anterior horoidal	4 (2%)

ICA: arteria carotida interna  
 ACA: arteria cerebral anterior  
 MCA: arteria cerebral media  
 PCA: arteria cerebral posterior

## Angio- RM

Arterial Territory	Lesions <sup>†</sup>
ICA	14 (18%)
ACA	15 (20%)
MCA	39 (51%)
PCA	6 (10.5%)
Vertebrobasilar	0
Anterior choroidal	0

# Pruebas de imagen

- **Angiografía:**
  - ▣ Considerada el *gold-standard*
  - ▣ Puede mostrar zonas únicas o múltiples de estrechamiento segmentario, dilataciones de un vaso, oclusiones vasculares, márgenes de los vasos borrosos y formación de colaterales.
  - ▣ Puede observarse un tiempo de circulación prolongado en las áreas vasculares afectadas

# Tratamiento de la cPACNS

	AAS +/- anticoagulació	Corticoides	Ciclofosfamida
<b>cPACNS angiografía positiva NO PROGRESIVA</b> (AVC con estenosi vasos proximales)	+	No ? Tanda corta	No
<b>cPACNS angiografía positiva PROGRESIVA</b> (alto riesgo (alteración cognitiva + lesiones multifocales RM) o progresión)	+	+	+
<b>cPACNS angiografía negativa</b> (por biopsia) (Vasculitis de pequeño vaso)	+	+	+

- **Tratamiento de vasculitis cerebral de pequeño vaso en niños:**
  - 19 pacientes
    - Inducción con Ciclofosfamida + Corticoides
    - Mantenimiento: AZA (9) vs MMF (5)
  
  - 13 completaron seguimiento 24 m:
    - 9 con buen pronóstico neurológico
  - 8/19 recaídas
  - 4 pacientes: en remisión sin medicación

**Hutchinson C, et al. *Lancet Neurology* 2010; 9(11): 1078-1084**

# Anticoagulación? Antiagregación?

## cPACNS angiografía positiva y AVC

- Heparina (des de el inicio)
- Cambio a antiagregates plaquetarios a los 2-6 meses

## cPACNS angiografía negativa

- Antiagregantes plaquetarios
  - ▣ AAS (3-5 mg/Kg/día)

# Pronóstico

- Cohorte: 45 pacientes
  - cPACNS angiografía negativa: 26
  - cPACNS angiografía positiva: 19
  - 24 niñas / 21 niños
  - Edad media al diagnóstico: 9.8 años
  - Media de seguimiento: 21 meses.
- cPACNS angiografía negativa: más frecuentemente niñas, y debutar con convulsiones, alteración cognitiva, alteración de la visión, marcadores de inflamación aumentados, hallazgos en la RM bilaterales



# Identificación grupos por riesgos

## cPACNS angiografía positiva

Más frecuente:

- Déficits motores
- Lesiones isquémicas en la RM
- Descenso de la actividad de la enfermedad con el tratamiento en todos los pacientes

## cPACNS angiografía negativa

Más frecuente:

- en niñas
- convulsiones al debut
- alteración cognitiva
- alteración de la visión
- marcadores de inflamación aumentados
- hallazgos bilaterales en la RM
- actividad persistente de la enfermedad

- Pacientes que al inicio presentan:
  - cPACNS angiografía negativa
  - Convulsiones
- Tienen un mayor riesgo de persistencia de actividad
- El reconocimiento de este grupo de pacientes puede ayudar a diseñar las estrategias terapéuticas

# Conclusiones

- **Vasculitis cerebrales:**
  - Importante diferenciar enfermedades inflamatorias y no-inflamatorias del SNC
  - Cada vez más reconocidas
  - Diferencias con las vasculitis cerebrales del adulto
  - Clasificación en evolución
  - Presentación clínica similar: necesidad de diagnóstico diferencial
  - Potencialmente muy agresivas
  - Inflamación reversible SI diagnóstico y tratamiento precoz
  - cPACNS están infradiagnosticadas
  - Necesidad de estudios colaborativos internacionales



# BRAINWORKS

The International Childhood  
CNS Vasculitis Outcome Study



**SickKids**

# ¡Gracias por su atención!

