

Título propio:



Universidad
Francisco de Vitoria
UFV Madrid

[2.^a EDICIÓN]



T Í T U L O D E E X P E R T O
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
EN LAS **ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES**

Módulo 4

Vasculitis, enfermedades genéticas y tumores

Lección 12

Vasculitis primaria del sistema nervioso central y otras vasculopatías

Dras. Nieves Téllez Lara, Alba Chavarría Miranda

Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Departamento de Medicina. Universidad de Valladolid



1. Introducción

El término vasculitis del sistema nervioso central (SNC) hace referencia a un grupo heterogéneo de enfermedades en las que se produce inflamación y destrucción de los vasos sanguíneos del cerebro, la médula espinal y las meninges. En la vasculitis primaria del SNC (*primary angiitis of the central nervous system* –PACNS–), la afectación ocurre únicamente en el SNC, el cerebro, la médula y las meninges. Sin embargo, en las vasculitis secundarias, la afectación del SNC se produce en el contexto de una enfermedad inflamatoria sistémica. Las vasculitis se pueden clasificar de acuerdo con la etiología o la localización del vaso afectado. La clasificación en función del calibre del vaso que se altera es la terminología más frecuentemente usada para distinguir entre las distintas vasculitis (**Tabla 1**)⁽¹⁾.



Tipo de vasculitis	
Vasculitis de gran vaso	Arteritis de células gigantes Arteritis de Takayasu
Vasculitis de mediano vaso	Poliarteritis nodosa Enfermedad de Kawasaki
Vasculitis de pequeño vaso	Vasculitis IgA Poliangeítis microscópica Granulomatosis con poliangeítis (enfermedad de Wegener) Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (Churg-Strauss) Vasculitis por inmunocomplejos Vasculitis crioglobulinémica
Vasculitis de vaso variable	Enfermedad de Behçet Síndrome de Cogan
Vasculitis de órgano aislado	Vasculitis primaria de sistema nervioso central (PACNS)
Vasculitis asociada a enfermedad sistémica	Lupus eritematosos sistémico Síndrome de Sjögren Artritis reumatoide Síndrome APLA Esclerodermia
Vasculitis asociada a otras etiologías probables	Vasculitis inducida por procesos infecciosos Meningitis séptica aguda <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Neurosífilis Virales (vasculitis relacionada con el virus de la inmunodeficiencia humana, vasculopatía por virus varicela zóster) Fúngica (mucormicosis, aspergilosis) Parásitos (cisticercosis) Neoplasia Inducida por drogas Vasculitis inducida por radiación

Tabla 1. Tipos de vasculitis de acuerdo con la Clasificación de Chapel Hill (2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Systemic Vasculitis)

2. Epidemiología y patogenia

La PACNS es una enfermedad inmunomediada, poco frecuente, con una incidencia estimada de 2,4 casos por millón de personas al año. Puede ocurrir tanto en varones como en mujeres, pero la mayoría de las series muestran una mayor predisposición en los hombres⁽²⁾. La edad media al diagnóstico se sitúa en torno a los 50 años, apareciendo en el 50% de los casos entre los 37 y los 59 años, aunque puede ocurrir en cualquier etapa de la vida, incluyendo la infancia⁽³⁾.

La etiología y la patogenia de esta entidad aún no se conocen completamente, aunque se sospecha un mecanismo inmunomediado. Ciertos agentes infecciosos se han propuesto como posibles desencadenantes, debido a la conocida asociación de la vasculitis cerebral con las infecciones, en particular el virus de la varicela zóster (VVZ). Respecto a la naturaleza del infiltrado inflamatorio, existe escasa evidencia sobre el fenotipo inmunológico de las células que componen el infiltrado inflamatorio en la PACNS. La tinción inmunohistoquímica de muestras de biopsias de pacientes con PACNS muestra una infiltración predominante de células T CD45R0+ en vasos cerebrales de pequeño calibre. Estos hallazgos implican a las células T de memoria en la patogénesis de la vasculitis, lo que sugiere que la PACNS puede ser el resultado de una respuesta inmunitaria específica a un antígeno, que se produce en la pared de las arterias cerebrales. Aunque se desconocen los factores desencadenantes del proceso inflamatorio, la activación específica por antígenos derivados de patógenos podría ser crucial en el inicio de la vasculitis en el SNC⁽³⁾.

Desde el punto de vista histopatológico, existen 3 patrones de afectación bien caracterizados: granulomatoso, necrotizante y linfocítico. En la vasculitis granulomatosa, patrón de afectación más frecuentemente encontrado, se evidencia inflamación mononuclear destructiva vasculocéntrica asociada a granulomas bien formados y/o células gigantes multinucleadas. Los granulomas pueden encontrarse en la pared vascular desde la íntima hasta la adventicia. El depósito de amiloide Beta-A4 es frecuente y se observa sobre todo en el grupo de vasculitis granulomatosa, detectándose hasta en un 50% de las muestras obtenidas por biopsia.

La inflamación linfocítica es el segundo tipo más frecuente, aunque su prevalencia varía en función de las series. Se caracteriza por la presencia de linfocitos, con ocasionales células plasmáticas⁽⁴⁾. La vasculitis necrotizante es el subtipo menos frecuente, caracterizado por necrosis fibrinoide transmural similar a la observada en otras vasculitis, como la poliarteritis nodosa. La vasculitis necrotizante afecta predominantemente a las pequeñas arterias y se asocia a la alteración de la lámina elástica interna. Ocasionalmente, la vasculitis necrotizante y granulomatosa pueden coexistir⁽⁵⁾.



Existe controversia en cuanto a la prevalencia de los patrones histopatológicos en comparación con las dos cohortes principales descritas hasta el momento. La serie de pacientes reportada por el grupo de estudio de la Clínica Mayo (Salvarani et al.) fue categórica al afirmar que el patrón granulomatoso era el más prevalente y se encontraba en alrededor del 59% en sus muestras⁽⁶⁾. Sin embargo, la cohorte francesa presentó el patrón linfocítico como el más prevalente, encontrándose en el 84% de los pacientes analizados. En ambos, el patrón necrotizante fue el menos prevalente, con un 14 y un 38%, respectivamente⁽⁷⁾. La afectación patológica parece mantenerse estable a lo largo del tiempo, lo que sugiere que los distintos patrones no representan diferentes estadios de una misma enfermedad, sino distintos subtipos de afectación histológica.

La PACNS afecta a pequeños y medianos vasos del SNC. La importancia de esta subclasificación radica en el hecho de que estos subtipos difieren en cuanto a la presentación clínica, el aspecto evolutivo, la respuesta terapéutica y el pronóstico vital, como se verá más adelante.

3. Manifestaciones clínicas y formas de presentación

Las manifestaciones clínicas son variables y sobre todo inespecíficas. El inicio de la enfermedad puede ser agudo, pero lo más frecuente es que ocurra de manera insidiosa y lentamente progresiva. De manera general, el diagnóstico se realiza de manera tardía, con una media de retraso de 6 meses desde el inicio de los primeros síntomas hasta en el 75% de las ocasiones⁽⁸⁾.

Los síntomas más comunes son cefalea insidiosa (50-60%) y alteraciones cognitivas o encefalopatía (50-70%). La cefalea es el síntoma más común; el patrón puede ser variable, desde una cefalea localizada hasta una presentación holocraneal con tendencia progresiva. Puede remitir espontáneamente y reaparecer en otros periodos. La presentación en forma de cefalea intensa, abrupta en trueno es infrecuente, diferenciándolo clínicamente de otras entidades como el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible. La afectación cognitiva también suele mostrar un inicio insidioso y es la segunda manifestación clínica más frecuente. Alteraciones agudas del nivel de conciencia o coma son infrecuentes⁽⁹⁾.

La mayoría de los pacientes presenta también datos de focalidad neurológica como hemiparesia, ataxia, neuropatía craneal o síntomas visuales. Sin embargo, ninguno de estos síntomas de manera individual ocurre en más del 30% de los pacientes. La aparición de ictus o déficits neurológicos persistentes se produce en el 40% de los pacientes con PACNS y se han notificado ataques isquémicos transitorios en el 30 al 50% de las ocasiones. Sin embargo, este tipo de síntomas se producen en menos del 20% de los pacientes al inicio de la enfermedad y son poco frecuentes en ausencia de cefalea o encefalopatía⁽¹⁰⁾.

Las crisis convulsivas se encuentran presentes en menos del 20-30% del total de los casos y, cuando se presentan, sugieren una vasculitis de pequeño vaso. La presentación clínica en niños con PACNS es similar a la de los adultos; sin embargo, las crisis comiciales ocurren con mayor frecuencia, así como la elevación de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva o la velocidad de sedimentación eritrocitaria (VSG), que generalmente no están elevados en la edad adulta⁽¹¹⁾. Sintomatología sistémica como fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna ocurre en menos del 20% de los pacientes, siendo más típica de vasculitis secundarias⁽¹²⁾.

Se han identificado varios subtipos de PACNS que pueden diferir en cuanto al pronóstico y la forma de presentación. En función del tamaño del vaso afecto se distingue la vasculitis del SNC con afectación predominante de pequeño vaso, asociada a presentación encefalopática y

alteraciones difusas en la resonancia magnética (RM) con captación de gadolinio, y pacientes con afectación de mediano-gran vaso, en los que es más frecuente la aparición de déficits focales e isquemia aguda en las pruebas de neuroimagen.

Por otra parte, además del tamaño de los vasos afectos y de los patrones histopatológicos, podrían identificarse diferentes subtipos en función de las características clínicas, de imagen y patológicas, y de la edad de inicio. En primer lugar, destacan los **casos con angiografía negativa y biopsia positiva**, subgrupo en el que solo pequeños vasos o arteriolas se ven afectados, no siendo capaces de detectarse con angiografía, incluso utilizando la técnica de angiografía por sustracción digital (DSA)⁽¹³⁾. Estos pacientes presentan con mayor frecuencia alteraciones cognitivas, hiperproteíorraquia y lesiones captantes de contraste en la RM. La respuesta al tratamiento inmunosupresor suele ser favorable y tienen buen pronóstico.

Por otra parte, identificamos otro subgrupo de pacientes definido por el hallazgo en la biopsia de depósitos de amiloide (angéitis cerebral relacionada con depósito de beta amiloide –**ABRA**–). El análisis histopatológico en estos casos muestra una vasculitis granulomatosa con deposición de β -amiloide en las paredes de los vasos. Clínicamente, estas formas se caracterizan por un debut a una edad más tardía y con deterioro cognitivo asociado⁽¹⁴⁾.

Otro subgrupo de pacientes se define por la **presencia de marcada captación leptomeníngea** en la RM, que predominantemente afecta a varones y cursa con buena respuesta al tratamiento con inmunoterapia. Las formas con afectación predominante de **la médula espinal**, por su parte, aparecen en el 5% de los pacientes, pudiendo presentarse asociadas a afectación cerebral o de manera aislada. El segmento torácico es el más afectado y generalmente se presenta en forma de mielopatía con dolor, debilidad motora y alteración sensitiva⁽¹⁵⁾.

Las **formas de vasculitis rápidamente progresivas** representan el subtipo más ominoso y generalmente de pronóstico fatal. Típicamente, se observan alteración vascular en el angiograma e infartos cerebrales bilaterales. El principal patrón de anatomía patológica (AP) es granulomatoso o necrotizante y la respuesta al tratamiento inmunosupresor pobre⁽¹⁶⁾.

Por último, cabe destacar que, alrededor del 4% de los pacientes con PACNS presenta masas de **aspecto pseudotumoral**. Se ha descrito asociación con angiopatía amiloide en el 29% de estos pacientes. La escisión de la lesión ha sido curativa en algunos casos. En otros, la terapia inmunosupresora agresiva resulta favorable, obviando la necesidad de cirugía⁽¹⁷⁾. La **hemorragia intracerebral** como forma de presentación ocurre en el 11-12% de los pacientes. Generalmente, es de localización parenquimatosa, seguida de hemorragia subaracnoidea como segunda forma más frecuente. Suele asociarse a formas de afectación histopatológica necrotizante.

4. Diagnóstico

El diagnóstico de PACNS es un reto, ya que no existe un cuadro clínico definido específico de la enfermedad. El primer paso en el proceso diagnóstico es una anamnesis y una exploración física detalladas. Los criterios diagnósticos actuales aún no han sido firmemente establecidos y uniformemente aceptados. Calabrese y Malek propusieron unos criterios diagnósticos iniciales en 1988(18) basados en la presencia de 3 criterios obligatorios:

1. Historia o hallazgos clínicos de un déficit neurológico focal o difuso de origen indeterminado tras un estudio diagnóstico inicial.
2. Hallazgos sugestivos de vasculitis en la angiografía o la biopsia del SNC.
3. Ausencia de evidencia de vasculitis sistémica que pueda simular tanto los cambios angiográficos como los histológicos, con exclusión de otros diagnósticos diferenciales.

Estos criterios, que también han sido aplicados para la vasculitis primaria en niños, han sido ampliamente usados en la práctica clínica diaria y en investigación. Sin embargo, la angiografía, considerada como *gold standard* radiológico para el diagnóstico, tiene una sensibilidad que varía entre el 40 y el 90% y una especificidad de tan solo el 30%. Para evitar diagnósticos erróneos (especialmente con entidades radiológicamente similares, como el síndrome de vasoconstricción reversible), Birnbaum y Hellman propusieron en 2009 unos criterios diagnósticos alternativos⁽¹⁹⁾, con un diagnóstico de *vasculitis definida* basado en la confirmación de hallazgos sugestivos de PACNS en la biopsia tisular y un diagnóstico de *vasculitis probable* en aquellos sin confirmación histológica, pero con alta probabilidad de vasculitis del SNC en función de los hallazgos del angiograma, las alteraciones de la RM y del líquido cefalorraquídeo (LCR). Los avances que se están produciendo en las técnicas de neuroimagen del estudio de la pared del vaso podrían mejorar la detección de la inflamación y su validación como criterio.

Es importante tener en cuenta que el diagnóstico de la PACNS es siempre un diagnóstico de exclusión de otras entidades y todos los estudios que se realizan dentro de su diagnóstico están encaminados a la exclusión de otras posibilidades.

4.1. Pruebas complementarias

4.1.1. Analítica sanguínea

Se debe realizar una analítica de sangre completa con perfil hepatorrenal y proteinograma. Además, para el despistaje de causas secundarias se recomienda realizar: estudio serológico (virus de la inmunodeficiencia humana –VIH–, hepatitis, herpes virus, *Mycobacterium tuberculosis*, *Bartonella*, *Borrelia*, *Treponema pallidum*) y de autoinmunidad con ANA, ANCA, Ro/SSA, La/SSB, anti-DNAs, estudio de complemento C3, C4, FR, VSG, anticuerpos antifosfolípido, cuantificación de inmunoglobulinas y crioglobulinas, urinoanálisis y electroforesis. En especial, sirve para el despistaje de otras entidades que puedan simular PACNS. La VSG se encuentra en rango en el 90% de las ocasiones, a diferencia de lo que ocurre en las vasculitis sistémicas⁽²⁰⁾.

4.1.2. Análisis del líquido cefalorraquídeo

El análisis del LCR muestra alteraciones en el 80-90% de los casos confirmados por biopsia. Generalmente, se observa elevación moderada de leucocitos (pleocitosis linfomonocítica) y proteínas. El análisis del LCR debe incluir tinción de Gram, cultivo, filmarray de microorganismos neurotrópos, citología y citometría de flujo para excluir infección o malignidad. En caso de encontrarse pleocitosis elevada en el LCR > 250 células/microlitro, deben considerarse otras causas, como infecciosas o inflamatorias. Las bandas oligoclonales pueden estar presentes, pero no son un requerimiento obligado para el diagnóstico de PACNS y no sirven para diferenciarlo de otras enfermedades inflamatorias del SNC⁽²¹⁾.

4.1.3. Resonancia magnética cerebral y angiorresonancia magnética

La RM cerebral tiene valor no solo para apoyar el diagnóstico de PACNS, sino para detectar otras causas de afectación cerebral, por lo que debe realizarse en todos los pacientes. La selección de otras modalidades de neuroimagen dependerá de los hallazgos de la RM cerebral. En general, las alteraciones son inespecíficas, mostrando lesiones de la sustancia blanca o gris, a nivel cortical o subcortical, a menudo indistinguibles de una lesión isquémica o inflamatoria; en ocasiones, hay captación meníngea o leptomeníngea y, en algunos casos, se observan lesiones pseudotumorales. La RM cerebral es la técnica más sensible, mostrando alteraciones

de cualquier tipo en el 90% de los casos. Y aunque existen casos de vasculitis confirmada por biopsia con RM cerebral normal, se acepta que en un paciente con una RM cerebral normal y un LCR normal, podría excluirse el diagnóstico de PACNS. Las hiperintensidades Flair, generalmente en el contexto de isquemia cerebral, son las lesiones más frecuentemente encontradas, apareciendo en el 50-75% de las ocasiones. Normalmente son múltiples, bilaterales y afectan tanto al córtex como a la sustancia blanca subcortical. La aparición de hemorragia subaracnoidea o intraparenquimatosa es menos frecuente. En un 30% puede observarse captación leptomeníngea y en estos casos el pronóstico suele ser más favorable.

En cuanto al estudio vascular por angio-RM, suele mostrar como hallazgos característicos la presencia de segmentos con estenosis y dilataciones alternas (**Figura 1**). Sin embargo, esta técnica puede sobreestimar el grado de estenosis y es poco sensible para detectar lesiones de la vasculatura distal o la circulación posterior. Por ello, en pacientes con angio-RM cerebral normal y cuadro clínico muy sugestivo de PACNS se debe realizar angiografía. En los últimos años, el empleo de RM de 3 T con contraste para el estudio de la pared vascular ha mostrado la capacidad de diferenciar entre las estenosis de origen inflamatorio y las de causa no inflamatoria, como un síndrome de vasoconstricción reversible o la aterosclerosis(22).

4.1.4. Angiografía cerebral (*digital subtraction angiography –DSA–*)

La angiografía tiene una sensibilidad diagnóstica entre el 40 y el 90%, con una especificidad de menos del 30% para el diagnóstico de PACNS, con especial limitación en el diagnóstico de arteritis de pequeño vaso. Sin embargo, su realización puede contribuir de manera significativa a la detección de otras condiciones, como síndrome de vasoconstricción cerebral reversible, angiopatía moya-moya, disección arterial o aterosclerosis. En general, se recomienda su realización en pacientes con sospecha de vasculitis de mediano vaso, aquellos con biopsia negativa y los que presenten hallazgos sugestivos de PACNS en angiografía TOF (**Figura 2**). Como hallazgos angiográficos típicos de PACNS, encontramos áreas de estenosis arteriales alternando con segmentos de calibre normal o dilatación de las arterias cerebrales (patrón en collar de cuentas o *string of beads*), u oclusiones arteriales múltiples en ausencia de aterosclerosis. Los microaneurismas no constituyen un hallazgo frecuente. Algunas series muestran cómo pacientes con PACNS y afectación histológica confirmada por biopsia presentan anomalías angiográficas solo en el 25-43%; por tanto, la angiografía tiene insuficiente sensibilidad, ya que la enfermedad afecta en ocasiones a vasos de pequeño tamaño no detectables por esta técnica. Así, debemos tener presente que un angiograma normal no excluye el diagnóstico de PACNS⁽²³⁾.

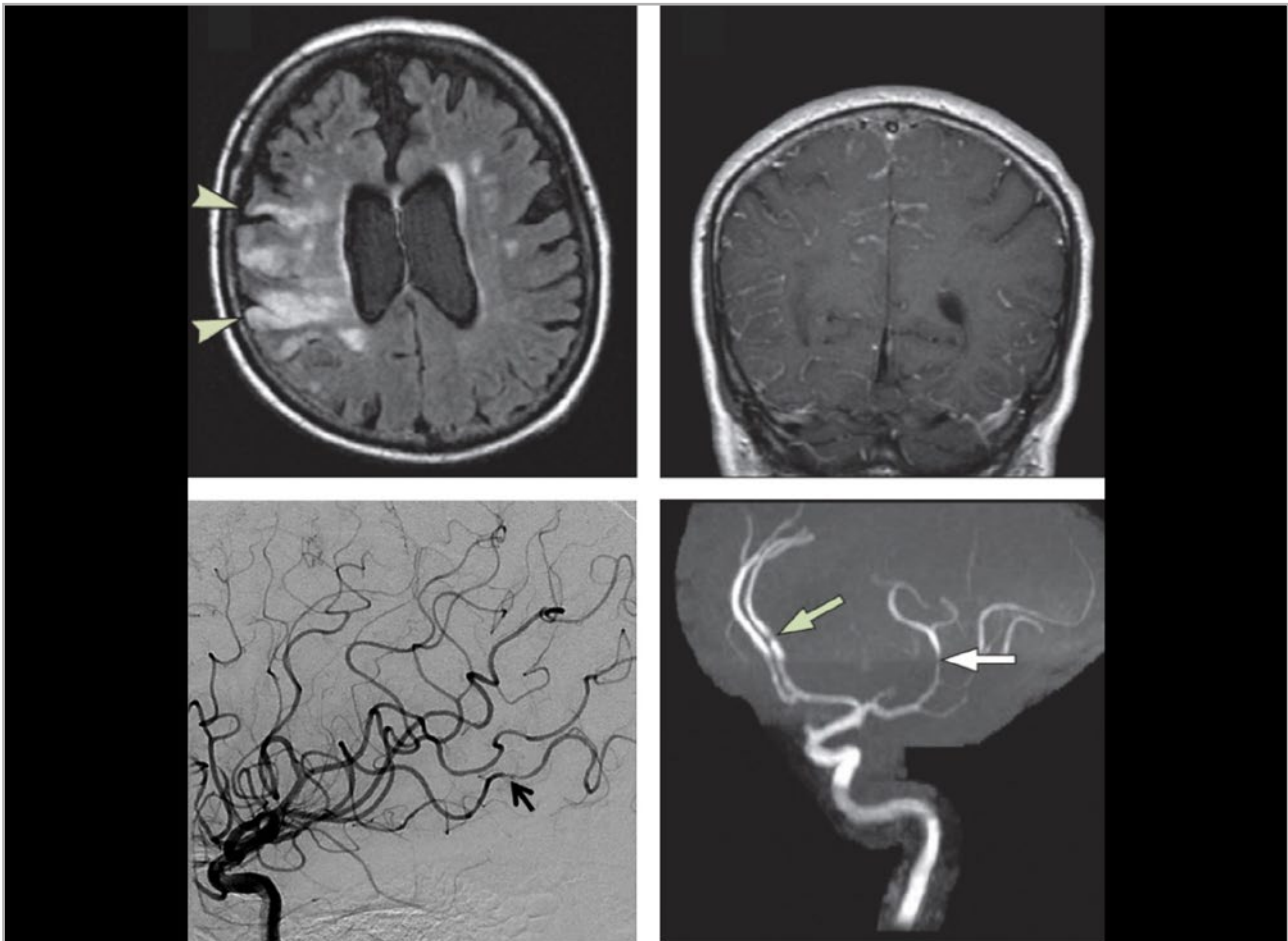


Figura 1. Hallazgos radiológicos en la vasculitis primaria de sistema nervioso central. Arriba, izquierda: resonancia magnética (RM) cerebral secuencia T2 FLAIR que muestra lesiones hiperintensas en el hemisferio cerebral derecho de origen isquémico; arriba, derecha: RM cerebral T1 con gadolinio donde se observa captación difusa, asimétrica, nodular y lineal leptomeníngea; abajo, izquierda: angiografía cerebral que muestra estenosis y dilataciones alternantes en la parte distal de la arteria cerebral anterior y la arteria cerebral media izquierdas; abajo, derecha: angio-RM con estenosis focales en el territorio de la arteria cerebral anterior (flecha verde) y estenosis distal de la arteria cerebral media.

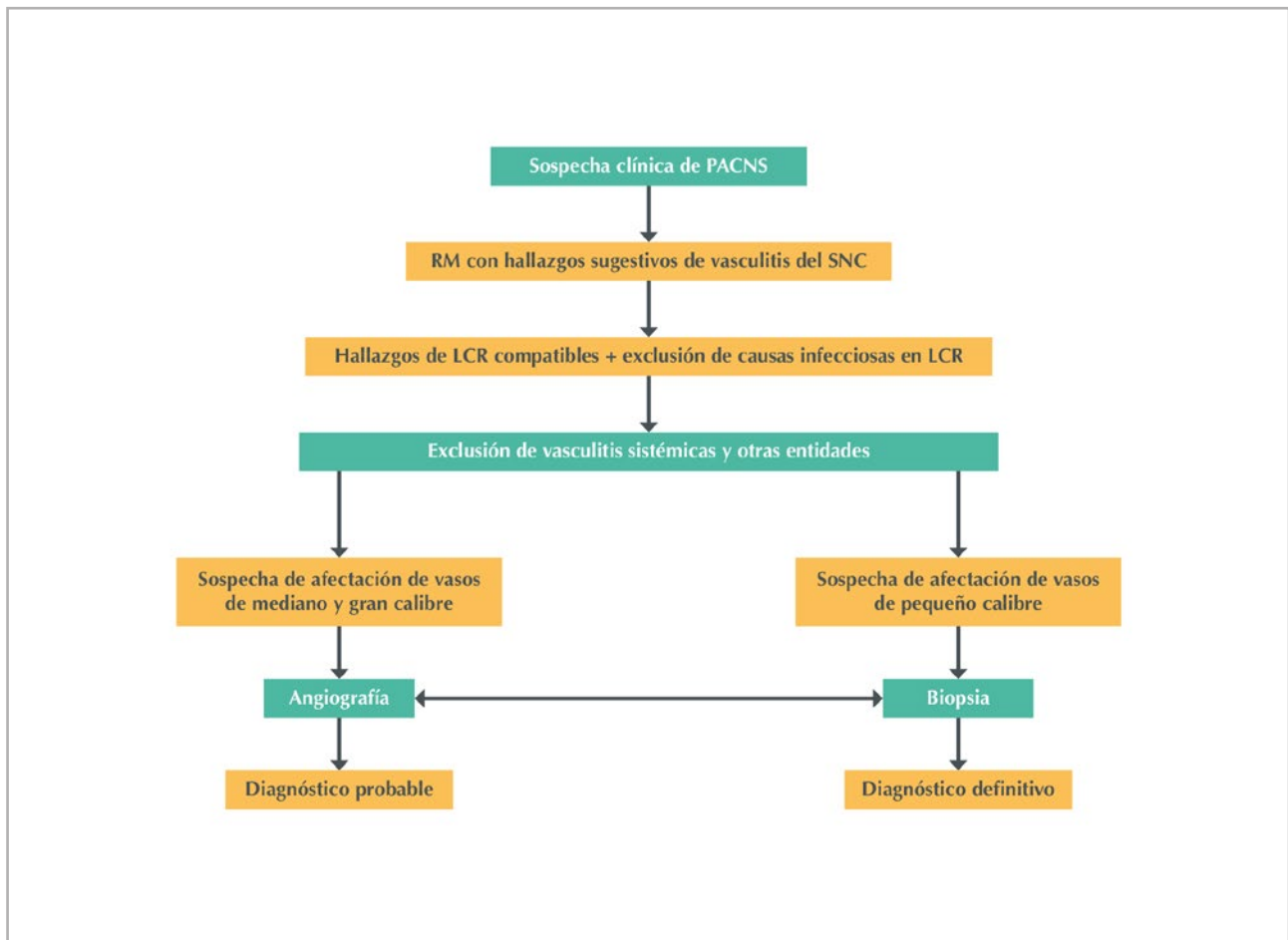


Figura 2. Algoritmo diagnóstico. Adaptado de Berlit y Kraemer, 2013. LCR: líquido cefalorraquídeo; PACNS: vasculitis primaria del sistema nervioso central (SNC).

4.1.5. Biopsia cerebral

La obtención de una muestra histológica por biopsia del parénquima cerebral (incluyendo córtex y sustancia blanca) y la meninge (dura y leptomeninge) es el *gold standard* para el diagnóstico de una PACNS. Sin embargo, se detecta una tasa de falsos negativos de hasta el 25% de los casos debido a lo parcheado del proceso y a las técnicas empleadas. La sensibilidad de la biopsia es del 53-63% y, en general, la toma de muestras dirigida a zonas afectas ofrece mayor rentabilidad que la biopsia ciega. Se ha descrito que hasta el 78% de las biopsias dirigidas son capaces de detectar alteraciones y que incluir las leptomeninges aumenta el rendimiento de la técnica. Sin embargo, la afectación puede ser parcheada, por lo que una biopsia negativa no descarta el diagnóstico de PACNS.

El hallazgo anatomopatológico se caracteriza por inflamación vascular transmural del parénquima o las leptomeninges. La biopsia tiene una tasa de mortalidad < 1% y de morbilidad en torno al 3,5%, pero pocos pacientes presentan secuelas neurológicas permanentes tras su realización. La biopsia cerebral debería realizarse en la mayor parte de los pacientes con sospecha de PACNS en función de los hallazgos clínicos y de RM, pero adquiere especial importancia en aquellos en los que se detecte una lesión en forma de masa donde se plantee el diagnóstico diferencial con absceso o malignidad, y en aquellos casos con una lesión focal en la RM que sugiera origen inflamatorio o infeccioso y no se haya llegado al diagnóstico por métodos no invasivos. Ayuda en el diagnóstico diferencial, evitando los riesgos de iniciar tratamientos innecesarios en pacientes con diagnósticos alternativos⁽²⁴⁾.

5. Diagnóstico diferencial

Para el diagnóstico de PACNS es imprescindible descartar otras condiciones que pueden imitar el cuadro clínico y radiológico (Tabla 2).

Vasculopatías no inflamatorias	Vasculopatías infecciosas
- Aterosclerosis - Neurofibromatosis - Displasia fibromuscular - CADASIL, CARASIL, MELAS - Síndrome COL4A1, COL4A2 - Síndrome de Sneddon - Síndrome de Divry-van Bogaert - Enfermedad de moya-moya - Estados de hipercoagulabilidad	- Endocarditis bacteriana - Meningitis fúngica o tuberculosa - Infecciones bacterianas (borreliosis, sífilis) - Leucoencefalopatía multifocal progresiva - Infecciones virales: varicela, herpes simple, SARS CoV-2
Enfermedades desmielinizantes	Otras vasculitis
- Esclerosis múltiple - ADEM - NMOSD	Arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, panarteritis nodosa, enfermedad de Kawasaki, vasculitis asociadas a ANCA, vasculitis por depósito de inmunocomplejos, vasculitis en contexto de enfermedad sistémica autoinmune (neurosarcoidosis, neuroBehçet, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Sjögren)
Otras enfermedades inmunomediadas	Neoplasias
- Síndrome de Susac - Encefalitis autoinmunes - CLIPPERS	- Linfoma primario del SNC - Linfoma vascular - Carcinomatosis meníngea
Otros	
- Enfermedades metabólicas: enfermedad de Fabry - ABRA como forma de angiopatía amiloide cerebral	

Adaptada de Birnbaum y Hellmann, 2009; y Berlit y Kraemer, 2013
 ABRA: amyloid-beta related angiitis; ADEM: encefalomiелitis aguda diseminada; CADASIL: arteriopatía cerebral autonómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía; CARASIL: arteriopatía cerebral autonómica recesiva con infartos subcorticales y leucoencefalopatía; CLIPPERS: inflamación crónica linfocítica con realce perivascular pontino y respuesta a esteroides; MELAS: miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y episodios semejantes a apoplejías; NMOSD: enfermedad del espectro de la neuromielitis óptica; SNC: sistema nervioso central

Tabla 2. Resumen de las entidades que pueden simular vasculitis primaria del sistema nervioso central (PACNS).

	RCVS	PACNS
Epidemiología	Predominio sexo femenino Edad inicio: 20-40 años	Ligero predominio en varones Edad inicio: 40-60 años
Factor precipitante	Drogas vasoactivas, hipertensión arterial, posparto	No
Hallazgo clínico	Inicio brusco, curso monofásico Cefalea en trueno recurrente Alteraciones visuales	Cefalea crónica, insidiosa
Hallazgos en RM cerebral	Hemorragias (HSA, intraparenquimatosa) Isquemia territorios frontera Edema cerebral-PRES Lesiones combinadas	Infartos isquémicos Lesiones pseudotumorales
Líquido cefalorraquídeo	Normal o pleocitosis moderada	Pleocitosis y aumento de proteínas
Angiografía	Afectación simétrica Willis y ramas proximales Estrechamientos y dilataciones (<i>sausaging</i>) Reversibilidad tras nimodipino intraarterial Generalmente arteriografía con alteraciones	Afectación asimétrica Ramas distales Estrechamientos bruscos (<i>notching</i>) No reversibilidad La arteriografía puede ser normal
Tratamiento	No dar corticoides Eliminar desencadenantes Nimodipino	Corticoides ± inmunosupresores

HSA: hemorragia subaracnoidea; PRES: síndrome de encefalopatía posterior reversible; RM: resonancia magnética

Tabla 3. Diagnóstico diferencial entre vasculitis primaria del sistema nervioso central (PACNS) y síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (RCVS).

El *mimic* más frecuente es el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (RCVS). Este trastorno usualmente debuta como cefalea intensa, generalmente en trueno, recurrente, asociada o no a crisis epilépticas y focalidad neurológica. La angiografía muestra vasoconstricción cerebral que revierte en una media de 12 semanas de manera espontánea. Esta entidad es más frecuente en mujeres y, aunque puede ocurrir espontáneamente, la mayoría de los casos presenta un factor precipitante, entre los que destacan la hipertensión arterial, los fármacos vasoactivos y el posparto⁽²⁵⁾. La hemorragia lobar, la hemorragia subaracnoidea y el edema reversible son comunes entre los pacientes con RCVS, pero infrecuentes en la PACNS. Los hallazgos característicos de la angiografía en pacientes con RCVS incluyen la reversibilidad de la vasoconstricción cerebral tras nimodipino (Tabla 3).

	Hallazgos clínicos clave	Test diagnósticos	Hallazgos de pruebas complementarias
Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (RCVS)	Cefalea en trueno. Antecedentes relevantes: posparto, hipertensión arterial o asociado a administración de drogas vasoactivas, anfetaminas	Angio-RM, angio-TC o angiografía	LCR: no pleocitosis (< 5% presenta > 10 células/μL), nivel normal de proteínas. Angiografía cerebral suele mostrar normalización de vasoespasmo arterial tras infusión de vasodilatadores intraarteriales (nimodipino)
Aterosclerosis intracraneal	Edad avanzada, factores de riesgo cardiovascular	Análítica general con estudio de lípidos, HbA1c. Angio-TC, angio-RM	Afectación de vasos de gran tamaño con calcificaciones en angio-TC
Vasculopatía por radioterapia	Historia de radioterapia de cabeza	Angio-RM, angio-TC o angiografía	Aterosclerosis avanzada para la edad del paciente
Linfoma intravascular	Edad avanzada, presencia de síntomas sistémicos (fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna), rash	PL, LDH en sangre. Biopsia cerebral para diagnóstico definitivo	LCR: elevación de proteínas con recuento celular normal, biopsia cerebral con células linfoides malignas
Síndrome antifosfolípido	Historia de trombosis venosas profundas o arteriales, abortos previos	Test anticuerpos	Anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina, beta2 glicoproteína positivo
Amyloid-beta related angiitis (ABRA)	Posible afectación cognitiva	PL, angiografía cerebral, biopsia	LCR con elevación de proteínas, angiografía típicamente normal, biopsia con depósito de beta-amiloide en vasos
Vasculitis sistémicas	Afectación renal, abdominalgia, hemorragia pulmonar	VSG, PCR, ANA, ANCA, crioglobulinas, estudio serológico	Elevación de reactantes de fase aguda. Serología de hepatitis y crioglobulinas pueden ser +
Vasculitis secundaria a VVZ	Posible historia de rash cutáneo vesiculoso	PL	IgG+ para VVZ en LCR (más sensible que PCR* de VVZ). Serología positiva para VVZ
Sífilis meningovascular	Evidencia de sífilis terciaria incluyendo tabes dorsal o síntomas neuropsiquiátricos no explicados	Anticuerpos antitreponema, PL, RM	Datos de inflamación en LCR. Serología positiva para treponema y VDRL+. Serología en LCR es específica pero poco sensible
Infecciones fúngicas invasivas	Antecedente de inmunosupresión	RM, PL, cultivo de hongos	Cultivo de hongos positivo en sangre, LCR. Signos sistémicos de sepsis
Síndrome de Susac	Encefalopatía, oclusión arterias retinianas y pérdida auditiva	RM, angiofluoresceína retiniana, audiometría, PL	Lesiones hiperintensas en T2 típicamente afectando cuerpo calloso (snow ball lesions)

ANA: anticuerpos antinucleares; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; HbA1c: hemoglobina glicosilada; LCR: líquido cefalorraquídeo; LDH: lactato deshidrogenasa; PCR*: reacción en cadena de la polimerasa; PCR: proteína C reactiva; PL: punción lumbar; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; VDRL: venereal disease research laboratory; VSG: velocidad de sedimentación glomerular; VVZ: virus varicela zóster

Tabla 4. Diagnóstico diferencial de vasculopatías intracraneales,

El segundo grupo de trastornos que pueden imitar a la PACNS son las vasculitis secundarias del SNC. Se trata de un grupo amplio que abarca numerosos trastornos infecciosos, reumáticos y autoinflamatorios, junto con otros trastornos que pueden causar secundariamente vasculitis del SNC. Las causas infecciosas de vasculitis secundaria del SNC incluyen las bacterianas (tuberculosis, sífilis), víricas (virus de Epstein-Barr, VVZ) y fúngicas (*Candida*, *Aspergillus*). Las causas reumáticas y autoinflamatorias incluyen la enfermedad de Churg-Strauss, el lupus eritematoso sistémico (LES) y el síndrome de Behçet, entre otras. Otras vasculopatías que pueden simular radiológicamente vasculitis del SNC y que es importante descartar son la enfermedad de moya-moya, la displasia fibromuscular y la vasculopatía por radiación⁽⁸⁾ (Tabla 4). Se puede obtener información adicional en el apartado de lecturas obligatorias.

6. Manejo terapéutico y pronóstico

No existen estudios aleatorizados que comparen distintas alternativas terapéuticas, por lo que el tratamiento actual de la PACNS ha derivado de las estrategias utilizadas en otras vasculitis del SNC.

Hay múltiples propuestas terapéuticas y todas se centran en la inmunoterapia combinada, con una fase de inducción y un posterior mantenimiento. Las recomendaciones actuales defienden una inducción combinando metilprednisolona y ciclofosfamida. Una de las propuestas más defendidas es metilprednisolona 1 g al día durante 5 días seguido de corticoides orales a dosis de 1 mg/kg/día durante 4 semanas y posterior descenso lento, asociado a ciclofosfamida, a dosis de 15 mg/kg, cada 2 semanas, durante 3 administraciones, seguido de 3-6 bolos cada 3 semanas. Opciones como el micofenolato de mofetilo, la azatioprina y recientemente los anti-CD20 se proponen como alternativas para ir reduciendo las necesidades de corticoides⁽²⁶⁾.

Los principales efectos secundarios de estos fármacos son el riesgo aumentado de infección, malignidad (especialmente carcinoma de células transicionales de vejiga) e infertilidad. Además, es un fármaco teratogénico, por lo que está contraindicado ante una situación de deseo gestacional. La decisión del inicio de ciclofosfamida debe evaluarse en cada caso de forma particular en función de la gravedad de la presentación clínica. Debe monitorizarse la cifra de leucocitos, que deben mantenerse por encima de 3.500/ μ L, así como añadir terapias profilácticas para la prevención de la osteoporosis y de infecciones oportunistas (*Pneumocystis jirovecii*). La duración del tratamiento generalmente se establece entre 3 y 6 meses.

Se ha descrito una respuesta favorable (60%) a la terapia con glucocorticoides solos o en combinación con ciclofosfamida. Sin embargo, el análisis de recientes series sugiere que la PACNS es una enfermedad heterogénea y no todos los pacientes necesitarían el mismo tratamiento, sino un enfoque individualizado.

Los pacientes con angiografía negativa y biopsia positiva, caracterizados por la presencia de vasculitis de pequeño vaso y realce meníngeo en la RM, responden favorablemente a corticoides y tienen un buen pronóstico neurológico. Sin embargo, el extremo más grave del espectro clínico de la vasculitis del SNC está representado por pacientes con evidencia angiográfica de múltiples lesiones bilaterales de grandes vasos y evidencia de infartos cerebrales. Estos pacientes pueden tener un curso rápidamente progresivo y peor respuesta al tratamiento de inducción⁽²⁷⁾.

El **rituximab** es un fármaco anti-CD20 que ha sido usado de manera satisfactoria para tratar otras vasculitis sistémicas como la enfermedad de Wegener, Churg-Strauss con positividad ANCA y otros procesos inflamatorios del SNC, lo que sugiere un posible papel terapéutico también en la PACNS⁽²⁸⁾. Recientemente, se han descrito casos de PACNS con buena respuesta a rituximab, siendo capaz de inducir y mantener la remisión reduciendo el número de brotes, mostrándose como una posible alternativa efectiva a la ciclofosfamida en pacientes con PACNS refractaria o crónica y también como tratamiento de inducción tras corticoterapia⁽²⁹⁾.

Una vez que se alcanza la remisión, existen datos limitados acerca la duración y el régimen óptimo de tratamiento inmunosupresor de mantenimiento. El uso de corticoides en dosis bajas de mantenimiento se ha convertido en la base de tratamiento en la mayoría de las series reportadas de pacientes con PACNS, pero los esquemas de desescalada progresiva del fármaco y la duración de tratamiento difieren entre los diferentes estudios. En consecuencia, la necesidad y la indicación de inmunosupresores adicionales para inducir y mantener la remisión no están aún bien definidas, lo que da lugar a una amplia heterogeneidad en el manejo terapéutico.

Los resultados varían en función de las series, pero los pacientes que reciben terapia inmunosupresora de mantenimiento con corticoides y/o fármacos inmunosupresores logran remisión a largo plazo sin discapacidad significativa en el 75% de las ocasiones⁽³⁰⁾.

El uso de azatioprina (1-2 mg/kg día) ha sido ampliamente extendido, pero fármacos como micofenolato de mofetilo (1-2 g al día), especialmente en niños, o metotrexato constituyen otras alternativas terapéuticas eficaces. Sin embargo, la evidencia para apoyar el uso de estos fármacos es aún limitada y sobre todo tendrían su hueco en pacientes en los que debemos restringir el uso de corticoides.

En general, un curso de tratamiento de entre 12 y 18 meses suele ser adecuado para controlar la enfermedad en la mayoría de los pacientes. La respuesta al tratamiento debe monitorizarse periódicamente mediante los hallazgos clínicos y en pruebas de neuroimagen. Respecto al control radiológico de la enfermedad, se puede plantear la realización de RM seriadas a las 4-6 semanas de iniciar el tratamiento y cada 3-4 meses durante el primer año o en caso de aparición de síntomas neurológicos, si bien no existen recomendaciones claramente definidas.

Respecto al pronóstico, mientras que antiguas series de casos de pacientes con PACNS sugerían un pronóstico pobre con evolución fatal en la mayoría de los casos, recientes estudios muestran un curso más favorable. Schuster *et al.* reportaron tasas de remisión del 68% con pronóstico favorable evidente en el 80% de los pacientes tras 2 años de seguimiento. La



presencia de afectación de gran vaso e infartos en neuroimagen al diagnóstico se asocia con menor probabilidad de responder al tratamiento y mayor discapacidad a largo plazo. La discapacidad de los pacientes está condicionada por la recuperación del ataque inicial y la aparición de sucesivos brotes, los cuales pueden aparecer entre el 30 y el 50% de los pacientes tras el debut de la enfermedad⁽³¹⁾.

Conclusiones

- El término vasculitis del SNC hace referencia a un grupo heterogéneo de enfermedades en las que se produce inflamación y destrucción de los vasos sanguíneos del cerebro, la médula espinal y las meninges. La PACNS es una enfermedad autoinmune, poco frecuente, que suele presentarse en la quinta década de la vida.
- La afectación vascular generalmente se limita a arterias de pequeño y mediano tamaño del SNC, con evidencia histológica de inflamación granulomatosa de la pared del vaso, vasculitis necrotizante o linfocítica.
- La presentación clínica más frecuente es en forma de cefalea y alteración cognitiva, aunque no existen manifestaciones clínicas específicas de la enfermedad.
- El diagnóstico se basa en la anamnesis, la exploración física y la realización de pruebas complementarias para excluir diagnósticos alternativos. El análisis del LCR suele mostrar pleocitosis y/o elevación de proteínas, y la RM cerebral detecta alteraciones en el 90% de las ocasiones. Por su parte, la angiografía cerebral tiene una baja sensibilidad, por lo que una angiografía normal no sirve para descartar el diagnóstico de PACNS.
- La biopsia cerebral constituye la técnica *gold standard* para el diagnóstico, ya que es capaz de detectar las alteraciones patológicas que caracterizan la enfermedad. Sin embargo, una biopsia negativa no excluye el diagnóstico de PACNS, ya que se puede producir afectación vascular parcheada.
- En la actualidad, no existen ensayos clínicos aleatorizados acerca del manejo terapéutico de la enfermedad. El tratamiento actual se basa en el uso inmunoterapia combinada, con una fase de inducción (corticoides asociados generalmente a ciclofosfamida) y tratamiento inmunosupresor de mantenimiento una vez alcanzada la inducción de la remisión.

Referencias bibliográficas

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1-11. [\[Pubmed\]](#)
2. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, Christianson TJ, Weigand SD, Miller DV, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol.* 2007 Nov;62(5):442-51. [\[Pubmed\]](#)
3. Salvarani C, Brown RD Jr, Hunder GG. Adult primary central nervous system vasculitis. *Lancet.* 2012 Aug 25;380(9843):767-77. [\[Pubmed\]](#)
4. 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 Jan;33(1):35-43. [\[Pubmed\]](#)
5. Giannini C, Salvarani C, Hunder G, Brown RD. Primary central nervous system vasculitis: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol.* 2012 Jun;123(6):759-72. [\[Pubmed\]](#)
6. Salvarani C, Brown RD Jr, Christianson T, Miller DV, Giannini C, Huston J 3rd, Hunder GG. An update of the Mayo Clinic cohort of patients with adult primary central nervous system vasculitis: description of 163 patients. *Medicine (Baltimore).* 2015 May;94(21):e738. [\[Pubmed\]](#)
7. De Boysson H, Zuber M, Naggara O, Neau JP, Gray F, Bousser MG, et al.; French Vasculitis Study Group and the French NeuroVascular Society. Primary angiitis of the central nervous system: description of the first fifty-two adults enrolled in the French cohort of patients with primary vasculitis of the central nervous system. *Arthritis Rheumatol.* 2014 May;66(5):1315-26. [\[Pubmed\]](#)
8. Bhattacharyya S, Berkowitz AL. Primary angiitis of the central nervous system: avoiding misdiagnosis and missed diagnosis of a rare disease. *Pract Neurol.* 2016 Jun;16(3):195-200. [\[Pubmed\]](#)
9. Jankovic J, Mazziota JC, Pomeroy S, Newman NJ. Bradley and Daroff's Neurology in clinical practice. Eight edition. Elsevier; 2021.
10. Hajj-Ali RA, Calabrese LH. Primary angiitis of the central nervous system. *Autoimmun Rev.* 2013 Feb;12(4):463-6. [\[Pubmed\]](#)
11. Joseph FG, Solding NJ. Cerebral vasculitis: a practical approach. *Pract Neurol.* 2002;(2):80-93. Disponible en: [\[Enlace\]](#)
12. Birnbaum J, Hellmann DB. Primary angiitis of the central nervous system. *Arch Neurol.* 2009 Jun;66(6):704-9. [\[Pubmed\]](#)
13. Kadkhodayan Y, Alreshaid A, Moran CJ, Cross DT 3rd, Powers WJ, Derdeyn CP. Primary angiitis of the central nervous system at conventional angiography. *Radiology.* 2004 Dec;233(3):878-82. [\[Pubmed\]](#)
14. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, Christianson TJ, Huston J 3rd, Meschia JF, et al. Primary central nervous system vasculitis: comparison of patients with and without cerebral amyloid angiopathy. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Nov;47(11):1671-7. [\[Pubmed\]](#)
15. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, Christianson TJ, Huston J 3rd, Meschia JF, et al. Primary central nervous system vasculitis: comparison of patients with and without cerebral amyloid angiopathy. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Nov;47(11):1671-7. [\[Pubmed\]](#)

16. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, Christianson TJ, Huston J 3rd, Meschia JF, et al. Rapidly progressive primary central nervous system vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Feb;50(2):349-58. [\[Pubmed\]](#)
17. Suthiphosuwan S, Bharatha A, Hsu CC, Lin AW, Maloney JA, Munoz DG, et al. Tumefactive Primary Central Nervous System Vasculitis: Imaging Findings of a Rare and Underrecognized Neuroinflammatory Disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020 Nov;41(11):2075-81. [\[Pubmed\]](#)
18. 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 Jan;67(1):20-39. [\[Pubmed\]](#)
19. Birnbaum J, Hellmann DB. Primary angiitis of the central nervous system. *Arch Neurol*. 2009 Jun;66(6):704-9. [\[Pubmed\]](#)
20. Kraemer M, Berlit P. Primary central nervous system vasculitis - An update on diagnosis, differential diagnosis and treatment. *J Neurol Sci*. 2021 May 15;424:117422. [\[Pubmed\]](#)
21. Beuker C, Schmidt A, Strunk D, Sporns PB, Wiendl H, Meuth SG, Minnerup J. Primary angiitis of the central nervous system: diagnosis and treatment. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018 Jul 9;11:1756286418785071. [\[Pubmed\]](#)
22. Boulouis G, de Boysson H, Zuber M, Guillemin L, Meary E, Costalat V, et al.; French Vasculitis Group. Primary Angiitis of the Central Nervous System: Magnetic Resonance Imaging Spectrum of Parenchymal, Meningeal, and Vascular Lesions at Baseline. *Stroke*. 2017 May;48(5):1248-55. [\[Pubmed\]](#)
23. Kadkhodayan Y, Alreshaid A, Moran CJ, Cross DT 3rd, Powers WJ, Derdeyn CP. Primary angiitis of the central nervous system at conventional angiography. *Radiology*. 2004 Dec;233(3):878-82. [\[Pubmed\]](#)
24. 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 Jan;33(1):35-43. [\[Pubmed\]](#)
25. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol*. 2012 Oct;11(10):906-17. [\[Pubmed\]](#)
26. Cho TA, Jones A. CNS vasculopathies: Challenging mimickers of primary angiitis of the central nervous system. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020 Aug;34(4):101569. [\[Pubmed\]](#)
27. Salvarani C, Pipitone N, Hunder GG. Management of primary and secondary central nervous system vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016 Jan;28(1):21-8. [\[Pubmed\]](#)
28. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al.; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010 Jul 15;363(3):221-32. [\[Pubmed\]](#)
29. Salvarani C, Brown RD Jr, Muratore F, Christianson TJH, Galli E, Pipitone N, et al. Rituximab therapy for primary central nervous system vasculitis: A 6 patient experience and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2019 Apr;18(4):399-405. [\[Pubmed\]](#)
30. De Boysson H, Arquizán C, Touzé E, Zuber M, Boulouis G, Naggara O, et al. Treatment and Long-Term Outcomes of Primary Central Nervous System Vasculitis. *Stroke*. 2018 Aug;49(8):1946-52. [\[Pubmed\]](#)
31. Schuster S, Ozga AK, Stellmann JP, Deb-Chatterji M, Häußler V, Matschke J, et al. Relapse rates and long-term outcome in primary angiitis of the central nervous system. *J Neurol*. 2019 Jun;266(6):1481-9. [\[Pubmed\]](#)

Caso clínico

Antecedentes personales

Se trata de una mujer de 62 años, con antecedentes de dislipemia y cáncer de mama tratado con mastectomía radical y linfadenectomía, estable desde el punto de vista oncológico. La paciente era independiente para las actividades básicas de la vida diaria y se encontraba en tratamiento domiciliario con paroxetina 20 mg/24 h, omeprazol 20 mg/24 h, atorvastatina 20 mg/24 h y productos de parafarmacia con carbonato de magnesio.

Como antecedentes familiares de interés destacaban: antecedentes de ictus isquémico en su padre y madre e hija de la paciente afectas de migraña.

Enfermedad actual

La paciente acude por episodios cefalea recurrente occipitofrontal bilateral, de cualidad pulsátil, intensidad 10/10 en la escala visual analógica (EVA) desde el inicio. Asociaba vómitos, sonofobia y fotofobia, y respuesta parcial con analgesia habitual. Además, episodio autolimitado de confusión. A la anamnesis negaba cambios farmacológicos recientes, fiebre ni sintomatología sistémica.

Exploración física

- Constantes: tensión arterial de 160/82 mmHg, frecuencia cardíaca (FC) de 60 latidos/minuto y afebril.
- Exploración neurológica: vigil, lenguaje fluente, sin afasia ni disartria. Orientada en las 3 esferas, atenta y colaboradora. Pupilas isocóricas y normorreactivas. Hemianopsia homónima izquierda por confrontación; el resto de los pares craneales sin alteraciones. Balance motor y sensibilidad táctil normales.
- Exploración general sistémica: sin alteraciones.

Exploraciones complementarias

- **Analítica urgente básica y coagulación:** sin alteraciones. Tóxicos en orina negativo.
- **Tomografía computarizada (TC) cerebral urgente:** muestra un hematoma intraparenquimatoso occipital derecho (25 × 18 × 16 mm). Presencia de sangre en surcos corticales de ambos hemisferios cerebrales, especialmente parieto-occipitales derechos, en relación con hemorragia subaracnoidea (**Figura 1**). Estudio de angio-TC de troncos supraaórticos y polígono de Willis sin alteraciones.
- **Pruebas realizadas durante el ingreso:**
 - **Analítica general:** con perfil hepatorenal y marcadores tumorales negativos.
 - Ácido vanilmandélico, 5-hidroxiindolacético, adrenalina, noradrenalina y dopamina en orina normales.
 - **Estudio de autoinmunidad:** ANA+ 1/160 patrón moteado y anticuerpos anti-Ro positivo. ANCA, factor reumatoide, inmunoglobulinas, crioglobulinas y complemento en rango.
 - Test de Schimer negativo.
 - **Ecografía Doppler de troncos supraaórticos y transcraneal:** presencia de aceleración de flujo en ambas arterias cerebrales medias compatible con presencia de vasoespasma moderado-severo.

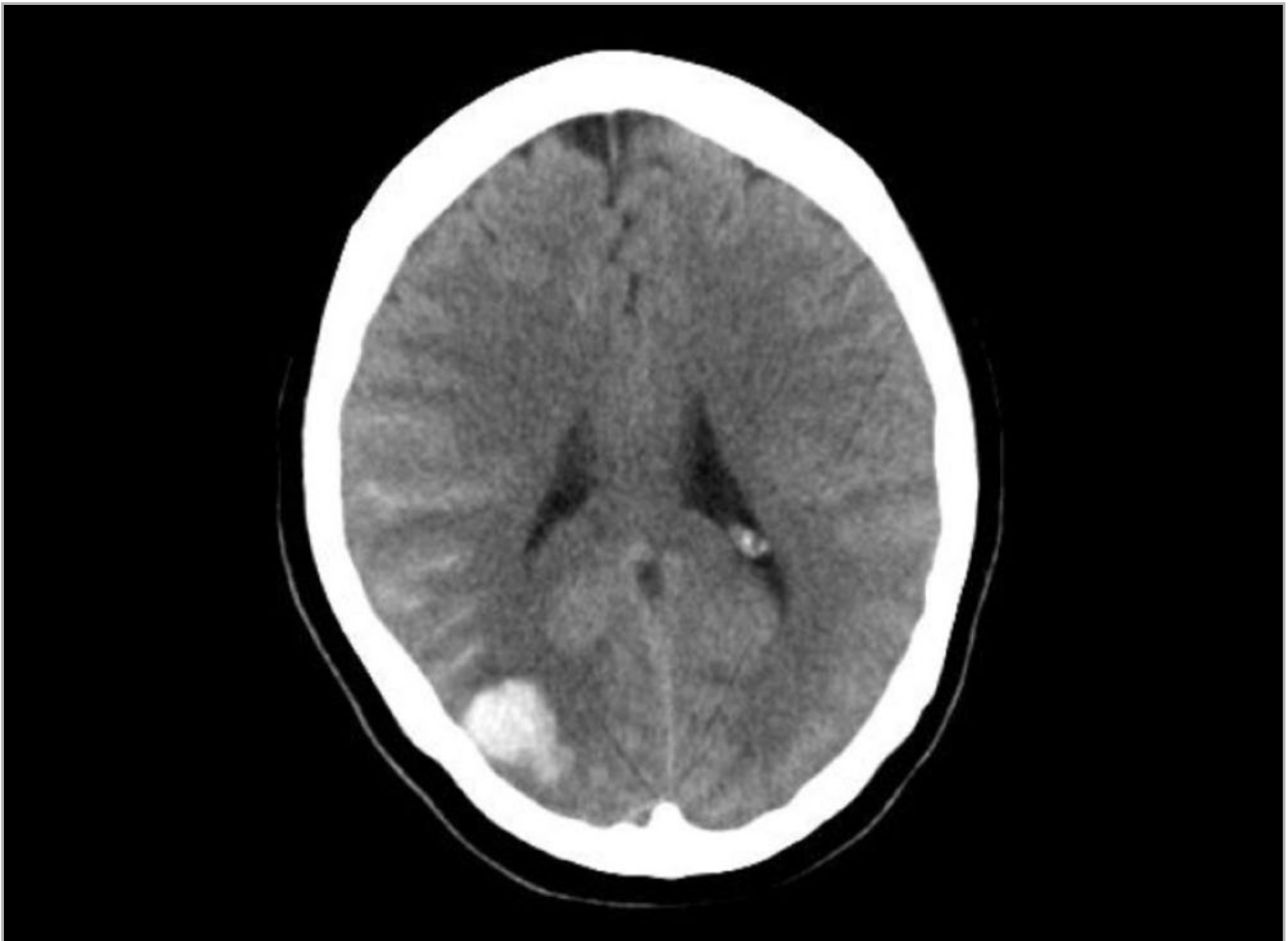


Figura 1. Tomografía computarizada (TC) cerebral al ingreso donde se observa foco de hemorragia subaracnoidea (HSA) y hematoma parieto-occipital derecho.

- **Primera arteriografía cerebral (Figura 2):** se observan múltiples estenosis segmentarias cortas en ramas M3-M4, A4, P3-P4 difusas y bilaterales. Durante el procedimiento se aprecia hiperreactividad con vasoespasmo de las arterias carótidas internas que se resuelve tras la introducción de nimodipino intraarterial. No se aprecian aneurismas, malformaciones vasculares ni fístulas arteriovenosas.
- **Segunda arteriografía cerebral diagnóstico-terapéutica (Figura 2):** se comprueba vasoespasmo difuso moderado-severo, por lo cual se administran 4 mg de nimodipino en cada arteria carótida interna y 3 mg en la arteria vertebral izquierda, apreciándose mejoría del vasoespasmo.

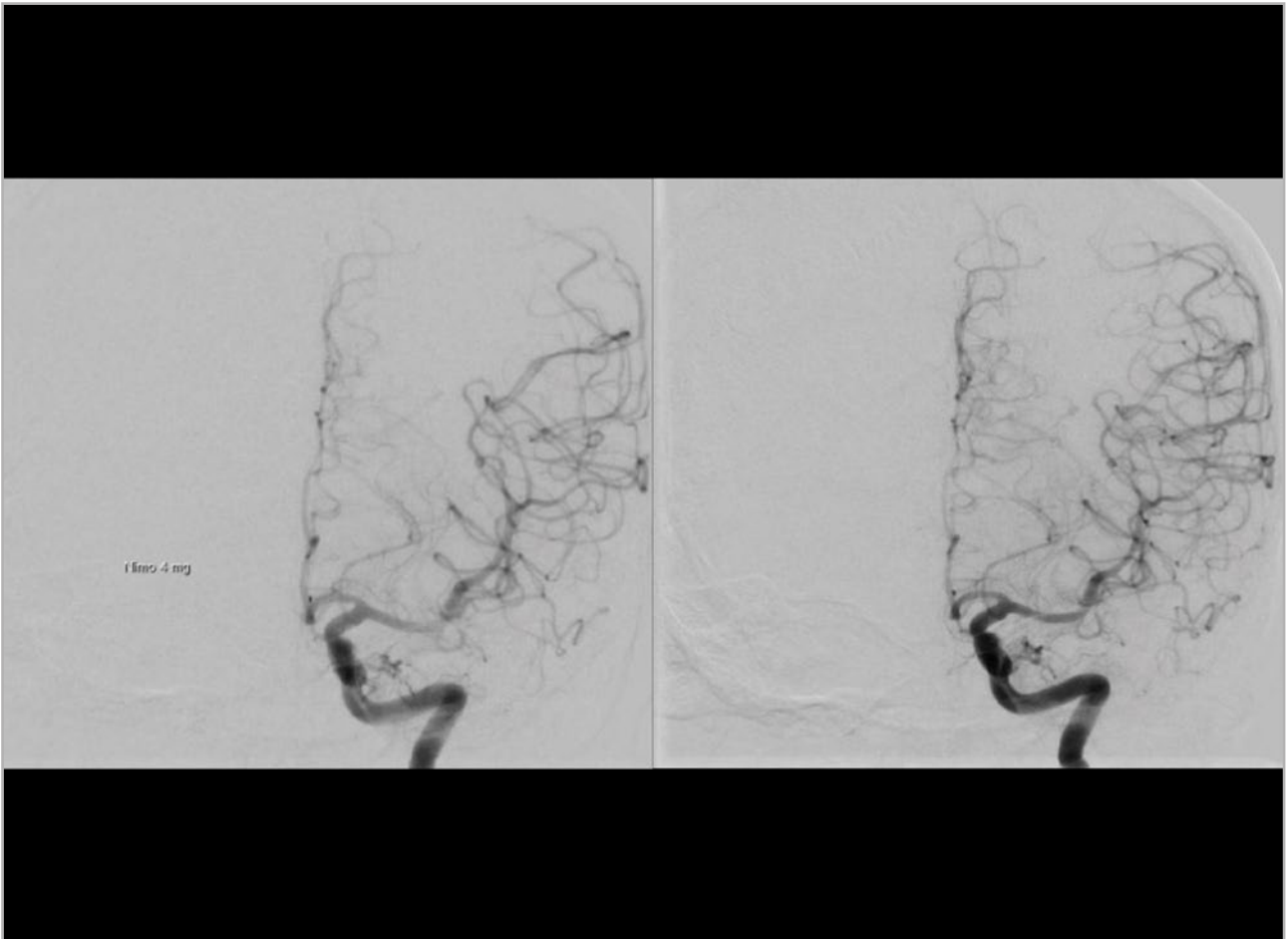


Figura 2. Arteriografías.

- **Resonancia magnética (RM) cerebral:** hematoma intraparenquimatoso parietooccipital derecho de aspecto subagudo. Se acompaña de isquemia perilesional y edema que ejerce discreto efecto masa sobre el asta ventricular occipital ipsilateral. Lesión parasagital parietal derecha con restricción en la difusión sugestiva de infarto agudo (**Figura 3**).
- **Ecocardiograma:** hipertrofia septal ligera, sin otras alteraciones.

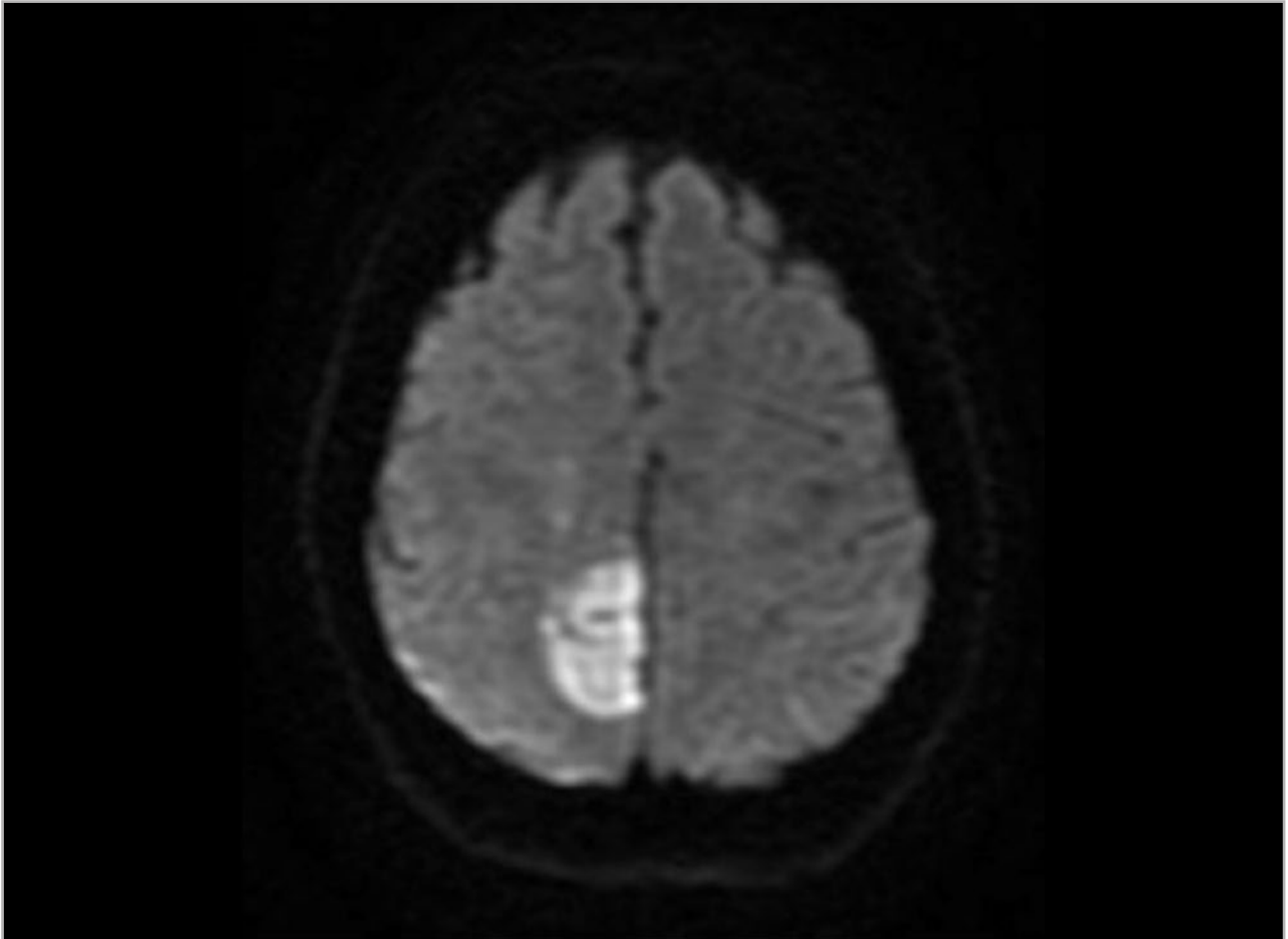


Figura 3. Resonancia magnética (RM) cerebral que muestra lesión isquémica aguda parasagital derecha.

Juicio clínico

- Síndrome de vasoconstricción arterial cerebral reversible.
- Hematoma parieto-occipital derecho.
- Hemorragia subaracnoidea bilateral.
- Infarto cerebral isquémico en territorio de la arteria cerebral anterior derecha.

Tratamiento

Nimodipino oral e intraarterial.

Comentario

Ante una paciente con cuadro de cefalea en trueno recurrente y hemianopsia homónima derecha, con hallazgo de hematoma occipital agudo derecho, se decide su ingreso urgente en neurología (Unidad de Ictus) para vigilancia clínica y completar el estudio. Se practica ecografía Doppler que mostró datos de aceleración de flujo en ambas arterias cerebrales medias sugestivo de vasoespasma. Instauramos tratamiento con nimodipino oral ante la sospecha de síndrome de vasoconstricción cerebral. Durante el ingreso, realizamos arteriografía diagnóstica que mostró múltiples estenosis cortas y datos de vasoespasma en ambas arterias carótidas internas, reversibles tras la infusión de nimodipino intraarterial.

Al sexto día de hospitalización la paciente sufre un episodio brusco de disminución del nivel de conciencia y dificultad para movilizar la extremidad inferior izquierda. Se realizó una TC cerebral urgente que mostró lesión aguda en el territorio de la arteria cerebral anterior derecha. Ante el empeoramiento clínico, se decide realizar una segunda arteriografía donde se evidencia vasoespasma difuso moderado severo, administrándose nimodipino local, con mejoría del mismo. Tras ello, la paciente permanece varios días en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para vigilancia clínica, con nimodipino oral. Se completó el estudio etiológico con positividad aislada para ANA y anticuerpos anti-Ro, sin cumplir criterios de ninguna enfermedad reumatológica asociada. El resto de las pruebas complementarias de despistaje de enfermedad sistémica no mostraban alteraciones.

Se orientó el caso como síndrome de vasoconstricción cerebral reversible con buena evolución clínica, manteniendo nimodipino 30 mg cada 8 horas. Al alta, la paciente presentaba claudicación leve de la extremidad inferior izquierda como única secuela y la ecografía Doppler de control mostró mejoría de las alteraciones de flujo cerebrales con datos velocimétricos de vasoespasma leve. Se realizó angio-RM durante el seguimiento ambulatorio que no mostró alteraciones vasculares.

Conclusiones

- Ante un paciente con cefalea en trueno recurrente, es imprescindible descartar causas potencialmente graves, como la presencia de hemorragia subaracnoidea o síndrome de vasoconstricción cerebral reversible.
- El síndrome de vasoconstricción cerebral es un síndrome clínico radiológico que se caracteriza clínicamente por la presencia de cefalea en trueno severa, que puede acompañarse de focalidad neurológica o crisis comiciales, asociado a constricción segmentaria de las arterias cerebrales que se resuelve en 3 meses.
- Afecta comúnmente a mujeres de edad media y, aunque puede ocurrir de manera espontánea, en la mitad de los casos suele existir un factor desencadenante identificable (drogas vasoactivas, factores hormonales o estado periparto, tumores productores de sustancias vasoconstrictoras, etc.).
- El diagnóstico se basa en una historia clínica y una exploración física detalladas, la identificación de factores precipitantes y la realización de pruebas complementarias para excluir otros mimics como la vasculitis del sistema nervioso central (SNC) o la hemorragia subaracnoidea. Se recomienda la realización de TC cerebral urgente como prueba inicial, aunque esta es normal hasta en el 50% de las ocasiones. La RM puede mostrar lesiones isquémicas cerebrales, típicamente en territorios frontera, hemorragias intraparenquimatosas o subaracnoideas, o edema vasogénico aislado, así como zonas de estrechamiento arterial.
- La arteriografía es clave para el diagnóstico, encontrándose afectación vascular con datos de estenosis y dilataciones vasculares (sausaging) y vasoconstricción simétrica, severa, reversible tras la infusión de nimodipino. Las alteraciones angiográficas se resuelven en un plazo de 12 semanas desde el inicio clínico.
- El tratamiento se basa en eliminar los factores desencadenantes del cuadro, tratamiento sintomático y adecuado control tensional, así como evitar el uso de corticoides. Los bloqueantes del calcio como el nimodipino también han mostrado utilidad, en especial para mejorar el control sintomático. El curso clínico suele ser monofásico y autolimitado, mostrando evolución favorable el 78% de los pacientes.



Bibliografía

1. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. Lancet Neurol. 2012 Oct;11(10):906-17. [\[Pubmed\]](#)
2. Miller TR, Shivashankar R, Mossa-Basha M, Gandhi D. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome, Part 2: Diagnostic Work-Up, Imaging Evaluation, and Differential Diagnosis. AJNR Am J Neuroradiol. 2015 Sep;36(9):1580-8. [\[Pubmed\]](#)