



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

*ANÁLISIS DE UNA COHORTE DE PACIENTES
DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RÍO HORTEGA*

TRABAJO DE FIN DE GRADO

AUTOR: GUILLERMO GARCÍA POSADAS

DIRIGIDO POR: JULIA BARBADO AJO

*Dpto. Medicina, Dermatología y Toxicología
Servicio Medicina Interna HURH*



HOSPITAL UNIVERSITARIO
RÍO HORTEGA

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
2.1. Justificación	2
2.2. Marco teórico	2
2.2.1. Lupus eritematoso sistémico	2
2.2.2. Síndrome de Sjögren primario	4
2.2.3. Sarcoidosis	5
2.2.4. Síndrome antifosfolípido	6
2.2.5. Esclerosis sistémica	7
2.2.6. Vasculitis sistémicas	8
2.2.6.1. Síndrome de Behçet	8
2.2.6.2. Vasculitis ANCA+	9
2.2.6.3. Vasculitis primaria del sistema nervioso central	10
2.2.6.4. Otras vasculitis	11
2.3. Objetivos	11
3. MATERIAL Y MÉTODOS	12
4. RESULTADOS	13
4.1. Descripción general de la muestra	13
4.2. Descripción por diagnóstico	15
4.3. Descripción de la neuroimagen	16
5. DISCUSIÓN	17
6. CONCLUSIONES	20
7. BIBLIOGRAFÍA	21
8. ANEXOS	
8.1. Anexo I: Iconografía	25
8.2. Anexo II: Tabla general de resultados	29
8.3. Anexo III: Tablas de neuroimagen	30

1. RESUMEN

Introducción: Las enfermedades autoinmunes sistémicas se caracterizan por una presentación variada y polimorfa, afectando frecuentemente a distintos órganos y sistemas. Dentro de estas localizaciones se encuentra el sistema nervioso (SN), tanto central (SNC) como periférico (SNP), cuya afectación puede dar lugar a multitud de síndromes neurológicos superponibles a los que pueden aparecer en enfermedades con una etiología diferente. El presente trabajo busca describir la afectación neurológica de estas enfermedades tanto a nivel clínico como de imagen por resonancia magnética (RM), así como analizar su presencia en una cohorte de pacientes con enfermedades autoinmunes del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid (HURH).

Material y métodos: Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo seleccionando un total de 225 pacientes a partir de una base de datos de la unidad de enfermedades autoinmunes. Las variables que se estudiaron fueron: edad, sexo, enfermedad autoinmune diagnosticada, afectación del SN (global/SNC/SNP), manifestación neurológica y alteración en la neuroimagen con RM.

Resultados: Se encontró afectación del sistema nervioso en 60 sujetos de la muestra estudiada, lo que se corresponde con un 26,7%. Dentro de estos, el 70% presentaba afectación del SNC, un 21,7% del SNP y el 8,3% restante a nivel de ambas localizaciones. La alteración en la neuroimagen se encontró en 27 pacientes (12%).

Discusión: Los resultados encontrados muestran distintos grados de coincidencia con lo publicado en la literatura sobre la prevalencia de afectación del SN y la frecuencia de las manifestaciones clínico-radiológicas por enfermedad. Dicha variabilidad puede ser inherente a la distribución de las enfermedades en la cohorte estudiada.

Conclusiones: Conocer la afectación neurológica de los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas del HURH puede servir para aumentar el grado de conocimiento sobre estas manifestaciones. De esta forma, se puede lograr una mejoría en la asistencia clínica de estos enfermos por parte de profesionales que no están familiarizados con estas patologías.

Palabras clave: autoinmunidad, enfermedades autoinmunes, sistema nervioso, manifestaciones neurológicas, neuroimagen, resonancia magnética.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades autoinmunes sistémicas a través de sus mecanismos patogénicos que involucran al sistema inmune pueden generar manifestaciones en prácticamente la totalidad del organismo. Globalmente consideradas, la afectación del SN es frecuente y puede dar origen a multitud de síndromes neurológicos comunes a muchas otras patologías. En ocasiones, esta participación del SN refleja un aumento de la actividad de base de estas enfermedades y requiere la instauración de terapia inmunosupresora. Por el contrario, la afectación del SN en el curso de estas patologías puede deberse a otros trastornos intercurrentes que contraindicarían formalmente la inmunosupresión¹. Con esta premisa puede deducirse que los límites entre la neurología y la reumatología a menudo están mal definidos y que para una correcta interpretación clínica se requiere del conocimiento exhaustivo de las manifestaciones neurológicas de cada una de estas enfermedades.

2.2. MARCO TEÓRICO

2.2.1. Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica, de causa desconocida, caracterizada por la producción de autoanticuerpos dirigidos contra los ácidos nucleicos y sus proteínas de unión que refleja una pérdida global de la tolerancia inmunológica. Los principales órganos afectados son las articulaciones, la piel, el riñón y las serosas, aunque muchos otros pueden verse implicados, en especial, el sistema nervioso.

La afectación del sistema nervioso en el LES puede implicar tanto al SNC como al SNP. El sustrato patogénico se explica por varios mecanismos: vasculopatía, daño por autoanticuerpos, presencia de diversas moléculas (citoquinas, quimiocinas, neuropéptidos...etc), estrés oxidativo o interferencia en la neurotransmisión. También pueden verse implicados factores secundarios como infecciones secundarias al tratamiento, complicaciones metabólicas, HTA, efectos tóxicos de las terapias...etc.²

La frecuencia de aparición de manifestaciones neurológicas oscila del 10-80% según las series², pero únicamente del 13-38% de estos eventos son atribuibles al LES³. El artículo publicado en 1999 por el *American College of Rheumatology* donde se fijaron las definiciones y nomenclatura de los 19 síndromes neuropsiquiátricos asociados al LES⁴ ha servido como punto de partida para numerosos estudios que han analizado la clínica neurológica en el LES. Sin embargo, en los últimos años algunos de estos estudios abogan por la necesidad de actualizar estos criterios clásicos, introduciendo nuevas manifestaciones que se han descrito recientemente y eliminando otras que no han demostrado una frecuencia mayor de aparición en los enfermos con LES con respecto a los grupos de control estudiados¹.

Dentro de las manifestaciones del SNC que pueden aparecer en el LES destaca por su frecuencia la disfunción cognitiva (20-80%) con alteraciones de la memoria, el pensamiento abstracto, el juicio...etc. Los accidentes cerebrovasculares se han descrito hasta en el 19% de los pacientes, siendo más del 95% de ellos de origen isquémico (45% aterotrombóticos, 40% lacunares y 10% cardioembólicos) y <5% hemorrágicos. Las crisis convulsivas aparecen entre 10-20% de los enfermos en cualquiera de sus formas, siendo las más frecuentes las crisis parciales complejas. Las cefaleas son también una manifestación común (57%), fundamentalmente en forma de migraña y cefalea tensional. Dentro de la esfera psiquiátrica se han descrito numerosas manifestaciones asociadas al LES destacando por su frecuencia la depresión y la ansiedad, aunque también pueden aparecer psicosis, manía o cambios de personalidad. Finalmente, de forma más rara (<5%) se han descrito toda clase de trastornos del movimiento (corea, ataxia, coreoatetosis, distonía, parkinsonismo o hemibalismo), mielitis transversa (de sustancia gris o blanca), neuromielitis óptica, meningitis aséptica y síndrome de encefalopatía posterior reversible.

Es posible observar anomalías en la neuroimagen con RM en el 19-70%⁵ de los pacientes con LES, pudiendo aparecer en presencia o no de manifestaciones neurológicas. Sin embargo, hasta el 40% de los que tienen clínica neurológica no presentan afectación en la neuroimagen. La atrofia cerebral generalizada y regional (hipocampo) en secuencias T1 son hallazgos comunes en el LES. También se encuentran frecuentemente lesiones hiperintensas en secuencias T2 a nivel de la sustancia blanca, ganglios de la base, cerebelo y tronco del encéfalo que no muestran alteración en T1.

La afectación del SNP se da únicamente en el 10-15% de los pacientes con LES. Las formas más frecuentes son neuropatías periféricas del tipo polineuropatía, mononeuritis múltiple y neuropatía de fibra pequeña, aunque también se han descrito otras con una frecuencia mucho menor como polirradiculoneuropatías, neuropatías autonómicas y craneales (sobre todo neuritis óptica y afectación del VIII par).

2.2.2. SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

El síndrome de Sjögren (SS) primario es una enfermedad inflamatoria de tipo autoinmune que se caracteriza por un infiltrado linfocítico mononuclear de las glándulas exocrinas, especialmente de las glándulas salivares y lacrimales, en el contexto de una positividad de anticuerpos antinucleares, fundamentalmente anti-Ro/SSA y anti-La/SSB en ausencia de otra patología autoinmune.

Las manifestaciones que acontecen en el SS se clasifican en: glandulares (ojo seco y xerostomía) y extraglandulares cuando provienen de la afectación de otros órganos y sistemas, entre los que se encuentra el sistema nervioso. Las manifestaciones neurológicas asociadas al SS pueden involucrar tanto al SNP como al SNC, describiéndose una prevalencia que oscila entre 8-49% y que la mayoría de los estudios fijan en un 20%⁶.

La afectación del SNC en el SS aparece fundamentalmente en forma de cefalea, pérdida de memoria, disfunción cognitiva y trastornos del estado de ánimo como depresión, ansiedad y alteración del sueño. Otras manifestaciones menos frecuentes que se han descrito son: lesiones centrales focales EM-like, encefalitis, meningitis aséptica, neuromielitis óptica y corea. El principal mecanismo patogénico implicado es la vasculopatía de mediano vaso inmunomediada, siendo excepcional la vasculitis de pequeño vaso.

Los estudios con RM muestran pequeñas lesiones punteadas hiperintensas en T2 a nivel de la sustancia blanca en la mayoría de casos con compromiso focal del SNC, siendo poco probable la detección de hallazgos cuando existe una afectación difusa.

A nivel del SNP, los pacientes con SS pueden presentar una gran variedad de neuropatías periféricas con una base patogénica diferenciada: desde una infiltración linfocítica perineuronal hasta el infarto del nervio por vasculitis. Se clasifican en tres

grupos: (a) neuropatías sensitivas como la neuropatía sensitiva dolorosa (forma más frecuente del SS), la ganglionitis pura de la raíz dorsal y la ganglionitis mixta de la raíz dorsal. (b) neuropatías sensitivomotoras como la polineuropatía (segunda en frecuencia) y la mononeuritis múltiple. (c) neuropatías craneales entre las que se encuentra la neuropatía del V, VII y VIII par. Otras neuropatías de este grupo son la radiculoneuropatía y las neuropatías autonómicas.

2.2.3. SARCOIDOSIS

La sarcoidosis es una enfermedad inflamatoria sistémica de causa desconocida que se caracteriza por la presencia de una infiltración granulomatosa no caseificante. La principal diana de la enfermedad son los pulmones, pero hasta en > 30% de los casos presenta afectación extrapulmonar. La afectación del SN en la sarcoidosis recibe el nombre de neurosarcoidosis y se ha documentado entre un 3-10% de los pacientes⁷. No obstante, este porcentaje parece estar infraestimado, ya que estudios postmortem han encontrado una frecuencia de afectación hasta tres veces mayor.

Las neuropatías craneales son la forma de afectación más frecuente tanto del SNP como globalmente del SN en la sarcoidosis, habiéndose descrito a nivel de todos los pares craneales. De todos ellos, los más frecuentemente afectados son el II, VII y VIII par. La neuropatogenia reside en la inflamación del epineuro y perineuro, así como en la compresión extrínseca secundaria a la inflamación granulomatosa meníngea. Otras neuropatías periféricas como neuropatías de fibra larga (mononeuropatía, polirradiculopatía, S. Guillain-Barré y polineuropatía motora, sensitiva y sensitivomotora) y neuropatías de pequeña fibra se pueden encontrar entre un 2-6% de los casos.

A nivel del SNC, la infiltración granulomatosa puede localizarse en cualquier punto dando lugar a multitud de síntomas neurológicos. La meningitis aséptica se presenta en un 10-20% de los pacientes. A nivel del parénquima cerebral la neurosarcoidosis aparece en forma de encefalopatía, hidrocefalia, vasculopatía o masa intracraneal. Cuando afecta a la hipófisis y el hipotálamo puede dar lugar a diabetes insípida, hiperprolactinemia, patología tiroidea, alteraciones en la hormona del crecimiento o el cortisol y alteraciones en los centros de la saciedad, temperatura o del sueño-vigilia. Otras manifestaciones clínicas de la afectación parenquimatosa son la cefalea subaguda o crónica y las alteraciones cognitivo-conductuales. La afectación medular aparece hasta en el 20% de los pacientes, siendo más frecuente en sus

segmentos cervicales y torácicos. Clínicamente pueden observarse parestesias, debilidad muscular por debajo del nivel de la lesión y con menor frecuencia dorsalgias, radiculalgias, alteraciones propioceptivas, disfunción de esfínteres y síndrome de cola de caballo.

En los estudios de neuroimagen con RM se pueden observar hasta el 50% de las afectaciones del parénquima cerebral. El hallazgo más común son lesiones hiperintensas en secuencias T2 a nivel periventricular y de la sustancia blanca EM-like. Los pequeños granulomas solo se ven en secuencias con contraste, mientras que las masas se muestran isointensas en T1 con prolongación en T2. La afectación del hipotálamo y la hipófisis se observa como un engrosamiento inespecífico con realce tras la administración de contraste, prolongación en T2 con/sin imagen de cola dural. Los ictus isquémicos a menudo se muestran como lesiones puntiformes, mientras que las lesiones hemorrágicas se aprecian mejor en la imagen de susceptibilidad. Las neuropatías craneales se presentan como un engrosamiento con realce liso o nodular tras la administración de contraste. La afectación de las leptomeninges también muestra un realce liso o nodular anormal que se acompaña a menudo de realce perivascular. Finalmente, las lesiones medulares suelen afectar a varios segmentos con prolongación en T1 y T2 que realzan tras la administración de contraste y suelen adquirir un patrón fusiforme. (*Hallazgos similares en Anexo I – Imagen I-IV*).

2.2.4. SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad sistémica caracterizada por la circulación de autoanticuerpos contra los fosfolípidos aniónicos y los complejos de unión de fosfolípidos. Dentro de estos anticuerpos antifosfolípidos (aPL) se distinguen: anti-cardiolipina (aCL), anti-beta2glucoproteína I (ab2GPI) y anticoagulante lúpico. El SAF puede aparecer de forma aislada (primario) o asociado a otras enfermedades autoinmunes (secundario), siendo el LES su asociación más frecuente. La característica clínica fundamental son los eventos trombóticos de repetición que pueden ocurrir en cualquier parte de la circulación arterial o venosa, siendo la circulación cerebral el sistema arterial más frecuentemente afectado.

La prevalencia de afectación del SNC es elevada en el SAF y es la responsable de un importante incremento en la morbimortalidad de estos enfermos. El principal sustento fisiopatológico es la inducción de un estado protrombótico a nivel de la

circulación cerebral por parte de los aPL, habiéndose descrito también la unión directa de los aPL a antígenos del SNC. Las manifestaciones del SNC pueden clasificarse en dos grandes grupos: (a) Trombóticas. Los accidentes cerebrovasculares son la afectación más frecuente del SAF a nivel general del SN⁸⁻⁹. Dentro de ellos, la forma de presentación más frecuente es el ictus isquémico (19,8%), seguido de los accidentes isquémicos transitorios (11,1%) y en mucha menor medida, la trombosis venosa cerebral. (b) No trombóticas. El deterioro cognitivo puede aparecer en hasta un 42% de los pacientes, mientras que la demencia oscila entre 0-6%. Las crisis convulsivas están presentes entre 7-8,6%. Dentro de los trastornos del movimiento que pueden aparecer, la corea es el más frecuente (1,3-4,5%) pudiendo ser generalizada o involucrar a un único lado del cuerpo. Otros trastornos del movimiento incluyen: balismo, disquinesia, parkinsonismo y ataxia cerebelosa. Las cefaleas son también una manifestación frecuente (20,2%). La mielitis transversa ocurre entre 0,4-4% afectando por lo general a los segmentos torácicos. También se han reportado casos de lesiones tipo esclerosis múltiple y neuropatía óptica isquémica. En cuanto a las manifestaciones psiquiátricas, el SAF se ha relacionado con psicosis, manía, depresión, trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo y esquizofrenia habiéndose descrito como factores de riesgo la isquemia cerebral y la triple positividad de los aPL.

La neuroimagen con RM en el SAF muestra anomalías en un % alto de pacientes, siendo lo más común las áreas focales de hiperintensidad dispersas a nivel de la sustancia blanca subcortical que aparecen en pacientes con déficits neurológicos focales, crisis convulsivas y disfunción cognitiva. Los ictus isquémicos generalmente se presentan como áreas claras de infarto y en la angiografía puede verse la oclusión de grandes vasos sin evidencia de vasculitis.

2.2.5. ESCLEROSIS SISTÉMICA

La esclerosis sistémica o esclerodermia es una enfermedad sistémica de causa desconocida que se caracteriza por el depósito excesivo de componentes del tejido conectivo y alteraciones del lecho vascular. Los órganos más afectados son la piel, el tubo digestivo, el pulmón, el corazón y el riñón.

En cuanto a la afectación del SN en la esclerosis sistémica, casi nunca se ve implicado el SNC. Por contra, sí pueden encontrarse alteraciones del SNP hasta en el 6% de los pacientes¹⁰ en forma de neuropatías diversas: neuropatía sensitiva del

trigémino, neuropatía periférica sensitivomotora, síndrome del túnel carpiano, mononeuritis múltiple, radiculopatía lumbosacra y neuropatía de fibra pequeña. También se ha descrito la neuropatía autonómica, a la que se ha relacionado con la alteración del tono vascular, la contractilidad esofágica, la motilidad gastrointestinal y las anomalías del ritmo cardíaco propias de la enfermedad.

2.2.6. VASCULITIS SISTÉMICAS

Las vasculitis sistémicas son un grupo de enfermedades que se caracterizan por la presencia de inflamación y lesión en los vasos sanguíneos, así como por una gran heterogeneidad clínica que depende de la localización del vaso afecto.

2.2.6.1. SÍNDROME DE BEHÇET

El síndrome de Behçet es un trastorno inflamatorio vasculítico multisistémico que se caracteriza por la aparición de úlceras orales y genitales de repetición y afectación ocular. La participación del SN se ha descrito en torno a un 9% de los casos¹¹, recibiendo el nombre de neuro-Behçet.

La afectación del SNP en el síndrome de Behçet es muy rara, existiendo pocos casos publicados en la literatura que describen neuropatías de fibra larga, polirradiculoneuropatías agudas y mononeuritis múltiple. También se han descrito neuropatías craneales secundarias al compromiso meníngeo.

Más del 80% de los pacientes con complicaciones neurológicas desarrollan lesiones inflamatorias del SNC que afectan al parénquima cerebral cuya neuropatología consiste en una meningoencefalitis producida por la infiltración de linfocitos, neutrófilos, eosinófilos, células plasmáticas y macrófagos que puede acarrear la pérdida de neuronas por necrosis o apoptosis. La afectación más común es a nivel del tronco del encéfalo con clínica de ataxia, signos piramidales, hemiparesia, cambios de comportamiento, alteración de esfínteres y cefalea que suele ir precedido de unos prodromos con fiebre y afectación general en los días previos. También se han descrito formas multifocales, cerebrales y a nivel de la médula espinal. De forma muy infrecuente, la enfermedad se puede presentar como una masa hemisférica centrada en las estructuras profundas que puede simular un glioma o un linfoma (Behçet pseudotumoral). El resto de los pacientes presenta afectación no parenquimatosa como

trombosis de los senos venosos cerebrales (14%), síndrome meníngeo, hipertensión intracraneal o ictus. Acompañando a todas estas complicaciones se han descrito: disfunción cognitiva con afectación principal de la atención, la memoria y las funciones ejecutivas, trastornos del movimiento como coreas y distonías y síntomas psiquiátricos como psicosis, hipomanía, trastorno obsesivo-compulsivo, ansiedad y depresión.

Los estudios de neuroimagen con RM muestran a menudo lesiones en la sustancia blanca que se correlacionan con el síndrome clínico del paciente. Resulta típico del neuro-Behçet la presencia de una lesión única a nivel del mesencéfalo que asciende hasta el diencefalo acompañada de edema en secuencias potenciadas en T2, y que remite tras el tratamiento dejando áreas focales de atrofia. Pacientes con enfermedad extendida o recidivante muestran hiperintensidades en T2 a nivel de la sustancia blanca periventricular y subcortical tipo EM-like pero con presencia también a nivel frontal, temporal e hipotalámica sin realce. La forma pseudotumoral es excepcional y se puede presentar como una lesión hiperintensa que realza tras la administración de contraste (*Anexo I - Imagen V*).

2.2.6.2. VASCULITIS ANCA +

Las vasculitis ANCA+ son un tipo de vasculitis que afecta predominantemente a los pequeños vasos sanguíneos y suelen presentar positividad para los anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA). Dentro de ellas, se distinguen tres entidades diferentes: la granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (EGPA), la granulomatosis con poliangeitis (GPA) y la poliangeitis microscópica (PAM).

Este tipo de vasculitis afectan frecuentemente al SNP¹², siendo en muchas ocasiones el primer órgano afectado. En el caso de la EGPA puede encontrarse afectación del SNP en más del 80% de los pacientes. La neuropatogenia consiste en una isquemia nerviosa secundaria a una vasculitis de los vasa nervorum. La presentación clínica típica es una mononeuritis múltiple. En otras ocasiones puede encontrarse mononeuritis y menos frecuentemente neuropatías sensitivas, motoras, polirradiculopatías y plexopatías.

Por el contrario, la enfermedad del SNC no es común en este grupo de vasculitis siendo poco frecuente en la GPA (7-11%)¹³, rara en la PAM y no habiendo sido descrita en la EGPA. Dentro de las manifestaciones del SNC que pueden aparecer en la GPA se encuentra la afectación hipofisaria tanto en forma de hipopituitarismo como

panhipopituitarismo pudiendo originar cuadros de diabetes insípida, hipogonadismo, hipotiroidismo, déficit de GH e insuficiencia suprarrenal asociada a déficit de ACTH. El mecanismo principal es la invasión de la hipófisis a partir del crecimiento de los granulomas en la zona nasosinusal. También se puede encontrar afectación meníngea por inflamación granulomatosa, más comúnmente paquimeningitis, que cursa con cefalea, neuropatía craneal, ataxia cerebelosa, convulsiones, mielopatía...etc. Finalmente, también ha sido descrita la vasculitis a nivel de los vasos del SNC, pudiendo originar daño hemorrágico o isquémico produciendo déficits neurológicos focales o generalizados.

La neuroimagen con RM es anormal en la mayoría de los casos que implican a la hipófisis, con un aumento de tamaño de la glándula o masa selar con realce periférico y cambios centrales císticos sugestivos de necrosis. También puede observarse compresión a nivel del tallo hipofisario y del infundíbulo. En los casos de vasculitis cerebral pueden detectarse amplias zonas de infarto y lesiones extensas en la sustancia blanca por daño isquémico de los pequeños vasos. La demostración de aneurismas y estenosis vasculares no es frecuente ya que a menudo los vasos implicados están por debajo del nivel de resolución de las técnicas de imagen.

2.2.6.3. VASCULITIS PRIMARIA DEL SNC

La vasculitis primaria del SNC es un raro síndrome que se caracteriza por un infiltrado inflamatorio celular y necrosis de los vasos de pequeño y mediano calibre del parénquima cerebral, la medula espinal y las leptomeninges. A nivel histopatológico se distinguen tres tipos: vasculitis granulomatosa (la más común), linfocítica y necrotizante.

Entre las manifestaciones más frecuentes encontramos: cefalea subaguda/crónica, deterioro cognitivo, focalidad neurológica (hemiparesia, ataxia, afasia, alteraciones en la visión...etc) y crisis convulsivas, aunque teóricamente puede aparecer cualquier tipo de clínica neurológica. El ictus aparece en el 15% de los pacientes, siendo el subtipo hemorrágico más frecuente que el isquémico o los AIT. La afectación de la médula espinal es rara y puede cursar con paraparesia progresiva y mielitis transversa. De forma muy esporádica se ha informado de casos en los que la enfermedad se presenta como una LOE intracraneal con efecto masa.

La neuroimagen con RM es patológica en más del 95% de los pacientes¹⁴. Entre los hallazgos más frecuentes se encuentran los infartos multifocales, típicamente

bilaterales, distales y que involucran varios territorios vasculares (*Anexo I – Imagen VI*). También se puede encontrar un realce del parénquima cerebral y las leptomeninges. En un porcentaje pequeño de casos puede aparecer una lesión heterogénea tipo masa indistinguible de los tumores malignos (gliomas o linfomas) observable en secuencias T2 y FLAIR (*Anexo I – Imagen VII*).

2.2.6.4. OTRAS VASCULITIS

Arteritis de la temporal. La afectación del SN es poco frecuente. A nivel del SNC puede dar lugar a ACV y, en caso de afectar a las arterias vertebrales puede provocar vértigo, ataxia, disartria, hemianopsia homónima o ceguera cortical bilateral. También se han descrito puntualmente mielopatía, deterioro cognitivo y demencia. La participación del SNP en forma de mononeuritis múltiple es rara.

Arteritis de Takayasu (AT). Las manifestaciones del SN se deben principalmente a una disminución del flujo sanguíneo de la arteria carótida y el sistema vertebral pudiendo originar ACV, convulsiones, síncope, vértigo o cefalea.

Poliarteritis nodosa (PAN). La afectación del SNP ocurre en más del 70% de los pacientes¹⁵, principalmente en forma de mononeuritis múltiple o polineuropatía sensitivomotora. La afectación del SNC se limita únicamente al 5-10%¹⁵ pudiendo manifestarse como encefalopatía difusa o déficits neurológicos focales.

Crioglobulinemia mixta esencial (CME). La afectación del SN es rara, habiéndose descrito alteraciones en las funciones mentales superiores como la atención, asociadas a la presencia de imágenes en la RM de significado incierto.

Urticaria vasculitis. La afectación más frecuente del SNC es el pseudotumor cerebri, aunque también hay descritos casos de mielitis transversa o meningitis aséptica con afectación de pares craneales. A nivel del SNP pueden aparecer diversos tipos de neuropatía periférica.

2.3. OBJETIVOS

- I. Describir las afectaciones del sistema nervioso que pueden aparecer en las principales enfermedades autoinmunes sistémicas, tanto a nivel clínico como en

la neuroimagen por RM, analizando dicha afectación en una cohorte de pacientes del Hospital Río Hortega de Valladolid.

- II. Comparar los hallazgos encontrados en la cohorte de estudio con los datos poblacionales de la literatura.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo un estudio observacional retrospectivo con 225 pacientes seleccionados a partir de una base de datos anonimizada de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes de Medicina Interna del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.

Criterios de inclusión en el estudio: (a) Pacientes adultos (≥ 18 años). (b) Diagnóstico de alguna de las siguientes enfermedades autoinmunes sistémicas: Lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren primario, sarcoidosis, síndrome antifosfolípido, esclerosis sistémica y vasculitis (síndrome de Behçet, arteritis de Takayasu, arteritis de la temporal, poliarteritis nodosa, granulomatosis eosinofílica con poliangeitis, granulomatosis con poliangeitis, poliangeitis microscópica, crioglobulinemia mixta esencial y urticaria vasculitis).

El trabajo ha recibido la aprobación del Comité de Investigación Ética del Hospital Universitario Río Hortega, habiéndose seguido para su realización las directrices nacionales e internacionales, el código deontológico, la Declaración de Helsinki, el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina y la Declaración Universal de la UNESCO sobre el genoma humano y los derechos humanos. Así mismo, se han cumplido los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación médica, la protección de datos de carácter personal y la bioética (Ley 14/2007 del 3 de julio).

Las **variables de estudio** obtenidas a partir de la historia clínica de los pacientes han sido:

- I. Sexo.
- II. Edad.
- III. Diagnóstico.

- IV. Afectación del sistema nervioso (global).
- V. Localización de la afectación del sistema nervioso (SNC/SNP).
- VI. Manifestación neurológica.
- VII. Alteración en la neuroimagen con resonancia magnética:
 - a. Tipo de lesiones.
 - b. Localización.
 - c. Comportamiento radiológico (señal).
 - d. Otros hallazgos.
 - e. Interpretación.

4. RESULTADOS

4.1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA

A partir de la base de datos anonimizada de la unidad de enfermedades autoinmunes y siguiendo los criterios de inclusión mencionados previamente se obtuvo una muestra con un $n=225$. Atendiendo a la distribución por sexos, un total de 170 pacientes (75,6%) eran mujeres, mientras que 55 (24,4%) fueron varones (*Figura 1*). La edad media de la muestra fue de 52,42 +/- 15,16 años, con una mediana de 51 años, una varianza de 229,74 y un rango de 77.

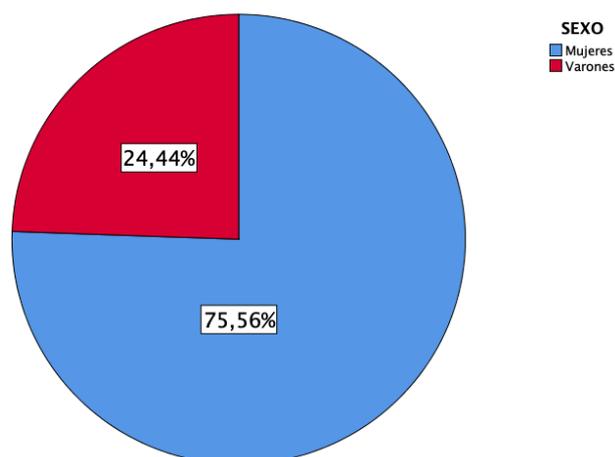


Figura 1: Distribución muestral por sexo

La distribución de los diagnósticos en la muestra se recoge en la *Figura 2*. El número de casos asociados a cada categoría diagnóstica, así como los diagnósticos

concretos dentro del grupo de vasculitis ANCA+ y otras vasculitis puede verse en la tabla general de resultados en el *anexo II*.

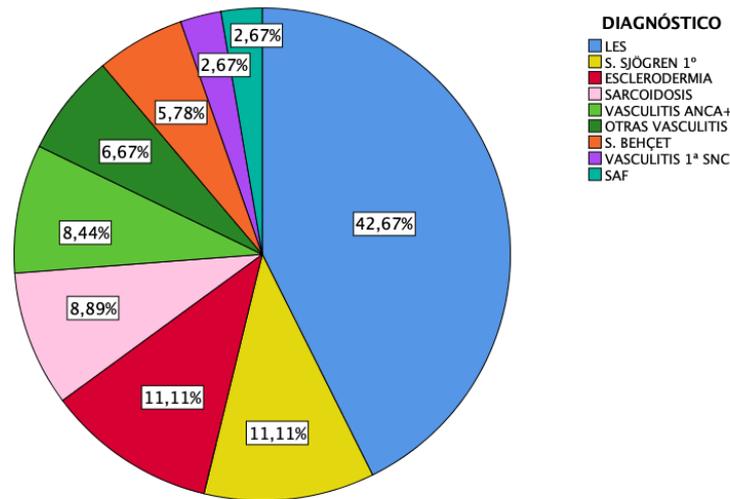


Figura 2: Distribución muestral por diagnóstico

En cuanto a la afectación del SN, 165 pacientes (73,3%) no mostraron ningún tipo de manifestación clínica ni a nivel de la neuroimagen, mientras que en los 60 restantes (26,7%) sí que se encontró afectación. Dentro de esta parte de la muestra en la que sí se demostró una implicación del SN en su enfermedad, 42 de ellos (70%) presentaron afectación a nivel del SNC, 13 (21,7%) a nivel del SNP y en 5 casos (8,3%) se vieron afectados ambos. En la *Figura 3* se puede ver la distribución de los casos por diagnóstico según la afectación del SN.

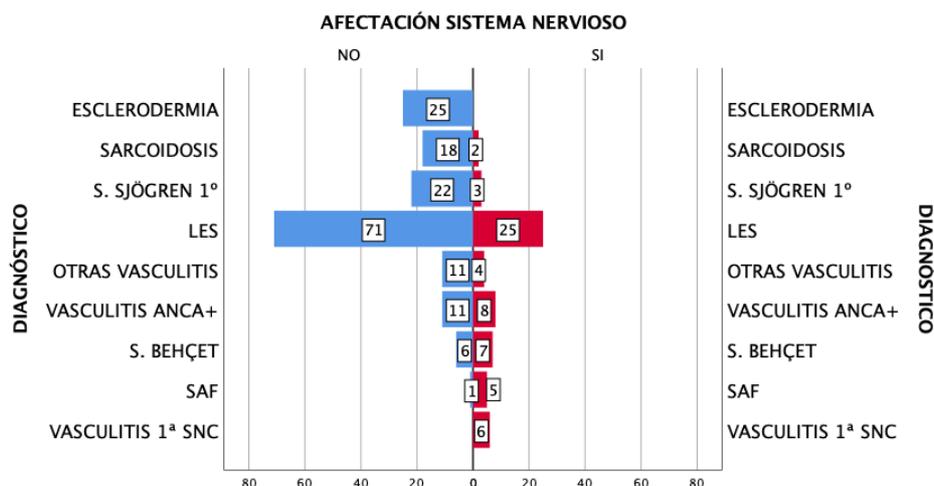


Figura 3: Distribución de Nº de casos por diagnóstico según la afectación del SN. Los grupos diagnósticos han sido ordenados de abajo hacia arriba en orden creciente de % de afectación del SN.

Si analizamos la presencia de alteraciones en la neuroimagen con RM, en 198 pacientes (88%) no se encontró afectación, mientras que en los 27 restantes (12%) sí. La realización de biopsia del SNC fue minoritaria, estando presente únicamente en 2 pacientes (0,9%) con diagnóstico de vasculitis primaria del SNC.

4.2. DESCRIPCIÓN POR DIAGNÓSTICO

En la siguiente tabla se muestran los resultados encontrados dentro de cada grupo diagnóstico. No han sido incluidos los grupos con diagnóstico de esclerodermia, arteritis de la temporal, urticaria vasculitis y crioglobulinemia mixta esencial por no haberse encontrado afectación del SN y, por ende, tampoco manifestación clínica ni de imagen con RM. Los datos sobre la edad y la distribución por sexos de estos grupos se pueden encontrar en la tabla general de resultados del *anexo II*.

DIAGNÓSTICO	SEXO (%)		AFECTACIÓN SN (%)		MANIFESTACIÓN NEUROLÓGICA	ALT. NEURO-IMAGEN (%)
	M	V	SNC	SNP		
LES	84,4%	15,6%	26%	84%	Cefalea (48%), Alt. Ánimo (20%), ansiedad (20%), ictus (16%), M. Gravis, C. Convulsiva, psicosis, neuropatía craneal, polirradiculopatía y mielopatía.	13,6%
S. SJÖGREN 1º	92%	8%	12%	0%	Polineuropatía (100%)	0%
SARCOIDOSIS	70%	30%	10%	100%	Neuropatía craneal (100%), focalidad neurológica (50%) y meningitis aséptica (50%)	100%
V. ANCA +	52,6%	47,4%	42,1%	37,5%	Polineuropatía (50%), mononeuritis múltiple, cefalea, ictus, vértigo y disfunción cognitiva.	25%
S. BEHÇET	69,2%	30,8%	53,8%	57,1%	Cefalea (57,1%), neuropatía craneal (42,9%), disartria (28,6%), hemianestesia, hemiparesia, ataxia, piramidalismo, Polineuropatía y polirradiculopatía.	85,7%
VASCULITIS 1º SNC	50%	50%	100%	100%	Focalidad neurológica (50%), cefalea (33%), ictus (33%), mareo, Alt. Comportamiento, disfunción cognitiva y S. Cerebeloso	100%
SAF	33,3%	66,7%	83,3%	100%	Ictus aislado (60%), ictus repetición (20%), cefalea (20%) y lesiones EM-like (20%)	100%
A. TAKAYASU	0%	100%	100%	100%	Ictus (100%) y focalidad neurológica (100%)	100%
PAN	50%	50%	100%	50%	Polineuropatía (100%), mononeuritis múltiple (50%), Foc. Neurológica (50%) y neuropatía craneal (50%)	50%

Tabla 1: Resultados según categoría diagnóstica. Se describe la distribución por sexo, el porcentaje de afectación del SN y su localización (SNC y SNP), las manifestaciones neurológicas encontradas, así como la presencia de alteraciones en la neuroimagen por RM. Las manifestaciones neurológicas se muestran ordenadas de mayor a menor atendiendo a su frecuencia y se indica el % concreto en las que tienen una presencia de al menos el 15%.

4.3. DESCRIPCIÓN DE LA NEUROIMAGEN

Las alteraciones en la neuroimagen por RM pudieron estudiarse en 24 de los 27 casos que tenían afectación, ya que en los 3 casos restantes no se pudo acceder a las imágenes por su antigüedad y los datos que aparecían reflejados en la historia clínica fueron insuficientes para realizar su descripción.

De los 3 pacientes con LES y alteración en la neuroimagen, dos de ellos presentaban lesiones que se correspondían con ictus isquémicos antiguos, mientras que el caso restante presentaba una mielitis transversa a nivel del segmento T1. Los 5 casos de SAF con afectación en la RM mostraban lesiones isquémicas en distinto grado de evolución que se correspondían con ictus agudos, en evolución o crónicos. En cuanto a los 2 pacientes con sarcoidosis, la neuroimagen mostró una serie de lesiones tanto intraaxiales como extraaxiales, acompañadas de engrosamiento dural que realzaba tras la administración de contraste. Así mismo, en uno de los pacientes se encontraron múltiples lesiones de la sustancia blanca hiperintensas que seguían un patrón EM-like. En los 6 pacientes con neuro-behçet la neuroimagen presentaba alteraciones muy heterogéneas que iban desde lesiones intraaxiales hasta múltiples lesiones de la sustancia blanca, todas ellas muy ubicuas, con diferentes patrones de intensidad en las secuencias de RM y en ocasiones con efecto masa. Los 2 casos de PAM presentaban también múltiples lesiones en sustancia blanca hiperintensas compatibles tanto con vasculitis como con microangiopatía. El paciente con PAN mostraba múltiples lesiones tanto encefálicas como medulares de carácter inflamatorio inespecífico. El caso diagnosticado de arteritis de Takayasu mostraba engrosamiento concéntrico asociado a una disminución de la luz vascular de algunas arterias intracraneales compatible con un proceso arterítico. Finalmente, en los 6 casos de vasculitis primaria del SNC se encontraron varios patrones lesionales distintos con una especificidad muy variable (ictus isquémicos, microangiopatía crónica, afectación parcheada y vasoespasmo compatibles con un proceso vasculítico...etc). La descripción detallada incluyendo la localización de las lesiones y los patrones de señal de las diferentes secuencias de la RM de los 24 pacientes estudiados se encuentra reflejada en una serie de tablas adjuntas en el anexo III.

5. DISCUSIÓN

Los resultados generales sobre la distribución por sexos de la muestra de pacientes informan de un claro predominio del sexo femenino sobre el masculino (de cada 4 pacientes, 3 eran mujeres). Este dato se corresponde con la mayor prevalencia del sexo femenino en las enfermedades autoinmunes informada en la literatura. En cuanto a la distribución por edades, la media de edad osciló entre 43-59 años en la mayoría de las enfermedades. Teniendo en cuenta que se trata de enfermedades crónicas, cuya afectación se desarrolla a lo largo de los años, y que no se ha tenido en cuenta la edad al diagnóstico entre las variables estudiadas, este dato puede interpretarse como un predominio de las enfermedades autoinmunes en las edades medias de la vida, con un debut probablemente en edades más tempranas. La excepción a esta tendencia la encontramos en los pacientes con arteritis de la temporal, donde se ha encontrado una edad media de 82 años, lo que se corresponde con los datos epidemiológicos de esta patología en la literatura que hablan de un pico de incidencia en la 8ª década de la vida. La proporción general de pacientes de la muestra con afectación del SN fue del 26,7%, con un predominio del SNC sobre el SNP. Estos datos no han podido ser comparados con datos existentes en la literatura por no haberse encontrado estudios con un diseño similar, aunque es posible que presenten un sesgo muestral derivado de la distribución irregular de las enfermedades (solo el LES representa un 42% del total de pacientes).

En los enfermos con LES de la muestra se encontró una prevalencia de afectación del SN del 26% (84% SNC y 16% SNP). Estos datos concuerdan con los encontrados en la literatura que informan de una afectación global del SN del 10-80%, con una implicación del SNP en 10-15% de los pacientes con LES. El síntoma más frecuentemente encontrado en la muestra fue la cefalea (48%), seguido de las alteraciones del ánimo (20%), la ansiedad (20%) y los ictus (16%). Por el contrario, el síntoma más común en la literatura es la disfunción cognitiva (20-80%) seguido de la cefalea (57%). Los trastornos del ánimo y la ansiedad son reconocidos como frecuentes y los ictus se describen hasta en un 19%. La afectación de la neuroimagen fue de un 13,6%, un resultado algo menor a los datos publicados que hablan de un 19-70%, sin embargo, las anomalías mostradas en las imágenes por RM son hallazgos habituales en estos pacientes. Probablemente la no detección de la disfunción cognitiva se deba a la elevada carga asistencial de las consultas hospitalarias que hacen difícil la realización de las pruebas neuropsicológicas llevadas a cabo en los estudios.

La afectación del SN encontrada en los pacientes con SS fue del 12%, lo que la sitúa en el límite inferior de la mayoría de los estudios publicados (8-49%). La única afectación encontrada fue la polineuropatía (SNP) descrita como la segunda en frecuencia en la literatura por detrás de la neuropatía sensitiva dolorosa. Es probable que esta discrepancia se deba al pequeño número de pacientes con SS de la muestra.

La proporción de afectación del SN entre los pacientes con sarcoidosis fue del 10% (100% SNC y 50% SNP) siendo la neuropatía craneal la manifestación más frecuentemente encontrada, seguida de la focalidad neurológica y la meningitis aséptica. Estos resultados se correlacionan con los datos de los estudios que describen una participación del SN en la sarcoidosis del 3-10%, siendo la neuropatía craneal el hallazgo más común. Así mismo, los hallazgos encontrados en la RM son compatibles a los descritos en la literatura con una frecuencia elevada de patrones EM-like y participación meníngea.

En los enfermos con SAF se encontró una frecuencia de afectación elevada del SN (83,3%) con participación exclusiva del SNC, siendo el ictus la manifestación más común (>60%) seguida de la cefalea (20%). En los estudios consultados no se cuantificó la prevalencia de afectación global del SN, pero se reconoció como elevada, siendo los accidentes cerebrovasculares en su conjunto la manifestación más frecuente con un porcentaje >30%, seguido de la disfunción cognitiva y la cefalea. La elevada presencia de afectación neurológica probablemente se deba a dos factores interrelacionados: (a) El pequeño número de pacientes con SAF del estudio. (b) Mayor facilidad de diagnóstico del SAF en pacientes jóvenes que sufren accidentes cerebrovasculares en comparación con otras manifestaciones de la enfermedad. Los resultados de la neuroimagen reflejan lo ya comentado a nivel clínico, con una presencia elevada de lesiones compatibles con ictus isquémicos en distintos grados de evolución.

Dentro de los pacientes con diagnóstico de S. Behçet, la presencia de afectación neurológica fue del 53,8% (57,1% SNC y 42,9% SNP), siendo la cefalea la manifestación clínica más frecuente (57,1%) seguida por la neuropatía craneal (42,9%) y la disartria (28,6%). Otras manifestaciones encontradas en menor proporción fueron hemianestesia, hemiparesia, ataxia, piramidismo, polineuropatía y polirradiculopatía. La frecuencia de neuro-behçet informada en la literatura es <10% con una afectación principalmente a nivel del SNC, siendo rara la implicación del SNP. Los síntomas más comunes en los estudios consultados son los derivados de la afectación troncoencefálica: ataxia, signos piramidales, hemiparesia, cambios de comportamiento,

alteración de esfínteres y cefalea. Las neuropatías craneales, aunque por lo general son consideradas patología del SNP (como en este estudio), en algunas enfermedades como es el S. Behçet pueden ser secundarias a una afectación meníngea lo que puede explicar en parte el elevado porcentaje de implicación del SNP en nuestra muestra con respecto a la literatura. Por otra parte, la elevada prevalencia de afectación neurológica puede ser explicada por el pequeño número de pacientes estudiados. Los hallazgos en la neuroimagen de los pacientes estudiados muestran diferentes patrones lesionales tanto en forma de lesiones aisladas como múltiples en distintas partes del SNC incluido el troncoencéfalo con hiperintensidad en distintas secuencias de la RM. Todos ellos se encuentran descritos en la literatura revisada y revelan una inflamación a priori inespecífica que debe ponerse en correlación con la clínica del paciente.

La proporción de afectación del SN encontrada en las vasculitis ANCA+ del estudio ha sido del 42,1% (37,5% SNC y 62,5% SNP). Dentro de las manifestaciones neurológicas encontradas destaca la polineuropatía, presente en el 50% de los pacientes, seguida por la mononeuritis múltiple, la cefalea, el ictus, el vértigo y la disfunción cognitiva. La literatura consultada informa de una afectación mayoritaria del SNP siendo la mononeuritis múltiple la principal manifestación, mientras que la implicación del SNC aparece en un porcentaje bajo de casos fundamentalmente en forma de afectación hipofisaria y meníngea. En la neuroimagen se puede ver afectación de estas localizaciones lo cual no ha sido encontrado en nuestro estudio, sin embargo, también se ha descrito daño crónico de pequeño vaso por afectación vasculítica que sí se demostró en uno de los pacientes revisados.

En los enfermos con diagnóstico de vasculitis primaria del SNC se encontró afectación del SNC en el 100% de los casos como corresponde a esta patología. Las manifestaciones clínicas encontradas fueron de mayor a menor frecuencia: focalidad neurológica (50%), cefalea e ictus en el 33%, mareo, alteraciones del comportamiento, disfunción cognitiva y síndrome cerebeloso. En la literatura consultada la primera afectación es la cefalea seguida del deterioro cognitivo y la focalidad neurológica, mientras que los ictus se describen en el 15% de los pacientes. Los hallazgos en la neuroimagen mostraron afectación de pequeño vaso, ictus en distintos grados de evolución así como alteraciones compatibles con un proceso vasculítico entre las que se incluye el vasoespasmo. La información revisada al respecto informa que la alteración en la neuroimagen más común son los ictus multifocales, sin embargo, las alteraciones descritas en la literatura son muy numerosas y en la mayoría de los casos inespecíficas.

La afectación del SN en los pacientes con arteritis de Takayasu se encontró en todos los enfermos, manifestándose de forma común como ictus y focalidad neurológica. La alteración de la neuroimagen mostró alteraciones compatibles con arteritis a nivel de algunos vasos intracraneales. Por su parte, los pacientes con PAN mostraron también una afectación neurológica en todos los casos, encontrándose como manifestaciones clínicas la polineuropatía, la mononeuritis múltiple, la focalidad neurológica y la neuropatía craneal. A nivel de las pruebas de imagen se encontraron lesiones heterogéneas de carácter inespecífico. Los datos encontrados aunque están descritos en la literatura, no son en ningún caso extrapolables en frecuencia a la población que padece estas enfermedades ya que el número de casos era muy pequeño (2 casos de cada enfermedad).

Finalmente, el análisis de los pacientes con esclerodermia, arteritis de la temporal, urticaria vasculitis y CME no mostró afectación del SN. Este hecho puede explicarse por dos motivos: (a) Una frecuencia muy baja de manifestaciones neurológicas descritas en la literatura. (b) Un número muy pequeño de pacientes con estas patologías incluidos en el estudio que dificulta su detección.

6. CONCLUSIONES

- I. La mayoría de las enfermedades autoinmunes sistémicas pueden mostrar una afectación del SN que puede manifestarse de forma muy heterogénea. Las implicaciones de esta participación neurológica varían según la enfermedad y la manifestación concreta y, en muchas ocasiones es difícil e incluso imposible discernir si se trata de un proceso inherente a la enfermedad o por el contrario es consecuencia del tratamiento, una complicación u otra enfermedad intercurrente. Además, existen ocasiones en las que la atribución causal de la manifestación conlleva implicaciones directas en el tratamiento pudiendo ocasionar un perjuicio al paciente si no se toma la decisión adecuada. Todo esto pone de manifiesto la oscura frontera que separa la neurología y la reumatología y demuestra que el conocimiento extenso de este tipo de patologías y sus manifestaciones debe ser la base para el adecuado abordaje de estas enfermedades.

- II. La gran heterogeneidad clínico-radiológica que puede encontrarse en estas enfermedades hace que en determinadas ocasiones el diagnóstico definitivo solo pueda ser alcanzado a través de la biopsia cerebral, una prueba invasiva con una rentabilidad diagnóstica variable y una mortalidad asociada que dificulta su realización. Para lograr un cambio en este aspecto será necesaria la realización de más estudios con el fin de: (a) Conocer en profundidad los sustratos biológicos que subyacen en estas enfermedades para entender mejor su patogenia. (b) Poder encontrar algún marcador molecular que facilite su detección. (c) Mejorar las técnicas de imagen para permitir un diagnóstico menos invasivo.
- III. Este estudio ha servido para conocer en qué medida se presenta la afectación neurológica en los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas de la población del Hospital Río Hortega de Valladolid. Dicho estudio puede servir para aumentar el grado de concienciación sobre la existencia de este tipo de manifestaciones a menudo olvidadas, logrando una mejoría en la asistencia clínica de estos enfermos. Sin embargo, algunos de los resultados extraídos no son extrapolables a la población general de pacientes con estas enfermedades por existir una distribución muy irregular de las mismas que condiciona un claro sesgo muestral. La solución a este problema sería realizar estudios multicéntricos con un volumen de enfermos mayor y una distribución de enfermedades que esté en relación directa a su prevalencia en la población general, mejorando así la validez externa.

7. **BIBLIOGRAFÍA**

1. Birnbaum J. The nervous system in rheumatic disease. In: *Rheumatology*. Sixth Ed. Amsterdam: Elsevier Inc.; 2014:298-305. doi:10.1016/B978-0-7020-6865-2.00041-5
2. Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus - UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/neurologic-manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus?search=LUPUS&topicRef=4674&source=see_link. Accessed June 4, 2019.

3. Tay SH, Mak A. Diagnosing and attributing neuropsychiatric events to systemic lupus erythematosus: time to untie the Gordian knot? *Rheumatology*. October 2016:kew338. doi:10.1093/rheumatology/kew338
4. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis & Rheumatism*. 1999;42:599-608. doi:10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F
5. Postal M, Lapa AT, Reis F, Rittner L, Appenzeller S. Magnetic resonance imaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: current state of the art and novel approaches. *Lupus*. 2017;26(5):517-521. doi:10.1177/0961203317691373
6. Margaretten M. Neurologic Manifestations of Primary Sjögren Syndrome. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2017;43(4):519-529. doi:10.1016/j.rdc.2017.06.002
7. Ungprasert P, Matteson EL. Neurosarcoidosis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2017;43(4):593-606. doi:10.1016/j.rdc.2017.06.008
8. Graf J. Central Nervous System Manifestations of Antiphospholipid Syndrome. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2017;43(4):547-560. doi:10.1016/j.rdc.2017.06.004
9. Amigo M, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. In: *Rheumatology*. Seventh Ed. Amsterdam: Elsevier Inc.; 2019:1221-1229. doi:10.1016/B978-0-7020-6865-2.00148-2
10. Neuromuscular manifestations of systemic sclerosis (scleroderma) - UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/neuromuscular-manifestations-of-systemic-sclerosis-scleroderma?search=esclerosis%20sist%C3%A9mica&topicRef=7551&source=see_link. Accessed June 4, 2019.
11. Kidd DP. Neurological complications of Behçet's syndrome. *Journal of Neurology*. 2017;264(10):2178-2183. doi:10.1007/s00415-017-8436-9
12. Imboden JB. Involvement of the Peripheral Nervous System in Polyarteritis Nodosa and Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies–Associated Vasculitis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2017;43(4):633-639. doi:10.1016/j.rdc.2017.06.011
13. Graf J. Central Nervous System Disease in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies–Associated Vasculitis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2017;43(4):573-578. doi:10.1016/j.rdc.2017.06.006
14. Mandal J, Chung SA. Primary Angiitis of the Central Nervous System. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2017;43(4):503-518. doi:10.1016/j.rdc.2017.06.001

15. Clinical manifestations and diagnosis of polyarteritis nodosa in adults - UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-polyarteritis-nodosa-in-adults?search=poliarteritis%20nodosa&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H14. Accessed June 4, 2019.
16. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus - UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/neuropsychiatric-manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus?search=LUPUS&topicRef=4674&source=see_link. Accessed June 4, 2019.
17. Chiganer EH, Hryb JP, Carnero Contentti E. Mielitis y lupus: clínica, diagnóstico y tratamiento. Revisión. *Reumatología Clínica*. 2017;13(6):344-348. doi:10.1016/j.reuma.2016.06.004
18. Baer AN, Alevizos I. Sjögren syndrome. In: *Rheumatology*. Seventh Ed. Amsterdam: Elsevier Inc.; 2019:1205-1220. doi:10.1016/B978-0-7020-6865-2.00147-0
19. West SG. Sarcoidosis. In: *Rheumatology*. Seventh Ed. Amsterdam: Elsevier Inc.; 2019:1470-1479. doi:10.1016/B978-0-7020-6865-2.00175-5
20. Bathla G, Singh AK, Policeni B, Agarwal A, Case B. Imaging of neurosarcoidosis: common, uncommon, and rare. *Clinical Radiology*. 2016;71(1):96-106. doi:10.1016/j.crad.2015.09.007
21. Ricarte IF, Dutra LA, Abrantes FF, et al. Neurologic manifestations of antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2018;27(9):1404-1414. doi:10.1177/0961203318776110
22. Yelnik CM, Kozora E, Appenzeller S. Non-stroke Central Neurologic Manifestations in Antiphospholipid Syndrome. *Current Rheumatology Reports*. 2016;18(2). doi:10.1007/s11926-016-0568-x
23. Clinical manifestations and diagnosis of Behçet syndrome - UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-behcet-syndrome?search=BEH%C3%87ET&source=search_result&selectedTitle=1~121&usage_type=default&display_rank=1#H7. Accessed June 6, 2019.
24. Heldner MR, Jung S, El-Koussy M, Fischer U, Arnold M. Primary angiitis of the central nervous system. In: *Rheumatology*. Seventh Ed. Amsterdam: Elsevier Inc.; 2019:135-143. doi:10.1007/s00772-019-0507-z
25. Clinical manifestations of giant cell arteritis - UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-giant-cell->

- arteritis?search=arteritis%20de%20la%20temporal&source=search_result&selectedTitle=3~126&usage_type=default&display_rank=3#H16. Accessed June 4, 2019.
26. Clinical features and diagnosis of Takayasu arteritis - UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-takayasu-arteritis?search=arteritis%20takayasu&source=search_result&selectedTitle=1~63&usage_type=default&display_rank=1#H7. Accessed June 4, 2019.
27. Urticarial vasculitis - UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/urticarial-vasculitis?search=urticaria%20vasculitis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H21. Accessed June 4, 2019.
28. Clinical manifestations and diagnosis of the mixed cryoglobulinemia syndrome (essential mixed cryoglobulinemia) - UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-the-mixed-cryoglobulinemia-syndrome-essential-mixed-cryoglobulinemia?search=cryoglobulinemia%20mixta&source=search_result&selectedTitle=2~81&usage_type=default&display_rank=2#H64202274. Accessed June 4, 2019.
29. Sarbu N, Shih RY, Jones RV, Horkayne-Szakaly I, Oleaga L, Smirniotopoulos JG. White Matter Diseases with Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics*. 2016;36(5):1426-1447. doi:10.1148/rg.2016160031
30. MacLean HJ, Abdoli M. Neurosarcoidosis as an MS Mimic: The trials and tribulations of making a diagnosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2015;4(5):414-429. doi:10.1016/j.msard.2015.06.012

8. ANEXOS

8.1. ANEXO I: Iconografía

NEUROSARCOIDOSIS



Imagen I: Afectación medular en la sarcoidosis. En la primera imagen se puede observar un extenso edema medular a nivel toracolumbar en una secuencia potenciada en T2 (puntas de flecha negras). En la segunda imagen se muestra una secuencia potenciada en T1 donde se aprecia un realce parcheado intramedular (punta de flecha blanca) y un largo realce fusiforme en la superficie dorsal de la medula (flechas blancas). Imagen tomada de: Bathla G, Singh AK, Policeni B, Agarwal A, Case B. Imaging of neurosarcoidosis: common, uncommon, and rare. *Clinical Radiology*. 2016;71(1):96-106.

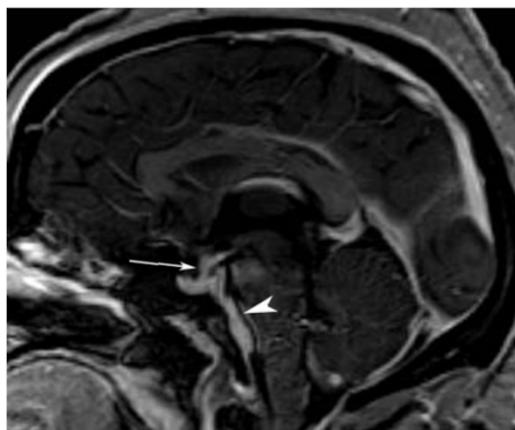


Imagen II: Afectación del hipotálamo y la hipófisis en la sarcoidosis. Se aprecia un engrosamiento difuso con realce a nivel del infundíbulo hipofisario y del eje hipotalámico (flecha) que se extiende hacia la silla turca (punta de flecha). Imagen tomada de: Bathla G, Singh AK, Policeni B, Agarwal A, Case B. Imaging of neurosarcoidosis: common, uncommon, and rare. *Clinical Radiology*. 2016;71(1):96-106.

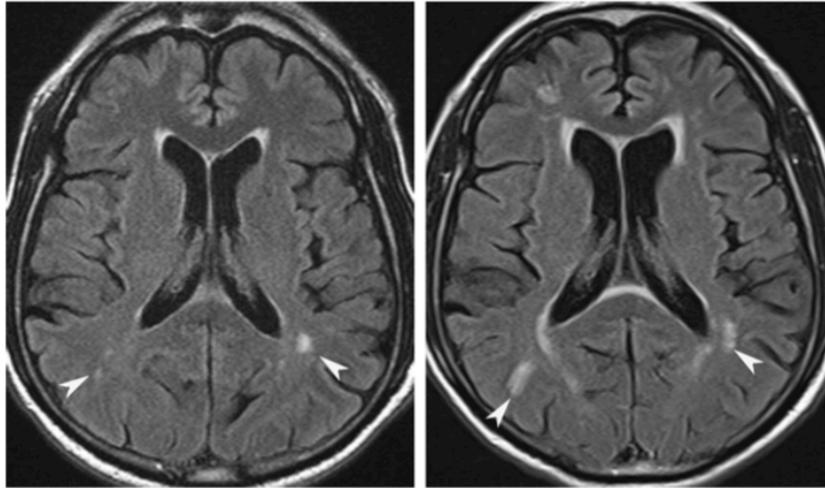


Imagen III: Afectación encefálica en la sarcoidosis. En la primera imagen se pueden apreciar varias lesiones hipertintensas de la sustancia blanca periventricular en secuencia FLAIR (puntas de flecha). La segunda imagen muestra al mismo paciente 3 años más tarde. Observándose una progresión de las lesiones de la sustancia blanca y una disminución en el volumen del parénquima cerebral. Imagen tomada de: Bathla G, Singh AK, Policeni B, Agarwal A, Case B. Imaging of neurosarcoidosis: common, uncommon, and rare. *Clinical Radiology*. 2016;71(1):96-106.

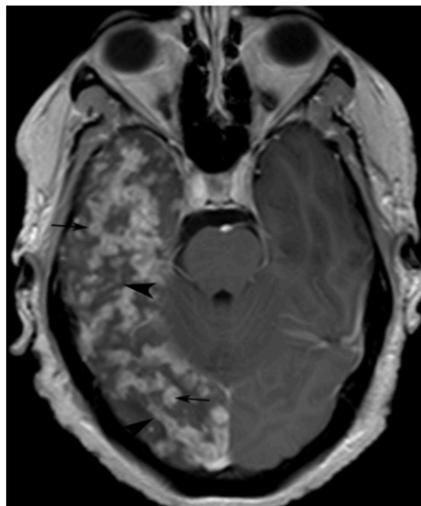


Imagen IV: Afectación parenquimatosa y meníngea en la sarcoidosis. En la imagen potenciada en T1 con administración de contraste se muestra un extenso realce leptomeníngeo a nivel de los lóbulos temporal y occipital derechos (punta de flecha). Así mismo, pueden observarse numerosos granulomas intraparenquimatosos. Imagen tomada de: Bathla G, Singh AK, Policeni B, Agarwal A, Case B. Imaging of neurosarcoidosis: common, uncommon, and rare. *Clinical Radiology*. 2016;71(1):96-106.

NEURO-BEHÇET

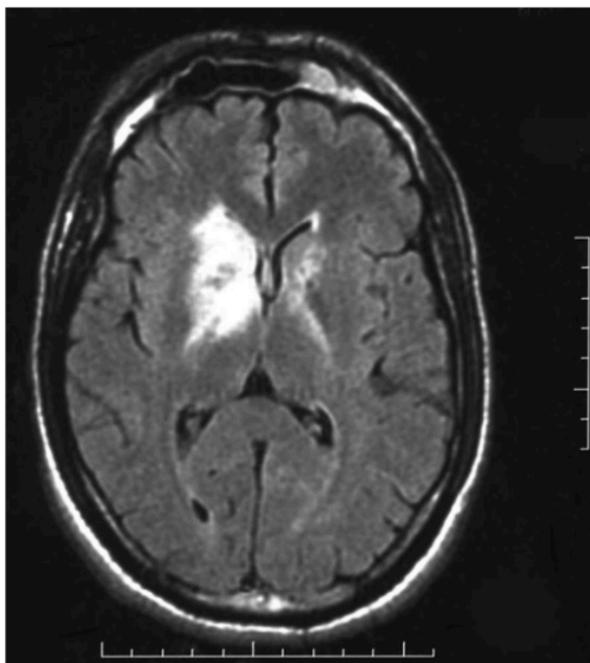


Imagen V: Behçet pseudotumoral. Imagen que muestra una secuencia FLAIR donde se observa una imagen pseudotumoral (aspecto similar a un glioma o un linfoma del SNC) con efecto masa que se extiende desde los ganglios basales y la sustancia blanca profunda. Imagen tomada de: Kidd DP. Neurological complications of Behçet's syndrome. Journal of Neurology. 2017;264(10):2178-2183.

VASCULITIS 1ª DEL SNC

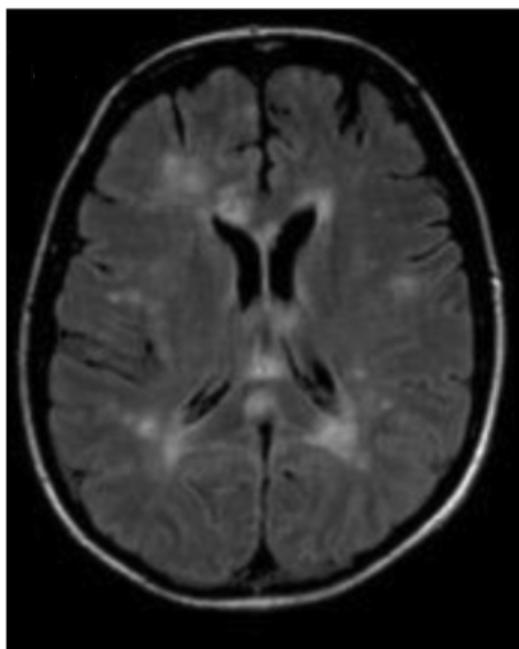


Imagen VI: Multiinfarto en vasculitis 1ª SNC. En la imagen se pueden apreciar múltiples lesiones isquémicas agudas en un paciente de 33 años que presentaba deterioro cognitivo y convulsiones. Imagen tomada de: Mandal J, Chung SA. Primary Angiitis of the Central Nervous System. Rheumatic Disease Clinics of North America. 2017;43(4):503-518.

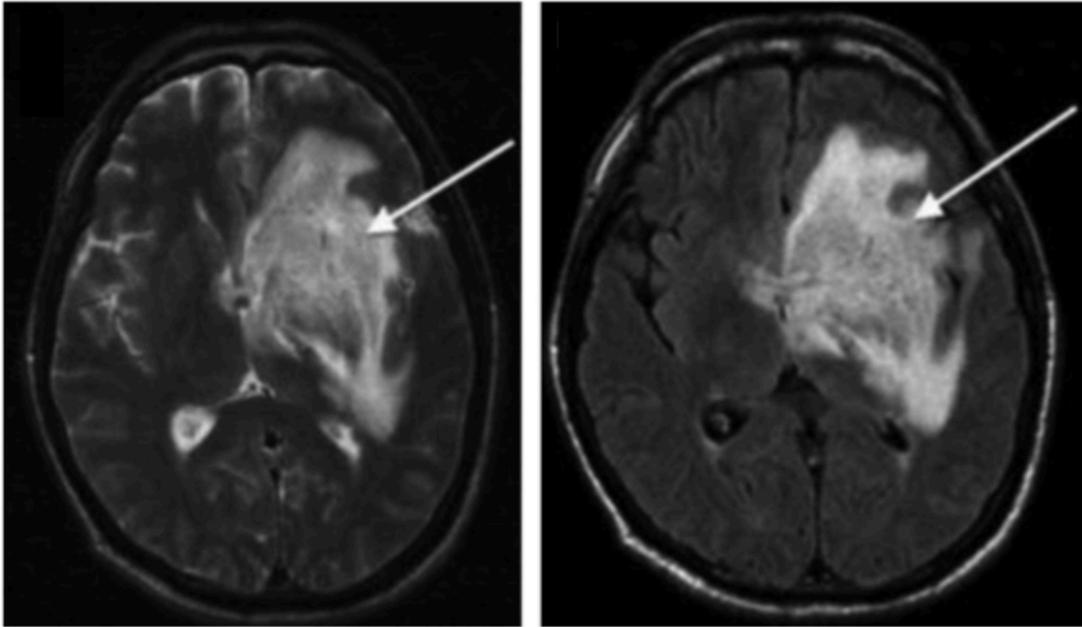


Imagen VII: Lesión tipo masa en vasculitis 1ª SNC. Ambas imágenes (la primera potenciada en T2 y la segunda en secuencia FLAIR) muestran una gran masa de aspecto heterogéneo con sospecha inicial de glioma de alto grado o linfoma del SNC (flecha blanca) que tras biopsiarlo se vio que se trataba de una vasculitis 1ª SNC. Imagen tomada de: Mandal J, Chung SA. Primary Angiitis of the Central Nervous System. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2017;43(4):503-518.

8.2. ANEXO II: Tabla general de resultados

DIAGNÓSTICO	N° CASOS (%)			EDAD (media+/-DS)	SEXO (%)		AFECTACIÓN SN (%)		ALT. NEURO-IMAGEN (%)
					M	V	SNC	SNP	
LES	96 (42,7%)			49,69 +/- 14,74 años	84,4%	15,6%	26% 84% 16%		13,6%
ESCLERODERMIA	25 (11,1%)			59,44 +/- 13,25 años	76%	24%	0% - -		0%
S. SJÖGREN 1°	25 (11,1%)			55,16 +/- 13,44 años	92%	8%	12% 0% 100%		0%
SARCOIDOSIS	20 (8,9%)			49,65 +/- 14,57 años	70%	30%	10% 100% 50%		100%
V. ANCA +	19 (8,4%)			53,63 +/- 15,45 años	52,6%	47,4%	42,1%		25%
GPA	EGPA	PAM	9 (4%)				7 (3,1%)	3 (1,3%)	
S. BEHÇET	13 (5,8%)			45,69 +/- 11,18 años	69,2%	30,8%	53,8% 57,1% 42,9%		85,7%
VASCULITIS 1° SNC	6 (2,7%)			48,67 +/- 15,23 años	50%	50%	100% 100% 0%		100%
SAF	6 (2,7%)			49,33 +/- 15,08 años	33,3%	66,7%	83,3% 100% 0%		100%
A. TEMPORAL	6 (2,7%)			82,5 +/- 8,85 años	100%	0%	0% - -		0%
A. TAKAYASU	2 (0,9%)			55 +/- 21,21 años	0%	100%	100% 100% 0%		100%
PAN	2 (0,9%)			56,50 +/- 3,54 años	50%	50%	100% 50% 100%		50%
URTICARIA-VASCULITIS	3 (1,3%)			43,33 +/- 14,01 años	66,7%	33,3%	0% - -		0%
CME	2 (0,9%)			59 +/- 7,07 años	50%	50%	0% - -		0%

Tabla I: Tabla general de resultados. Se describe para cada enfermedad analizada el número de casos y porcentaje sobre el total, la edad media+/-DS, la distribución por sexos, el porcentaje de afectación del SN y su localización y el porcentaje de afectación en la neuroimagen.

8.3. ANEXO III: Tablas de neuroimagen

Nº caso	Diagnóstico	Tipo de lesiones	Localización	Señal	Otros hallazgos	Interpretación
1	LES	Lesión residual postisquémica	L. Frontal izquierdo	-	-	Ictus antiguo
2	LES	Lesión y engrosamiento medular	Centromedular T1	HT T2	Edema perilesional	Mielitis aguda
3	LES	Encefalomalacia y gliosis	Temporooccipital izquierda	-	-	Ictus antiguo
		Lesión pequeño vaso	Sustancia blanca subcortical	HT FLAIR		Enfermedad pequeño vaso

Tabla II: Afectación de la neuroimagen por RM en los pacientes con LES. HT: Hiperintenso; T2: imagen potenciada en secuencia T2; FLAIR: imagen con secuencia FLAIR (Recuperación de Inversión Atenuada de Fluido).

Nº caso	Diagnóstico	Tipo de lesiones	Localización	Señal	Otros hallazgos	Interpretación
4	Sarcoidosis	Lesión intraaxial	Supratentorial	ht T1, Ht T2 e Ht en FLAIR con anulación central	Edema perilesional	Proceso inflamatorio con efecto masa
		Lesiones puntiformes SB	Supratentorial	HT T2 y FLAIR		EM-like
5	Sarcoidosis	Lesión extraaxial con engrosamiento dural	Fosa craneal media izquierda	Realce contraste	Engrosamiento pineal	Proceso inflamatorio

Tabla III: Afectación de la neuroimagen por RM en los pacientes con sarcoidosis. ht: Hipointenso; HT: Hiperintenso; T1: imagen potenciada en secuencia T1; T2: imagen potenciada en secuencia T2; FLAIR: imagen con secuencia FLAIR (Recuperación de Inversión Atenuada de Fluido).

Nº caso	Diagnóstico	Tipo de lesiones	Localización	Señal	Otros hallazgos	Interpretación
6	SAF	Lesión residual postisquémica	Ganglios base y territorio ACM izquierda	-	-	Ictus antiguo ACM izquierda
7	SAF	Lesión isquémica aguda	Parasagital frontal derecha	HT T2 y FLAIR e ht T1	-	Ictus isquémico agudo ACA derecha
		Lesión isquémica subaguda	Parasagital occipital izquierda	HT T2 y FLAIR en disminución		Ictus isquémico ACP izquierda en evolución
		Lesión isquémica subaguda	Corteza cerebelosa superior derecha	HT T2 y FLAIR en disminución		Ictus isquémico A. Cerebelosa superior derecha en evolución
		Lesión residual postisquémica	Frontal derecho	-		Ictus antiguo
8	SAF	Múltiples lesiones puntiformes SB	Supratentorial	HT T2 y FLAIR	-	Lesiones compatibles SAF (isquemia crónica)
9	SAF	Múltiples lesiones puntiformes SB	Supratentorial	HT T2 y FLAIR	-	Lesiones compatibles SAF (isquemia crónica)
		Pérdida volumen	Frontoparietal derecho	-		Atrofia
10	SAF	Lesión residual postisquémica	Territorio ACM izquierda	-	-	Ictus antiguo ACM izquierda

Tabla IV: Afectación de la neuroimagen por RM en los pacientes con SAF. ht: Hipointenso; HT: Hiperintenso; T1: imagen potenciada en secuencia T1; T2: imagen potenciada en secuencia T2; FLAIR: imagen con secuencia FLAIR (Recuperación de Inversión Atenuada de Fluido).

Nº caso	Diagnóstico	Tipo de lesiones	Localización	Señal	Otros hallazgos	Interpretación
11	S. Behçet	Lesión intraaxial	Supratentorial subcortical frontal izquierda	HT T1, T2 y FLAIR con realce tras contraste	-	Inflamación
		Lesión intraaxial	Supra e infratentorial en tálamo derecho	Ht T1, HT T2 y FLAIR con realce tras contraste		Inflamación con efecto masa
		Lesión intraaxial	Subcortical parietal derecho	HT T2 y FLAIR		Inflamación
12	S. Behçet	Múltiples lesiones SB	Supratentorial subcortical frontoparietal	HT T2	-	Inflamación
13	S. Behçet	Lesiones SB	Supratentorial subcortical frontal	HT T2	-	Inflamación
14*	S. Behçet	-	-	-	-	-
15	S. Behçet	Múltiples lesiones SB	Hemisferios cerebrales, troncoencéfalo y hemisferio cerebeloso derecho	HT T2 y FLAIR	-	Inflamación
		Lesiones intramedulares	C2,C3 y C4	HT T2		Inflamación con efecto masa
16	S. Behçet	Lesiones SB	Bulbo, protuberancia, mesencéfalo, cerebelo derecho	HT T2, algunas realce anular con contraste	-	Inflamación con efecto masa

Tabla V: Afectación de la neuroimagen por RM en los pacientes con S. Behçet. ht: Hipointenso; HT: Hiperintenso; T1: imagen potenciada en secuencia T1; T2: imagen potenciada en secuencia T2; FLAIR: imagen con secuencia FLAIR (Recuperación de Inversión Atenuada de Fluido). *No ha sido posible acceder a la neuroimagen por su antigüedad.

Nº caso	Diagnóstico	Tipo de lesiones	Localización	Señal	Otros hallazgos	Interpretación
17	PAM	Pérdida de volumen	Corticocortical generalizada	-	-	Atrofia
		Múltiples lesiones SB	Supratentorial subcortical	HT		Compatible vasculitis
18	PAM	Múltiples lesiones SB	Subcortical y periventricular	HT T2 y FLAIR	-	Microangiopatía
19	PAN	Lesión focal	Pared lateral IV ventrículo	HT T2	-	-
		Lesiones SB	Subcortical	HT T2		Inespecífico
		Lesiones medulares	C2-C3 y C7-D1	HT T2		-
20*	A. Takayasu	-	-	-	-	-
21	A. Takayasu	Engrosamiento concéntrico con disminución de la luz	A. Subclavia, carótida común y carótida interna derechas	-	Origen directo de la carótida común del arco aórtico	Arteritis
		Disminución calibre	A. Vertebral derecha	-	Dominancia A. Vertebral izquierda	Arteritis

Tabla VI: Afectación de la neuroimagen por RM en los pacientes con PAM, PAN y A. Takayasu. HT: Hiperintenso; T2: imagen potenciada en secuencia T2; FLAIR: imagen con secuencia FLAIR (Recuperación de Inversión Atenuada de Fluido). *No ha sido posible acceder a la neuroimagen por su antigüedad.

Nº caso	Diagnóstico	Tipo de lesiones	Localización	Señal	Otros hallazgos	Interpretación
22	Vasculitis 1ª SNC	Lesiones SB	Supratentorial subcortical y periventricular	HT	-	Microangiopatía crónica
		Encefalomalacia y gliosis	Temporooccipital derecha	-		Ictus antiguo
23	Vasculitis 1ª SNC	Lesiones SB	Frontoparietal, subcortical y centros semiovais	HT	-	Microangiopatía crónica
		Lesión focal	Subcortical temporal izquierda	HT		Microangiopatía crónica
24	Vasculitis 1ª SNC	Múltiples lesiones SB	Supratentorial subcortical, periventricular, periatral, bulbar y medular (C2)	-	-	Compatible con vasculitis
		Lesión parcheada	Ganglios basales, mesencéfalo y cerebelo	HT T1 y realce micronodular con contraste		Compatible con vasculitis
25	Vasculitis 1ª SNC	Lesión isquémica aguda	L. Frontal, temporal y parietal izquierdos	-	-	Ictus ACM izquierda con efecto masa
		Asimetría y disminución de calibre/flujo	A. Carótida interna izquierda			Vasoespasmó
26	Vasculitis 1ª SNC	Lesiones corticales	L. Frontal y occipital izquierdos y en todos lóbulos derechos	HT T2 y FLAIR, algunas con restricción en la difusión	Encefalomalacia y gliosis	Vasculitis
27*	Vasculitis 1ª SNC	-	-	-	-	-

Tabla VII: Afectación de la neuroimagen por RM en los pacientes con vasculitis 1ª del SNC. HT: Hiperintenso; T1: imagen potenciada en secuencia T1; T2: imagen potenciada en secuencia T2; FLAIR: imagen con secuencia FLAIR (Recuperación de Inversión Atenuada de Fluido). *No ha sido posible acceder a la neuroimagen por su antigüedad.