

Vasculitis primarias del sistema nervioso central en la infancia

Lucía Rodríguez Díez

Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona

Rodríguez Díez L. Vasculitis primarias del sistema nervioso central en la infancia. *Protoc diagn ter pediatr.* 2020;2:249-258.



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

Las vasculitis primarias del sistema nervioso central (SNC) en la infancia son trastornos inflamatorios que afectan a los vasos sanguíneos del cerebro y la médula espinal en niños previamente sanos.

Los hallazgos clínicos, de laboratorio y de imagen pueden no ser concluyentes y superponerse con otros trastornos cerebrales inflamatorios no vasculíticos y con vasculopatías no inflamatorias. Esto, unido a su extrema rareza, hace que su reconocimiento se convierta en un desafío para el clínico.

El diagnóstico precoz es crucial, ya que la reversibilidad de los déficits neurológicos se encuentra íntimamente relacionada con el inicio temprano del tratamiento.

Palabras clave: vasculitis; sistema nervioso central; trastornos cerebrales inflamatorios; infancia.

Childhood primary angiitis of the central nervous system

ABSTRACT

Childhood primary angiitis of the central nervous system (CNS) is an inflammatory disorder that affects the blood vessels of the brain and spinal cord in previously healthy children.

Clinical, laboratory and imaging findings can be inconclusive and overlap with other non-vasculitic inflammatory brain diseases and with non-inflammatory vasculopathies. This fact, combined with its extremely low frequency, poses a diagnostic challenge for clinicians.

Early diagnosis is crucial, as the reversibility of neurological deficits is strongly associated with early initiation of treatment.

Key words: vasculitis; central nervous system; inflammatory brain diseases.

1. INTRODUCCIÓN

Los trastornos cerebrales inflamatorios o lBrainD (de sus siglas en inglés *inflammatory brain diseases*) engloban un amplio espectro de enfermedades caracterizadas por la presencia de un déficit neurológico o psiquiátrico adquirido en un niño previamente sano, provocado por la activación de una respuesta inflamatoria, bien de manera idiopática (o primaria) o secundaria a una condición sistémica subyacente, con producción de citoquinas y anticuerpos dirigidos contra distintos componentes del sistema nervioso central. En las vasculitis, la diana de esta respuesta inflamatoria son los vasos sanguíneos; el infiltrado inflamatorio de la pared vascular condiciona un engrosamiento de la misma que puede llegar a comprometer el flujo sanguíneo o generar irritación del parénquima cerebral circundante¹.

Esta entidad fue descrita por primera vez en adultos en 1959 por Cravioto *et al.*, siendo la mayoría de los casos informes de autopsias en los que se describía una inflamación granulomatosa de las arterias cerebrales. El término vasculitis primarias del sistema nervioso central o PACNS (de sus siglas en inglés *primary angiitis of central nervous system*) fue acuñado en 1988 por Calabrese *et al.*, quienes propusieron unos criterios, aún vigentes en la actualidad, para su diagnóstico en adultos y que incluyen la presencia de un déficit neurológico adquirido junto con evidencia angiográfica o histológica de

vasculitis del SNC en ausencia de una condición sistémica que pueda explicar estos hallazgos¹.

Posteriormente, los criterios de Calabrese fueron adaptados y modificados por Benseler *et al.* en 2006 para aplicarlos a las vasculitis primarias del sistema nervioso central en la infancia o cPACNS (de sus siglas en inglés *childhood primary angiitis of central nervous system*), quedando esta entidad definida por²:

- Presencia de un déficit neurológico o psiquiátrico adquirido en un paciente ≤ 18 años.
- Evidencia angiográfica o histológica de vasculitis del SNC.
- Ausencia de una condición sistémica que pueda explicar estos hallazgos.

2. CLASIFICACIÓN

Las cPACNS se clasifican atendiendo al calibre del vaso afectado y a los hallazgos en angiografía en:

- **cPACNS de vasos de mediano o gran tamaño**, angiográficamente positivos. Dentro de este grupo se distinguen además 2 categorías según el curso de la enfermedad:
 - **No progresivas o NP-cPACNS** (de sus siglas en inglés *nonprogressive childhood pri-*

mary angiitis of central nervous system). Se trata de un trastorno inflamatorio de la pared vascular de curso monofásico que afecta unilateralmente a segmentos proximales de la arteria cerebral anterior o media o a la porción distal de la carótida interna. Se caracteriza por la no evidencia de afectación de nuevos territorios o extensión de la afectación inicial en una prueba de imagen realizada a los 3 meses del debut de la enfermedad.

– **Progresivas o P-cPACNS** (de sus siglas en inglés *progressive childhood primary angiitis of central nervous system*). Es un trastorno inflamatorio crónico que puede afectar a vasos proximales y distales, de manera uni- o bilateral. Puede presentarse con afectación de más de un territorio vascular en el debut o con aparición de nuevos segmentos vasculares afectados en una prueba de imagen realizada tras 3 meses de enfermedad.

- **cPACNS de vasos pequeños**, angiográficamente negativos o SV-cPACNS (de sus siglas en inglés *small vessel childhood primary angiitis of central nervous system*). Es un trastorno inflamatorio que afecta a vasos de pequeño calibre y que, por definición, cursa con una angiografía normal.

Cabe mencionar que la terminología empleada en esta clasificación para definir el calibre del vaso afectado es discordante con la clasificación de vasculitis de Chapel Hill, en la que los únicos vasos considerados de gran tamaño son la aorta y sus ramas. Así, en la clasificación de las vasculitis primarias del SNC se consideran vasos de mediano o gran tamaño a todos aquellos segmentos vasculares visibles en angiografía³.

Las distintas formas de cPACNS difieren en su presentación clínica, el curso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

3. EPIDEMIOLOGÍA

Pocos son los datos epidemiológicos y demográficos recogidos en la literatura médica sobre las vasculitis primarias del SNC. Su incidencia y prevalencia en la infancia no han sido determinadas, mientras que, en la edad adulta, se estima una tasa de incidencia anual de 2,4 casos por millón de personas-año⁴.

En cuanto a la distribución por sexos, las vasculitis primarias del SNC de vasos de mediano y gran calibre son más frecuentes en niños, dato que concuerda con la mayor prevalencia del infarto cerebral pediátrico (su manifestación clínica más frecuente) en varones, mientras que en las vasculitis de pequeños vasos predomina el sexo femenino³.

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El fenotipo clínico de las cPACNS es muy variable y depende de multitud de factores como el calibre y la localización de los vasos afectados, la extensión de la afectación vascular, el número de territorios involucrados, la respuesta del huésped a la inflamación y la duración y gravedad de la misma¹.

La inflamación vascular provoca edema y engrosamiento de la pared con la consecuente disminución del flujo sanguíneo distal sin que este se interrumpa por completo, lo que explica que las manifestaciones clínicas de estos trastornos sean con frecuencia ondulantes⁴.

En las NP-cPACNS, los vasos más comúnmente afectados son las arterias perforantes procedentes de la región proximal de la arteria cerebral media, encargadas de la irrigación de los ganglios basales⁴. Su presentación clínica es la propia de un infarto cerebral isquémico unilateral con aparición súbita de un déficit neurológico focal en forma de hemiparesia, hemianestesia o defecto en la motricidad fina. Hasta un 40% de los casos se presentan además con cefalea. Los déficits neurológicos difusos, los cambios de comportamiento, las convulsiones y los síntomas constitucionales son infrecuentes en este subtipo¹.

Las P-cPACNS pueden presentarse de manera aguda, subaguda o crónica y afectan tanto a segmentos vasculares proximales como distales. La afectación de segmentos distales provoca una irritación directa del tejido cerebral que se manifiesta con pérdida de funciones superiores, como el comportamiento o la memoria⁴. Clínicamente, combinan déficits neurológicos focales similares a los descritos en las NP-cPACNS con otros déficits difusos como dificultad de concentración, trastornos del comportamiento, disfunción cognitiva o síntomas psiquiátricos. El 95% de estos pacientes asocian cefalea, mientras que los síntomas constitucionales y las convulsiones son muy infrecuentes. Este inicio insidioso con síntomas más inespecíficos y que varían en intensidad a lo largo de días o semanas hace que el tiempo hasta establecer el diagnóstico sea con frecuencia más prolongado¹.

La inflamación de los vasos de pequeño tamaño del cerebro y la médula espinal en las SV-cPACNS puede causar cualquier síntoma neurológico o psiquiátrico. La manifestación clínica más frecuente son las convulsiones (80%) que

pueden ser de cualquier tipo, incluso un estatus epiléptico refractario. Asocian déficits neurológicos difusos en forma de cambios de comportamiento, síntomas psiquiátricos o disminución del rendimiento escolar, que pueden presentarse a lo largo de semanas o meses. Asimismo, síntomas constitucionales como fiebre o astenia suelen estar presentes^{1,4}.

5. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

5.1. Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio tienen escasa sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de las cPACNS, pero son útiles en el diagnóstico diferencial con otras enfermedades sistémicas.

El estudio de las cPACNS debe incluir^{5,6}:

- Hemograma y marcadores inflamatorios (proteína C reactiva [PCR] y velocidad de sedimentación globular [VSG]). Estos marcadores suelen ser negativos en el caso de las NP-cPACNS y estar elevados en los otros subtipos, especialmente en las SV-cPACNS, aunque su normalidad no excluye el diagnóstico.
- Otros marcadores inflamatorios como inmunoglobulinas (IgG), albúmina y complemento (C3, C4).
- Coagulación: INR, TTPA, dímero D y anticoagulante lúpico.
- Estudio de autoinmunidad: anticuerpos antinucleares (ANA), antígeno nuclear extraíble (ENA), anti-DNA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), factor

reumatoide (FR), anticuerpos antifosfolípidos, anti-TPO, anti-aquaporina 4.

- Factor de von Willebrand. Es una glicoproteína producida por las células endoteliales que en algunos estudios se propone como marcador de actividad de las cPACNS⁷.
- Urinoanálisis (proteinuria y hematuria).
- Punción lumbar y análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), incluyendo: presión de apertura, celularidad, proteínas, glucosa y bandas oligoclonales. El análisis del LCR suele ser normal en las NP-cPACNS y mostrar presión de apertura elevada, pleocitosis moderada y aumento de las proteínas en los otros subtipos de cPACNS. Además, hasta en un 30% de las SV-cPACNS se pueden detectar bandas oligoclonales. Al igual que con los marcadores inflamatorios en sangre, la normalidad del LCR no excluye el diagnóstico de cPACNS. Ante la sospecha clínica de encefalitis mediada por anticuerpos, el estudio del LCR también debe incluir anticuerpos anti neuronales (anti-NMDAR, anti-AMPA, anti-GABABr, anti-NMO).
- Despiastaje infeccioso en sangre y LCR.

5.2. Pruebas de imagen^{1,8}

- Resonancia magnética (RM), incluyendo secuencias en T1, T2, FLAIR, difusión y contraste con gadolinio. En las NP-cPACNS típicamente se detectan lesiones isquémicas unilaterales en territorios irrigados por grandes vasos, especialmente a nivel de ganglios basales. En las P-cPACNS las lesiones pueden ser isquémicas o inflamatorias y con frecuencia afectan a más de un territo-

rio vascular o incluso pueden ser bilaterales. Las SV-cPACNS muestran lesiones multifocales, aunque es poco frecuente que estas sean de origen isquémico.

- Angiorresonancia magnética (angio-RM). Permite demostrar el engrosamiento de la pared vascular y la captación de contraste secundaria a la inflamación, dato muy sugestivo de vasculitis.
- Angiografía convencional. Clásicamente, se ha considerado el *gold standard* para el diagnóstico de las vasculitis del SNC. Es una técnica invasiva y con frecuencia requiere anestesia general en la población pediátrica. En cualquier caso, se considera superior a la angio-RM en la visualización de la circulación posterior y de segmentos vasculares distales. Está indicada en pacientes con alta sospecha de cPACNS y angio-RM negativa.

Tanto la angio-RM como la angiografía convencional son, por definición, negativas en las SV-cPACNS.

5.3. Biopsia cerebral

La biopsia cerebral es imprescindible para establecer el diagnóstico de las SV-cPACNS. Idealmente, debe realizarse antes de iniciar el tratamiento con corticoides.

Esta debe contener las 3 capas (sustancia blanca, sustancia gris y leptomeninges) y preferiblemente proceder de una lesión identificada en RM. Cuando las lesiones no son accesibles, se obtendrá muestra del lóbulo frontal no dominante, con una rentabilidad diagnóstica similar^{4,9}.

En contraste con lo observado en las biopsias de vasculitis cerebrales en adultos, en las que el hallazgo más frecuente es una inflamación granulomatosa con células gigantes multinucleadas, las cPACNS se caracterizan por un infiltrado inflamatorio linfocítico angiocéntrico o perivascular con células endoteliales reactivas.

La biopsia cerebral permite además el diagnóstico diferencial con otras patologías como las enfermedades desmielinizantes o las infecciones (inclusiones virales, cultivo de biopsia).

6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de las cPACNS incluye fundamentalmente las vasculitis secundarias del SNC, los trastornos cerebrales inflamatorios no vasculíticos y las vasculopatías no inflamatorias⁴.

6.1. Vasculitis secundarias del SNC

La inflamación de los vasos sanguíneos cerebrales puede ocurrir en el contexto de una enfermedad sistémica subyacente, pasando entonces a clasificarse como vasculitis secundarias del SNC. Las principales causas de estas vasculitis quedan recogidas en la **Tabla 1**.

Las vasculitis secundarias del SNC pueden afectar a cualquier segmento vascular y comportarse clínicamente de manera similar a cualquiera de los subtipos de cPACNS, por lo que ante un niño con sospecha diagnóstica de vasculitis del SNC es fundamental realizar un estudio exhaustivo para descartar una condición sistémica subyacente.

Las infecciones son la causa más frecuente de vasculitis secundaria del SNC y pueden produ-

Tabla 1. Vasculitis secundarias del SNC⁴

Infecciones:
<ul style="list-style-type: none"> • Bacterias. <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Borrelia burgdorferi</i>, <i>Treponema pallidum</i>, <i>Salmonella typhi</i>, otros • Virus. Virus varicela zoster, citomegalovirus, virus de Epstein Barr, parvovirus B19, VIH, virus de la hepatitis B y C, enterovirus, otros • Hongos. <i>Aspergillus</i>, <i>Candida albicans</i>, <i>Actinomyces</i>, otros
Enfermedades reumatológicas sistémicas:
<ul style="list-style-type: none"> • Vasculitis sistémicas. Arteritis de Takayasu, poliarteritis nodosa, vasculitis asociadas a ANCA, enfermedad de Behçet, enfermedad de Kawasaki y púrpura de Schönlein-Henoch • Lupus eritematoso sistémico • Dermatomiositis juvenil • Síndrome de Sjögren • Esclerodermia
Enfermedades inflamatorias sistémicas/desregulación inmune:
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad inflamatoria intestinal • Linfocitosis hemofagocítica • Enfermedades autoinflamatorias: CAPS, FMF, SAVI, déficit de ADA2, síndrome de Aicardi-Goutières • Enfermedad injerto contra huésped
Neoplasias
Vasculitis inducidas por drogas o fármacos
Vasculitis inducidas por radiación

cirse por invasión directa de la pared vascular, desencadenando una respuesta inflamatoria local, o por mecanismos indirectos como inmunocomplejos, superantígenos o mimetismo molecular¹⁰.

De entre ellas, la vasculitis secundaria al virus de la varicela, conocida como angiopatía posvaricela, se considera la causa infecciosa/inflamatoria más frecuente de infarto cerebral en la infancia. La angiopatía posvaricela se produce por reactivación del virus en los primeros 12 meses tras la primoinfección provocando una

inflamación de la pared vascular de la carótida interna o de los segmentos proximales de las arterias cerebrales anterior y media dando origen a un infarto isquémico. Angiográficamente, se caracteriza por una estenosis unilateral de la carótida interna o de sus ramas con captación de contraste de la pared vascular. En ausencia de tratamiento, la afectación vascular puede progresar hasta 6 meses después del daño inicial. Además, la angiopatía posvaricela se ha relacionado con un riesgo aumentado de sufrir eventos isquémicos recurrentes¹¹.

6.2. Vasculopatías no inflamatorias

Las vasculopatías no inflamatorias constituyen el principal diagnóstico diferencial de las cPACNS de vasos de mediano y gran calibre. Dentro de ellas se encuentran la displasia fibromuscular, la disección arterial intracraneal y la enfermedad de Moyamoya.

La displasia fibromuscular es un trastorno idiopático, raro en la infancia, en el que la arquitectura anómala de la pared vascular con proliferación fibrosa de la capa media o disrupción de la interna condiciona un mayor riesgo de estenosis, disección y hemorragia. Los vasos afectados con mayor frecuencia son las arterias renales, aunque cualquier arteria de mediano calibre puede verse afectada, incluyendo carótida interna distal y sus ramas. Las pruebas de imagen con contraste permiten diferenciarlo de las vasculitis.

La disección arterial intracraneal se asocia con frecuencia a traumatismos, aunque también puede ocurrir de manera espontánea. Esta patología presenta hallazgos característicos en la angiografía convencional, como la presencia de una doble luz arterial.

La enfermedad de Moyamoya puede ocurrir de forma aislada o en el contexto de otras patologías como el síndrome de Down, la neurofibromatosis tipo 1 y el síndrome de Alagille. Aunque históricamente se ha considerado una vasculopatía no inflamatoria, estudios recientes abogan por un mecanismo patogénico inflamatorio aún no fliado que condiciona una hiperplasia de la íntima por proliferación de células musculares lisas de la túnica media que rompen y penetran a través de la lámina elástica interna. La enfermedad de Moyamoya se caracteriza por la estenosis uni o bilateral de las arterias carótida interna distal y segmentos proximales de la cerebral anterior o media, acompañada de una formación anormal de vasos colaterales¹².

Estas y otras condiciones más raras a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de las cPACNS angiográficamente positivas quedan recogidas en la **Tabla 2**.

6.3. Trastornos cerebrales inflamatorios no vasculíticos

Los trastornos cerebrales inflamatorios no vasculíticos constituyen el principal diagnóstico diferencial de las SV-cPACNS. En ellos, la diana de la respuesta inflamatoria son otras estructuras cerebrales distintas a los vasos sanguíneos. Estos trastornos se agrupan atendiendo a su mecanismo patogénico en desmielinizantes, mediados por anticuerpos, mediados por células T y granulomatosos.

Los trastornos cerebrales inflamatorios desmielinizantes incluyen entidades clínicas muy diferentes y en ellas se cree que una infección u otro agente medioambiental es el desencadenante que origina una inmunodesregulación

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de las cPACNS angiográficamente positivas o de vasos de mediano o gran calibre^{1,4,11}

<p>Vasculopatías no inflamatorias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Displasia fibromuscular • Disección intracraneal • Enfermedad de Moyamoya primaria o secundaria a neurofibromatosis tipo 1, síndrome de Down, síndrome de Alagille y otros • Tromboembolismo cerebral. Idiopático o secundario a coagulopatías congénitas o adquiridas como homocisteinuria o síndrome antifosfolípido • Hemoglobinopatías como anemia de células falciformes, talasemia, otros
<p>Condiciones relacionadas con vasoespasmos cerebrales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Canalopatías • Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR) • Vasoespasmos cerebrales inducidos por drogas o fármacos
<p>Síndromes genéticos con vasculopatía cerebral asociada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vasculopatías del tejido conectivo como síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos, otros • Vasculopatías mitocondriales como Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) • Vasculopatías metabólicas como enfermedad de Fabry, enfermedad de McArdle, otros
<p>Otros síndromes asociados con vasculopatía cerebral:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Posterior fossa malformations, Hemangiomas, Arterial anomalies, Cardiac defects, Eye abnormalities, Sternal cleft and Supraumbilical raphe syndrome (PHACES) • Síndrome de Cogan • Síndrome de Susac

en un individuo genéticamente predispuesto¹. Estos trastornos pueden ser monofásicos o polifásicos.

Entre las enfermedades desmielinizantes monofásicas destaca la encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM), definida como el primer episodio de desmielinización inflamatoria con déficits neurológicos polifocales que reflejan la implicación de múltiples zonas del SNC acom-

pañado de encefalopatía (definido como alteración del comportamiento o la consciencia). Un segundo tipo de enfermedad desmielinizante monofásica son los CIS (de sus siglas en inglés *Clinically Isolated Syndrome*), que se diferencian del anterior en la ausencia de encefalopatía y en que pueden ser monofocales (neuritis óptica, mielitis transversa) o polifocales. La enfermedad desmielinizante polifásica por excelencia es la esclerosis múltiple que se define por la aparición de 2 o más eventos desmielinizantes separados en tiempo (4 o más semanas) y espacio¹³.

Los trastornos cerebrales inflamatorios mediados por anticuerpos están producidos por anticuerpos dirigidos contra estructuras del SNC (anti-NMDAR, anti-AMPA, anti-GABA_B) o asociados a enfermedades sistémicas que cruzan la barrera hematoencefálica (anti-TPO, anti-TGG, anti-*Streptococcus*). Aunque clásicamente se han asociado a neoplasias, cada vez es más destacada su presencia en encefalitis autoinmunes no paraneoplásicas^{1,14}.

Estas y otras patologías que hay que tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de las SV-cPACNS quedan recogidas en la **Tabla 3**.

7. TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de las vasculitis primarias del SNC es controlar la inflamación de la pared vascular, prevenir eventos isquémicos secundarios, mejorar el remodelado vascular, controlar los síntomas neurológicos y prevenir los efectos secundarios del tratamiento y de la enfermedad⁴.

No existen unas guías estandarizadas para el tratamiento de las cPACNS, pero el grupo que

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de las cPACNS angiográficamente negativas o de vasos pequeños^{1,4,11}

Trastornos cerebrales inflamatorios no vasculíticos
Enfermedades desmielinizantes: <ul style="list-style-type: none"> • Encefalitis aguda desmielinizante (ADEM) • Esclerosis múltiple • Neuritis óptica desmielinizante • Mielitis transversa aguda
Enfermedades cerebrales inflamatorias mediadas por anticuerpos: <ul style="list-style-type: none"> • Encefalitis anti-NMDAR • Encefalitis límbica • Neuromielitis óptica • Encefalitis de Hashimoto • Paediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections (PANDA)
Enfermedades cerebrales inflamatorias mediadas por células T: <ul style="list-style-type: none"> • Encefalitis de Rasmussen
Enfermedades cerebrales inflamatorias granulomatosas: <ul style="list-style-type: none"> • Neurosarcooidosis
Enfermedades metabólicas asociadas con lesiones cerebrales inflamatorias o isquémicas
Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes (MELAS)
Rolandic Mitochondrial Encephalomyopathy (ROME)
Deficiencia de polimerasa γ

lidera el estudio Brainworks ha propuesto un protocolo que se describe a continuación y que incluye^{4,5}:

- Tratamiento inmunosupresor, que difiere según el subtipo de cPACNS.
- Tratamiento antitrombótico/antiagregante con heparina de bajo peso molecular (HBPM) durante 2 semanas seguido de dosis bajas de AAS.
- Protección ósea con calcio (1000 mg/día) y vitamina D (1000 UI/día) vía oral.

- Tratamiento sintomático.

En las NP-cPANCS, el tratamiento inmunosupresor incluye pulsos diarios de metilprednisolona (30 mg/kg/día, máximo 1 g) durante 3-5 días, seguido de prednisona oral durante 3 meses (2 mg/kg/día el primer mes, máximo 60 mg, 1,5 mg/kg/día el segundo mes, 1 mg/kg/día el tercer mes). Tras completar 3 meses de tratamiento, se repite la neuroimagen. Si no existe evidencia de progresión de la afectación inicial o aparición de nuevos territorios afectados, se detiene el tratamiento inmunosupresor con descenso semanal de la dosis de prednisona hasta su retirada. Si por el contrario las pruebas de imagen muestran progresión de la enfermedad, el paciente se reclasifica con P-cPACNS.

Los pacientes con P-cPACNS y SV-cPACNS requieren un tratamiento inmunosupresor más prolongado (18 meses) y agresivo que incluye:

- Fase de inducción (0-6 meses):
 - Pulsos diarios de metilprednisolona (30 mg/kg/día, máximo 1 g) durante 3-7 días seguido de prednisona oral (2 mg/kg/día, máximo 60 mg) con descenso mensual lento.
 - Pulsos mensuales de ciclofosfamida (500-750 mg/m², 7 dosis). Requieren profilaxis de infección por *Pneumocystis* con trimetoprim-sulfametoxazol.
- Fase de mantenimiento (7-18 meses):
 - Continuar con descenso mensual lento de prednisona.
 - Micofenolato (micofenolato de mofetilo 800-1200 mg/m² en 2 dosis o ácido mi-

cofenólico 500-800 mg/m² en 2 dosis) o azatioprina (2-3 mg/kg/día, máximo 150 mg) orales. Recientes estudios sugieren mayores tasas de remisión con micofenolato que con azatioprina^{15,16}.

Otros fármacos empleados en el tratamiento de las vasculitis primarias del SNC en casos de refractariedad o recaídas son el metotrexato, el infliximab y las inmunoglobulinas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Twilt M, Benseler SM. CNS vasculitis in children. *Mult Scler Relat Disord*. 2013;2(3):162-71.
2. Benseler SM, Silverman E, Aviv RI, Schneider R, Armstrong D, Tyrrell PN, *et al*. Central nervous system vasculitis in children. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1291-7.
3. Twilt M, Benseler SM. The spectrum of CNS vasculitis in children and adults. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(3):162-71.
4. Twilt M, Benseler SM. Vol. 133. Central nervous system vasculitis in adults and children. 1.^ª ed. *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2016. p. 283-300.
5. Childhood CNS Vasculitis and Inflammatory Brain Diseases [en línea] [consultado el 24/06/2020]. Disponible en: <http://www.sickkids.ca/Research/Brainworks/index.html>
6. Van Mater H. Pediatric inflammatory brain diseases: A diagnostic approach. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(5):553-61.
7. Cellucci T, Tyrrell PN, Pullenayegum E, Benseler SM. Von Willebrand factor antigen-A possible biomarker of disease activity in childhood central nervous system vasculitis? *Rheumatol (United Kingdom)*. 2012;51(10):1838-45.
8. Wilson N, Pohl D, Michaud J, Doja A, Miller E. MRI and clinicopathological correlation of childhood primary central nervous system angiitis. *Clin Radiol*. 2016;71(11):1160-7.
9. Elbers J, Halliday W, Hawkins C, Hutchinson C, Benseler SM. Brain biopsy in children with primary small-vessel central nervous system vasculitis. *Ann Neurol*. 2010;68(5):602-10.
10. Rodríguez-Pla A, Stone JH. Vasculitis and systemic infections. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18(1):39-47.
11. Gowdie P, Twilt M, Benseler SM. Primary and Secondary Central Nervous System Vasculitis. *J Child Neurol*. 2012;27(11):1448-59.
12. Huang S, Guo ZN, Shi M, Yang Y, Rao M. Etiology and pathogenesis of Moyamoya Disease: An update on disease prevalence. *Int J Stroke*. 2017;12(3):246-53.
13. Dale RC, Brilot F, Banwell B. Pediatric central nervous system inflammatory demyelination: Acute disseminated encephalomyelitis, clinically isolated syndromes, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2009;22(3):233-40.
14. Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol*. 2010;257(4):509-17.
15. Rosati A, Cosi A, Basile M, Brambilla A, Guerrini R, Cimaz R, *et al*. Mycophenolate mofetil as induction and long-term maintaining treatment in childhood: Primary angiitis of the central nervous system. *Jt Bone Spine*. 2017;84(3):353-6.
16. Hutchinson C, Elbers J, Halliday W, Branson H, Laughlin S, Armstrong D, *et al*. Treatment of small vessel primary CNS vasculitis in children: An open-label cohort study. *Lancet Neurol*. 2010;9(11):1078-84.