

plo clonidina y captopril) en monodosis nocturna son datos a favor para su administración en este tipo de pacientes, especialmente en diabéticos con síntomas disautonómicos<sup>7</sup>. Aunque fue aprobado por la FDA en 1996 con esta indicación, recientemente la misma agencia ha anunciado su posible retirada por falta de estudios posteriores al ensayo clínico que motivó su aprobación<sup>6</sup>. Otros autores ya han reportado su preocupación al respecto y señalan cómo existen pacientes que podrían quedar desamparados con esta medida<sup>8</sup>. Este hecho nos obligará en un futuro próximo a la realización de estudios controlados sobre este y otros fármacos «huérfanos» para la HO neurogénica.

## Bibliografía

1. Vinik A, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care*. 2003 May;26:1553–79.
2. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in Diabetes. A clinical perspective. *Diabetes Care*. 2010;33:434–41.
3. Cuspidi C, Vaccarella A, Leonetti G, Sala C. Ambulatory blood pressure and diabetes: targeting nondipping. *Curr Diabetes Rev*. 2010 Mar;6:111–5.
4. Zweiker R, Eber B, Schumacher M, Toplak H, Klein W. "Non-dipping" related to cardiovascular events in essential hypertensive patients. *Acta Med Austriaca*. 1994;21:86–9.
5. Marinakis AG, Vyssoulis GP, Michaelides AP, Karpanou EA, Cokkinos DV, Toutouzas PK. Impact of abnormal nocturnal blood pressure fall on vascular function. *Am J Hypertens*. 2003 Mar;16:209–13.
6. Lamarre-Cliché M, Souich P, Champlain J, Larochelle P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of midodrine on blood pressure, the autonomic nervous system, and plasma natriuretic peptides: a prospective, randomized, single-blind, two-period, crossover, placebo-controlled study. *Clin Ther*. 2008 Sep;30:1629–938.
7. Agrawal A, Saran R, Khanna R. Management of orthostatic hypotension from autonomic dysfunction in diabetics on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 1999 Sep-Oct;19:415–7.
8. Somberg JC. The midodrine withdrawal. *Am J Ther*. 2010; 17:445.

K. Berganzo\*, B. Tijero, E. Blanco, R. Ciordia, J.J. Zarranz, J.C. Gómez-Esteban

*Unidad de Disautonomía, Servicio y Cátedra de Neurología, Hospital de Cruces, Barakaldo, Bizkaia, Universidad del País Vasco, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: koldo.ber@hotmail.com (K. Berganzo).

doi:10.1016/j.nrl.2010.11.005

## Neuropatía periférica como forma de presentación de poliangeítis microscópica<sup>☆</sup>

### Peripheral neuropathy as a first sign of microscopic polyangiitis

*Sr. Editor:*

La aparición de una neuropatía periférica es una importante característica de las vasculitis sistémicas, tanto primarias como secundarias, y a menudo se observa durante las primeras fases de la enfermedad, teniendo, por tanto, un importante valor diagnóstico. La alteración del nervio periférico entre el grupo de vasculitis de pequeño vaso es muy variable; constituyen un grupo con características histológicas comunes y anticuerpos antineutrófilo citoplasmáticos (ANCA) en suero frecuentemente positivos. Las características clínicas iniciales de estas vasculitis son muy similares, y en muchas ocasiones el diagnóstico diferencial entre ellas es difícil.

La PAM afecta principalmente al pulmón y al riñón, por lo que ha sido estudiada sobre todo por reumatólogos y nefrólogos; sin embargo, los criterios de la Conferencia de Chapel Hill no limitan la PAM solamente a estos órganos, y la alteración del sistema nervioso periférico no es una excepción.

Presentamos el caso de una mujer de 43 años de edad sin antecedentes patológicos significativos, que acudió a nuestro hospital como consecuencia de un cuadro progresivo de dos meses de duración, de parestesias y debilidad de predominio distal en las cuatro extremidades, así como astenia, anorexia y febrícula. En la anamnesis por aparatos se recogieron como datos más significativos nicturia y oliguria ocasional. La exploración general fue normal y en el examen neurológico se apreció una debilidad asimétrica de predominio en la musculatura distal de las 4 extremidades, así como hiporreflexia, hipoestesia táctil distal y abolición distal de la sensibilidad vibratoria.

Los estudios analíticos mostraron al inicio del cuadro una función renal dentro de la normalidad (urea 34 mg/ dl y creatinina 0,82 mg/ dl), que progresiva y lentamente se fue deteriorando hasta presentar, dos meses después, urea de 64 mg/ dl y creatinina de 1,4 mg/ dl con aclaramiento de creatinina de 48 ml/ minuto, así como hematuria y proteinuria de 2,9 g/l que previamente no presentaba.

En el estudio neurofisiológico (tablas 1 y 2) se demostró una alteración axonal motora y sensitiva en múltiples nervios estudiados, compatible con una mononeuritis múltiple. La biopsia del nervio sural evidenció una degeneración axonal severa.

La determinación inicial de anticuerpos antinucleares, anticuerpos antiADN, anticardiolipinas y ANCA, así como de enzima convertidora de angiotensina y crioglobulinas resultó negativa.

El tratamiento con corticoides orales (prednisona 1 mg/ kg peso/ día por vía oral) dio lugar a una ligera mejoría del cuadro neurológico, sin cambios en la función renal. Se decidió la realización de una biopsia renal que mostró una

<sup>☆</sup> Presentado parcialmente como póster en la XVIII Reunión de la Sociedad Europea de Neurología, Niza, junio de 2008.

**Tabla 1** Afectación de los nervios motores de la paciente del caso clínico

Nervio/lugares	Latencia ms	Amplitud mV	Velocidad m/s
<i>Mediano izquierdo- abductor pollicis brevis (APB)</i>			
1. muñeca	3,45	7,7	
2. codo		6,7	55,6
<i>Mediano derecho-APB</i>			
1. muñeca	4,90	0,2	
2. codo		0,2	67,6
<i>Cubital izquierdo- abductor digiti quinti (ADM)</i>			
1. muñeca	2,70	1,7	
2. codo		2,3	68,9
<i>Cubital derecho-ADM</i>			
1. Muñeca	2,40	4,8	
2. Bajo codo		4,0	54,4
3. Sobrecodo		4,6	72,0
<i>Tibial posterior derecho- adductor obliquus hallucis (AH)</i>			
1. Tobillo	10,40	0,1	
2. Rodilla		0,2	34,5

glomerulonefritis extracapilar tipo III sin depósitos inmunes, decidiéndose asociar al tratamiento inicial bolus de metilprednisolona (1.000 mg en 5 días consecutivos) y ciclofosfamida oral a dosis de 50 mg/ día, con mejoría tanto en la clínica neurológica como en la función renal. Tras 12 meses de tratamiento con ciclofosfamida la paciente se encuentra asintomática y sin complicaciones infecciosas. En estudios analíticos de control las cifras de ANCA se positivizaron, sin signos asociados de activación, con lo que el diagnóstico de PAM se confirmó.

Aunque la PAM frecuentemente afecta al pulmón y al riñón, los criterios de la conferencia de Chapel Hill no la limitan a casos con alteración renal o pulmonar, estando basada la definición en la existencia de una vasculitis de pequeño vaso. Síndrome general, artritis, mononeuritis múltiple y

afectación gastrointestinal son otras formas frecuentes de presentación clínica de la enfermedad que aparecen publicadas en las distintas series<sup>1</sup>. El sistema nervioso periférico se ve ocasionalmente involucrado en esta patología y, en un porcentaje de entre el 11 y el 52% según las series, puede constituir la primera manifestación de la enfermedad<sup>2</sup>, perteneciendo nuestra paciente a este grupo.

La alteración del sistema nervioso periférico en las fases iniciales de la PAM es similar tanto clínica como electrofisiológica o histológicamente a la presente en una neuropatía vascular no sistémica<sup>3</sup>. Los síntomas neuropáticos son similares en cuanto a la progresión, la distribución y el grado de debilidad y los déficits sensitivos, aunque la severidad se considera mayor en la PAM<sup>2</sup>. Parestesias o dolor en las extremidades (85%) y debilidad (15%)<sup>3</sup> han sido descritos

**Tabla 2** Afectación de los nervios sensitivos de la paciente del caso clínico

Nervio/lugares	Latencia ms	Amplitud mV	Velocidad m/s
<i>Mediano izquierdo- abductor pollicis brevis (APB)</i>			
1. Muñeca	3,45	7,7	
2. Codo		6,7	55,6
<i>Mediano derecho-APB</i>			
1. Muñeca	4,90	0,2	
2. Codo		0,2	67,6
<i>Cubital izquierdo-ADM</i>			
1. Muñeca	2,70	1,7	
2. Codo		2,3	68,9
<i>Cubital derecho-ADM</i>			
1. Muñeca	2,40	4,8	
2. Bajo codo		4,0	54,4
3. Sobrecodo		4,6	72,0
<i>Tibial posterior derecho-AH</i>			
1. Tobillo	10,40	0,1	
2. Rodilla		0,2	34,5

como síntomas de inicio de una neuropatía axonal, como ocurrió en el caso aquí presentado. Por tanto, cuando la alteración del sistema nervioso periférico es una manifestación temprana de vasculitis sistémica, en ausencia de otros órganos o sistemas afectados, se debe llevar a cabo el diagnóstico diferencial con neuropatías vasculares no sistémicas, colagenosis o síndromes paraneoplásicos<sup>4,5</sup>. En nuestro caso la paciente presentaba una mononeuritis múltiple, sin aparentemente otra clínica acompañante, lo que dificultó el diagnóstico inicial, posible gracias a la afectación renal que fue apareciendo y el resultado de la biopsia renal.

La clínica de los pacientes diagnosticados de PAM está claramente definida, pero son escasos los estudios que describan la progresión de la enfermedad. Savage et al observaron que síntomas generales, artralgias o una mínima hemoptisis pueden ocurrir meses o años antes que la fase más definida de la enfermedad<sup>6</sup>. Por tanto, la PAM no puede ser considerada una enfermedad aguda y en nuestra paciente la aparición de los síntomas fue subaguda. El largo intervalo descrito entre los primeros síntomas y su diagnóstico (hasta 12 años) ilustra la dificultad en reconocer esta entidad, sobre todo cuando un único órgano está afectado<sup>7,8</sup>. La realización de una biopsia de nervio periférico se recomienda en estos casos, de cara a la confirmación histológica del problema; en ocasiones, sin embargo, es necesario el estudio histológico de otros órganos para llegar a un diagnóstico etiológico definitivo, como ocurrió en nuestro caso<sup>9</sup>.

El papel patogénico de los ANCA en estas entidades aún no está claro, y por tanto la necesidad de su titulación para el diagnóstico de la PAM es controvertida. Guillevin et al consideran que los ANCA tienen un alto valor diagnóstico para la PAM<sup>1</sup>. Sin embargo, hay una minoría de pacientes (aproximadamente el 10%) con vasculitis definidas por su asociación a ANCA que son ANCA negativas; esto puede ocurrir en fases tempranas de la enfermedad, positivizándose posteriormente como en el caso que describimos, o ser debido a la producción de anticuerpos por debajo del límite de detección de los tests<sup>10</sup>.

El inicio del tratamiento no debe ser retrasado hasta que se haya realizado el diagnóstico de la enfermedad, dado que el pronóstico de la misma depende de la rapidez de instauración de la terapia, y por tanto, de qué órganos diana, como el pulmón o el riñón, estén alterados<sup>11</sup>.

En conclusión, y de acuerdo con los criterios diagnósticos de la PAM referidos en la introducción, en nuestra paciente llegamos al diagnóstico de sospecha de PAM como consecuencia de la presentación subaguda de una mononeuritis múltiple y la alteración de pequeños vasos en la biopsia renal. El inicio temprano del tratamiento dio lugar a una recuperación tanto de la alteración neurológica como de la función renal. La positivización de los ANCA meses después de los primeros síntomas hizo que el diagnóstico de PAM fuera definitivamente establecido.

La aparición de una neuropatía periférica aislada debería, pues, hacernos pensar en la posibilidad de una

enfermedad de pequeño vaso, y concretamente en PAM, dada la variable presentación clínica de esta patología. Proponemos la monitorización seriada de ANCA como protocolo de seguimiento de estas vasculitis.

## Bibliografía

1. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, et al. Microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum.* 1999;42:421–30.
2. Agard C, Mouthon L, Mahr A, Guillevin L. Microscopic Polyangiitis and Polyarteritis Nodosa: How and When Do They Start? *Arthritis Rheum.* 2003;49:709–15.
3. Sugiura M, Koike H, Iijima M, Mori K, Hattori N, Katsuno M, et al. Clinicopathologic features of nonsystemic vasculitic neuropathy and microscopic polyangiitis-associated neuropathy: A comparative study. *J Neurol Sci.* 2006;241:31–7.
4. Campello I, Almárcegui C, Velilla J, Hortells JL, Oliveros A. Neuropatía Periférica en el lupus eritematoso sistémico. *Rev Neurol (Barc).* 2001;33:27–30.
5. Alvira-Duplá MR, Mayayo-Artal E. Síndromes paraneoplásicos con afectación nerviosa periférica. *Rev Neurol (Barc).* 2000;31:1223–5.
6. Savage CO, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ, Lockwood CM. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology, and prognosis. *QJM.* 1985;56:467–83.
7. Cattaneo L, Chierici E, Pavone L, Grasselli C, Manganelli P, Buzio C, et al. Peripheral neuropathy in Wegener's granulomatosis. Churg-Strauss syndrome and microscopic polyangiitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2007;78:1119–23.
8. Greenberg SA. p-ANCA vasculitis neuropathy with 12-year latency between onset of neuropathy and symptoms. *BMC Neurol.* 2002;2:10–4.
9. Andrade R, Moya-Machado A, Gómez-Conde S, García Espinosa A, Molina-Díaz M, Machado-Rojas A. Neuropatías por vasculitis en la infancia. *Rev Neurol (Barc).* 2004;38:619–24.
10. Falk RJ, Hoffman GS. Controversies in small vessel vasculitis-comparing the rheumatology and nephrology views. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19:1–9.
11. Pagnoux C, Guillevin L. Peripheral neuropathy in systemic vasculitides. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17:41–8.

M.A. Tejero-Delgado<sup>a</sup>, A.L. Guerrero<sup>b,\*</sup>, E. Hernández<sup>c</sup>, J. Martín-Polo<sup>b</sup>, J.I. Martín-Serradilla<sup>a</sup>, F. Gutiérrez<sup>b</sup>, F. Iglesias<sup>b</sup>, F. Sánchez-Barranco<sup>a</sup>, E. Laherrán<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial de Palencia, Palencia, España

<sup>b</sup> Sección de Neurología, Complejo Asistencial de Palencia, Palencia, España

<sup>c</sup> Sección de Nefrología, Complejo Asistencial de Palencia, Palencia, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [gueneurol@gmail.com](mailto:gueneurol@gmail.com) (A.L. Guerrero)

doi:10.1016/j.nrl.2010.09.018