

Estudio neurofisiológico en pacientes con artritis reumatoide y subluxación atloaxoidea

Antonio Juan^a, José Valverde^b, Mónica Veciana^c y Jorge Montero^c

^aUnidad de Reumatología. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca. España.

^bServicio de Reumatología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

^cUnidad Neuromuscular. Servicio de Neurología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

Introducción: Los estudios radiológicos demuestran que el 80% de los pacientes afectados de artritis reumatoide con más de 10 años de evolución presentan afectación cervical y que el 40% de ellos presentaba deterioro neurológico. Los potenciales evocados somestésicos (PES) y la estimulación magnética transcortical (PEM) son estudios neurofisiológicos que pueden ser útiles para un diagnóstico precoz de daño neurológico.

Objetivo: Comparar los resultados de los estudios neurofisiológicos (PES y PEM) practicados a pacientes afectados de artritis reumatoide sin clínica neurológica, con y sin subluxación atloaxoidea (SAA), y valorar la eficacia del diagnóstico precoz de la afección de la médula espinal por métodos de electrodiagnóstico.

Material y métodos: Se trata de un estudio de casos y controles que ha incluido a 29 pacientes afectados de artritis reumatoide de más de 3 años de evolución. A todos los pacientes se les han practicado 2 técnicas electrofisiológicas: PES y PEM en el laboratorio de neurofisiología y se han separado los dos grupos según presentaran o no SAA.

Resultados: Participaron en el estudio 29 pacientes, 21 mujeres y 8 varones. En el grupo con SAA, 2 pacientes presentaron una anomalía en el PES (11,7%) y 7 en la PEM (41,1%). En el grupo sin SAA 2 presentaron una PEM alterada (16,6%) y ninguno alteración en el PES. Ningún paciente, afecto o no de SAA, presentó alteración de ambas pruebas electrofisiológicas. No se encontraron diferencias significativas entre la positividad del factor reumatoide o la presencia de erosiones y la afectación de la articulación atloaxoidea. Tampoco se encontraron diferencias entre la edad de presentación o los años de evolución y la SAA.

Conclusiones: En nuestro estudio los pacientes con SAA mostraron una mayor tendencia a presentar alteraciones en los estudios neurofisiológicos que los pacientes sin SAA.

Palabras clave: Artritis reumatoide. Columna cervical. Estudios neurofisiológicos.

Neurophysiologic study in patients with rheumatoid arthritis with atlantoaxial subluxation

Introduction: Radiological studies show that 80% of rheumatoid arthritis (RA) patients with more than 10 years present spinal afflictions and 40% of those patients will present neurological deterioration. The somesthetic evoked potential (SEP) and the transcranial magnetic stimulation (TMS) are neurophysiologic studies that may be useful in early diagnosis of neurological damage.

Objective: To compare the results of the neurophysiologic studies (SEP and TMS) carried out on patients affected with RA without neurological clinic, with or without atlantoaxial subluxation (AAS), and in this way evaluate the efficacy of early diagnosis of the affection of the spinal medulla by electrodiagnostic methods.

Material and methods: Cases and controls study that included 29 patients affected with RA of more than 3 years evolution. All of the patients had 2 electrophysiological techniques carried out on them: SEP and TMS in the neurophysiologic laboratory.

Results: 29 patients participated in the study, of which 21 were females and 8 males. In the group affected with AAS 2 patients presented anomaly in the SEP (11.7%) and 7 in the TMS (41.1%). In the group without AAS 2 presented an altered TMS (16.6%), but no alteration in the SEP. No patient affected or not with AAS, presented alteration of both electrophysiological tests. No significant differences were found between the positivity of the RF or the presence of erosions and the affection of the atloaxoid joint. No differences between the age of outset or years of evolution and the AAS.

Conclusions: In our study patients with AAS showed a greater trend towards the presence of alterations in the electrophysiological studies than the patients without AAS.

Key words: Rheumatoid arthritis. Cervical spine. Neurophysiologic studies.

Correspondencia: Dr. A. Juan.

Unidad de Reumatología. Hospital Son Llàtzer
Ctra. Manacor, km 4. 07198 Palma de Mallorca. España.
Correo electrónico: ajuan@hssl.es

Manuscrito recibido el 8-3-2007 y aceptado el 4-7-2007.

Introducción

La columna cervical está afectada comúnmente en la artritis reumatoide (AR)¹⁻³. La afectación más característica es la subluxación atloaxoidea (SAA) que puede ser de varios tipos: subluxación anterior, la más frecuente, vertical, lateral y posterior³. La prevalencia de la SAA varía de un 19 a un 70% de los pacientes afectos de AR¹⁻⁴, que puede presentarse desde el inicio. Se relaciona con la actividad de la enfermedad y erosiones en las articulaciones periféricas y disminución de la masa ósea^{2,3,5-7}. Los estudios radiológicos demuestran que el 80% de los pacientes con AR a los 10 años tienen afección cervical y el 40% de ellos presentarán deterioro neurológico⁸.

Las manifestaciones clínicas de la SAA son dolor cervical, rigidez, disminución de la movilidad, así como alteraciones y déficit sensitivos y motores, que pueden estar causados tanto por compresión mecánica de la médula como por alteración vascular^{1,9}. La mortalidad aumenta en los pacientes con AR y afección de la columna cervical, aunque ésta no suele ser la causa del fallecimiento^{8,10,11}.

La radiografía simple de columna cervical, principalmente en flexión y extensión máximas en proyección lateral, es el método diagnóstico más ampliamente utilizado para objetivar una disminución del espacio¹². La radiografía puede no mostrar signos patológicos cuando haya alteraciones neurológicas, o bien, al contrario, una radiografía que muestre una SAA importante puede aparecer en un paciente sin afección de la médula espinal^{13,14}.

La resonancia magnética (RM) puede medir con más exactitud los diámetros, y puede indicarnos la etiología de la compresión (p. ej., si hay pannus)^{13,14}. La afección de la médula espinal que se detecta por RM es un factor predictivo de deterioro de la mielopatía en los pacientes con AR, incluso en ausencia de clínica¹³.

Los potenciales evocados somestésicos (PES) y la estimulación magnética transcortical (PEM) son estudios neurofisiológicos que pueden ser útiles para un diagnóstico precoz de daño neurológico. El PES estudia la conducción sensitiva que discurre principalmente por el cordón posterior y la PEM estudia la conducción motora del cordón anterolateral. La normalidad de ambas pruebas indica que la médula espinal está indemne, y han mostrado daño neuronal en pacientes con pruebas de imagen sin afección neurológica^{12,15}.

En el presente estudio comparamos los resultados de los estudios neurofisiológicos practicados a pacientes con AR con y sin SAA, sin clínica neurológica, y así valorar la eficacia del diagnóstico precoz de la afección de la médula espinal por métodos de electrodiagnóstico.

Material y métodos

Diseño: se trata de un estudio descriptivo de serie de casos de pacientes con AR de más de 3 años de evolu-

ción; en este estudio comparamos las características de los pacientes con SAA y los que no la presentaban.

Se seleccionó a los pacientes visitados en las consultas externas de Reumatología y cumplían los criterios de la American College of Rheumatology de 1987 para la clasificación de la AR. Se incluyó en el estudio, como casos, a los pacientes que acudían a la consulta para los controles habituales y presentaban el diagnóstico conocido de SAA; para los controles, se incluyó a los pacientes afectos de AR sin el diagnóstico de SAA. A todos los pacientes se les practicó nuevamente una radiografía lateral de columna. Los pacientes de estudio no presentaban déficit motores, alteraciones de los pares craneales ni alteraciones sensitivas severas o de esfínteres. Ninguno de ellos presentó el reflejo cutáneo plantar en extensión. Todos los pacientes pertenecían al grupo I de la clasificación de Ranawat (tabla 1).

Se los dividió en 2 grupos según presentaran o no una SAA. El diagnóstico de SAA se establece cuando la distancia entre el borde anterior de la apófisis odontoides y el borde posterior del arco anterior del atlas, medida en una radiografía lateral de columna cervical en flexión, es ≥ 3 mm. A todos los pacientes se les practicó una misma técnica de radiología de columna cervical en flexión. El diagnóstico de SAA se estableció por acuerdo de al menos 2 investigadores.

Para las mediciones, se recogieron datos referentes al sexo, la edad de presentación de la AR y los años de evolución a partir de la historia clínica del paciente; el factor reumatoide se midió por nefelometría y se consideró positivo a partir de 20 U/ml en al menos una determinación, al inicio o durante la evolución de la AR. La presencia de erosiones radiológicas se determinó mediante radiografía en flexión máxima de la columna cervical y de manos y pies; se consideró que una AR era erosiva cuando se objetivó al menos una erosión en la radiografía de manos o pies.

A todos los pacientes se les practicó 2 técnicas electrofisiológicas: PES y PEM en el laboratorio de neurofisiología; el mismo neurofisiólogo realizó todas las exploraciones. El PES consiste en una estimulación percutánea del nervio mediano en muñeca y la detección en el área parietal contralateral (C3-C4, sistema 10-20) mediante electrodos de superficie (referencia Fz) con un promedio de más de 500 estímulos en 2 series. La PEM se rea-

TABLA 1. Clasificación de Ranawat

I. Pacientes sin déficit neurológicos
II. Pacientes con parestesias, hiperreflexia y sensación subjetiva de pérdida de fuerza
III. Pacientes afectados de déficit motor
IIIA. Posibilidad para la deambulaci3n
IIIB. Imposibilidad para la deambulaci3n

liza mediante estimulación magnética con Magstim 200 de pala simple con la detección en territorios cubitales (hipotenar) de ambos lados. La determinación de la conducción motora central se ha realizado a partir del método de ondas F.

En el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS para Windows versión 11.

Para determinar el efecto de cada variable utilizamos pruebas no paramétricas, el test de la U de Mann-Witney para variables de tipo cuantitativas, y las pruebas de la χ^2 y exacta de Fisher para las variables de tipo cualitativo.

Resultados

Participaron en el estudio 29 pacientes, 21 mujeres y 8 varones; 12 (9 mujeres y 3 varones) no presentaban SAA y 17 (12 mujeres y 5 varones) sí la presentaban. De los pacientes con SAA, 11 (64,7%) tenían erosiones, y 12 (70,5%), factor reumatoide positivo; de los que no tenían SAA, 8 (66,6%) presentaban una AR erosiva y 7 (58,3%) eran seropositivos (tabla 2).

La distancia media \pm desviación estándar de la SAA fue $4,9 \pm 1,7$ mm y un rango de 3-8 mm. El tiempo de evolución de la AR osciló entre 3 y 35 años; por otro lado, la edad de inicio abarcó desde los 18 hasta los 66 años.

Los resultados de las pruebas electrofisiológicas practicadas fueron los siguientes: en el grupo con SAA, 2 (11,7%) pacientes presentaron una anomalía en el PES y 7 (41,1%), en la PEM; con la peculiaridad de que los 2 pacientes que tuvieron el PES alterado eran varones y los 7 con el PEM disminuido eran mujeres. En el grupo sin SAA, 2 (16,6%) pacientes presentaron una PEM alterada y ninguno alteración en el PES. Por tanto, 9/17 (52,9%) pacientes del grupo con alteración radiológica

en la columna cervical tenían datos electrofisiológicos de daño medular, mientras que sólo 2/12 (16,6%) pacientes del otro grupo los tenían ($p = 0,06$). Ningún paciente, con o sin SAA, presentó alteración en ambas pruebas electrofisiológicas.

No se encontraron diferencias significativas entre la positividad del factor reumatoide (FR) o la presencia de erosiones y la afección de la articulación atloaxoidea. Tampoco se encontraron diferencias entre la edad de presentación o los años de evolución y la SAA. En cuanto al grupo de pacientes con alteraciones electrofisiológicas (PES y PEM), hubo diferencias, sin significación estadística debido a la pequeña muestra, en cuanto al sexo, ya que los 2 pacientes con alteración en el PES presentaban SAA y eran varones (el 40% de los varones con SAA), que no estaba alterado en ninguna mujer. No se encontraron diferencias entre las alteraciones neurofisiológicas, los años de evolución de la AR, la edad de presentación, la positividad del FR y la presencia de erosiones. No han aparecido diferencias significativas entre la distancia de la SAA y las alteraciones neurofisiológicas.

Discusión

Al tratarse de un estudio con un número limitado de pacientes, los resultados deben interpretarse con cautela, aunque son similares a los descritos previamente.

En nuestro estudio los pacientes con SAA mostraron una mayor tendencia a las alteraciones en los estudios neurofisiológicos que los pacientes sin SAA. La PES fue normal en todos los pacientes sin SAA y estuvo alterada en 2 de los pacientes con SAA. Se objetivó un enlentecimiento de la conducción motora en 7 pacientes con SAA y también en 2 sin SAA. Ningún paciente presentó ambas exploraciones neurofisiológicas alteradas.

Todos nuestros pacientes pertenecían al grupo I de la clasificación de Ranawat, a partir del grupo II ya aparecen síntomas neurológicos que nos pueden indicar una alteración de la médula espinal; por tanto, los pacientes del grupo I son los que pueden beneficiarse más de un diagnóstico precoz. El estudio nos muestra que un 52,9% de los pacientes con SAA presenta alguna alteración neurofisiológica, comparado con un 16,6% del grupo de pacientes sin SAA; esta diferencia es significativa. La práctica de las 2 técnicas neurofisiológicas aumentó la sensibilidad en el diagnóstico de la afección neurológica por SAA, ya que ningún paciente presentó ambas técnicas alteradas, está por determinar si la normalidad de ambas exploraciones la descarta.

Hay trabajos que señalan a los estudios neurofisiológicos como métodos de diagnóstico precoz de la afección neurológica cervical por la AR^{12,15,16}. Es importante el diagnóstico precoz ya que la clínica neurológica aparece tardíamente y los síntomas pueden solaparse con otras

TABLA 2. Características y resultados del estudio

Características	SAA (12)	Sin SAA (17)	p
Mujeres	12 (70,6%)	9 (75%)	0,98
Erosiones	11 (64,7%)	8 (66,6%)	0,61
Factor reumatoide	12 (70,5%)	7 (58,3%)	0,69
Años con artritis reumatoide	$12,9 \pm 7,5$	$9,5 \pm 5,2$	0,17
Edad de inicio	$50,4 \pm 12,6$	$52,4 \pm 8,2$	0,79
PES alterado	2 (11,7%)	0	0,49
PEM alterado	7 (41,1%)	2 (16,6%)	0,23
Total alterado	9 (52,9%)	2 (16,6%)	0,06

Valores expresados como media \pm desviación estándar para las variables continuas o n (%) para las variables categóricas. PEM: estimulación magnética transcortical; PES: potenciales evocados somestésicos; SAA: subluxación atloaxoidea.

manifestaciones de la AR (atrofia de músculos interóseos, neuropatía periférica, rigidez de manos, etc.). Debemos recordar que todos los pacientes estaban asintomáticos en el momento del estudio, tanto en la anamnesis del dolor como en la exploración física dirigida a la búsqueda de déficit neurológicos, tanto motores como sensitivos.

Se sabe que la RM es el método más específico para ver la morfología cervical, principalmente medular, y es muy sensible para detectar anomalías en esas zonas¹⁴, aunque no estudia la funcionalidad de las vías neuronales. Otras pruebas diagnósticas de la lesión medular por SAA pueden ser la tomografía computarizada tridimensional de columna cervical¹⁷ y la eco-Doppler de los troncos supraaórticos en posiciones de movimientos extremos de la columna cervical¹⁸.

Las pruebas electrofisiológicas no sustituyen a la RM, posiblemente ambas pruebas se complementen y den una visión más ajustada de las vías neuronales, ya que debe tenerse en cuenta que pueden aparecer alteraciones patológicas tanto en radiografías como en RM (incluidas lesiones de médula espinal) sin alteraciones funcionales, o viceversa; por tanto, la valoración radiológica se puede complementar con estudios electrofisiológicos^{12,14,15}. Pueden presentarse alteraciones neurológicas no atribuidas a una subluxación (p. ej., por vasculitis medular, tejido de granulación, pannus sinovial, etc.)^{14,16,18,19}. Interesa un diagnóstico precoz ya que el tratamiento, tanto conservador dirigido como quirúrgico, puede mejorar la clínica neurológica y disminuir la progresión^{9,18,20-23}.

No encontramos diferencias significativas en cuanto a sexo, erosiones, edad de inicio y años de evolución de la AR (discretamente mayor en pacientes con SAA, sin ser significativo). Aunque se sabe que los pacientes con SAA tienen más erosiones y más alta prevalencia de seropositividad del FR que los que no tienen SAA^{2,3,5-7}; en nuestro estudio estas diferencias no fueron significativas. La diferencia con otros trabajos se debe, seguramente, a que nuestro grupo era muy pequeño y el diseño del estudio no pretendía caracterizar a los pacientes según su afección cervical; para este objetivo se necesita una muestra mucho mayor. Consideramos que la homogeneidad de los 2 grupos, en cuanto a edad, edad de presentación de la AR, años de evolución, positividad del FR y presencia de erosiones, descarta la interferencia con otras variables, además de que haya o no SAA. No encontramos una relación entre las alteraciones neurofisiológicas y la distancia de la SAA. Algunos autores han mostrado datos similares de alteraciones neurofisiológicas en pacientes afectados o no de SAA¹⁹, a diferencia de otros que encuentran una mayor prevalencia en SAA²⁴, lo que objetiva una alta especificidad de los estudios neurofisiológicos para el diagnóstico de SAA, aunque una baja sensibilidad (similar a nuestros resultados). Es de interés que los 2 pacientes con alteración del PES fuesen varones, este dato no se ha descrito con

anterioridad aunque pueda ser por el tamaño muestral o debido al azar.

En resumen, creemos interesante el dato de la aparición de alteraciones neurofisiológicas en pacientes afectados de AR con SAA sin clínica acompañante. La diferencia en la prevalencia de alteraciones neurofisiológicas entre los pacientes con y sin SAA es clara y no puede explicarse por otras variables clinicoradiológicas. Aunque la muestra es limitada y no pueden extraerse conclusiones definitivas, los resultados concuerdan con la mayoría de los estudios previos^{12,14}. La suma de ambos estudios parece aumentar su potencia diagnóstica al no haber ningún paciente que presente ambas exploraciones patológicas. Al no haber practicado RM a los pacientes, no conocemos la correlación entre ésta y las exploraciones complementarias, ya que la RM es la prueba de imagen que mejor define la posible lesión anatómica medular cervical en los pacientes con AR.

Bibliografía

1. Delamarter RB, Bohlman HH. Postmortem osseous and neuropathologic analysis of the rheumatoid cervical spine. *Spine*. 1994;19:2267-74.
2. Oda T, Fujiwara K, Yonenobu K, Azuma B, Ochi T. Natural course of cervical spine lesions in rheumatoid arthritis. *Spine*. 1995;20:1128-35.
3. Naranjo A, Carmona L, Gavrilu D, Balsa A, Belmonte MA, Tena X, et al; EMECAR Study-Group. Prevalence and associated factors of anterior atlantoaxial luxation in a nation-wide sample of rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22:427-32.
4. Kauppi M, Hakala M. Prevalence of cervical spine subluxations and dislocations in a community-based rheumatoid arthritis population. *Scand J Rheumatology*. 1994;23:133-6.
5. Neva MH, Kotaniemi A, Kaarela K, Lehtinen JT, Belt EA, Kauppi M. Atlantoaxial disorders in rheumatoid arthritis associate with the destruction of peripheral and shoulder joints, and decreased bone mineral density. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21:179-84.
6. Neva MH, Isomaki P, Hannonen P, Kauppi M, Krishnan E, Sokka T. Early and extensive erosiveness in peripheral joints predicts atlantoaxial subluxations in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1775-8.
7. Paimela L, Laasonen L, Kankaanpää E, Leirisalo-Repo M. Progression of cervical spine changes in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1997;24:1280-4.
8. Johnston RA. Review of the spinal complications of rheumatoid disease. *Neurosurg Q*. 1988;8:206-15.
9. Casey ATH, Crockard HA, Bland M, Stevens J, Moskvich R, Ransford AO. Surgery on the rheumatoid cervical spine for the non-ambulant myelopathic patient-too much, too late? *Lancet*. 1996;347:1004-7.
10. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT. High mortality in patients with rheumatoid arthritis and atlantoaxial subluxation. *J Rheumatol*. 2001;28:2425-9.
11. Neva MH, Myllykangas-Luosujärvi R, Kautiainen H, Kauppi M. Mortality associated with cervical spine disorders: a population-based study of 1,666 patients with rheumatoid arthritis who died in Finland in 1989. *Rheumatology*. 2001;40:123-7.
12. Castro S, Vestraete K, Mielants H, Vanderstraeten G, De Reuck J, Veys EM. Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis: a clinical, neurological and radiological evaluation. *Clin Exp Rheumatol*. 1994;12:369-74.
13. Hamilton JD, Johnston RA, Madhok R, Capell HA. Factors predictive of subsequent deterioration in rheumatoid cervical myelopathy. *Rheumatology*. 2001;40:811-5.
14. Stiskal MA, Neuhold A, Szolar DH, Saeed M, Czerny C, Leeb B, et al. Rheumatoid arthritis of the craniocervical region by MR imaging: Detection and characterization. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;165:585-92.
15. Katz LM, Emsellem HA, Borenstein DG. Evaluation of cervical spine inflammatory arthritis with somatosensory evoked potentials. *J Rheumatol*. 1990;17:508-14.
16. Toolanen G, Knibestol M, Larsson SE, Landman K. Somatosensory evoked potentials (SSEPs) in rheumatoid cervical subluxation. *Scand J Rheumatol*. 1987;16:17-25.

17. Ostensen H, Gudmundsen TE, Haakonsen M, Lagerqvist H, Kaufmann C, Ostensen M. Three dimensional CT evaluation of occipito-atlantoaxial dislocation in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1998;27:352-6.
18. Babic-Naglic D, Neseck-Madaric, Potocki K, Lelas-Bahun N, Curkovic B. Early diagnosis of rheumatoid cervical myelopathy. *Scand J Rheumatol.* 1997;26:247-52.
19. Cartry O, Collet P, Convers P, Barral FG, Michel D, Alexandre C. Are somatosensory evoked potential recording and magnetic resonance imaging useful for evaluating the risk of neurologic compromise in rheumatoid arthritis patients with atlantoaxial subluxation? *Rev Rhum Engl Ed.* 1996;63:584-92.
20. Kauppi M, Leppänen L, Heikkilä S, Lahtinen T, Kautiainen H. Active conservative treatment of atlantoaxial subluxation in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1998;37:417-20.
21. McRorie ER, McLoughlin P, Russell T, Beggs I, Nuki G, Hurst NP. Cervical spine surgery in patients with rheumatoid arthritis: an appraisal. *Ann Rheum Dis.* 1996;55:99-104.
22. Peppelman WC, Kraus DC, Donaldson WF, Agarwal A. Cervical spine surgery in rheumatoid arthritis: improvement of neurologic deficit after cervical spine fusion. *Spine.* 1993;18:2375-9.
23. Oostveen JCM, Van de Laar AFJ, Geelen JAG, Graaff R. Successful conservative treatment of rheumatoid subaxial subluxation resulting in improvement of myelopathy, reduction of subluxation, and stabilisation of the cervical spine. A report of two cases. *Ann Rheum Dis.* 1999;58:126-9.
24. Rosa C, Alves M, Queirós MV, Morgado F, Mendoza A. Neurologic involvement in patients with rheumatoid arthritis with atlantoaxial subluxation – a clinical and neurophysiological study. *J Rheumatol.* 1993;20:248-52.