CASOS CLÍNICOS

Manifestaciones neurológicas de la granulomatosis de Wegener. Caso clínico

Raimundo López-Rodríguez¹, Jorge García-González², Joaquín Campos-Franco¹, Nieves Mallo-González¹, María Rosario Alende-Sixto¹.

Neurological involvement in Wegener's granulomatosis. Report of one case

Wegener's granulomatosis is a systemic necrotizing vasculitis that affects medium size and small vessels. Neurological involvement occurs in 22% to 54% of patients, mainly in the form of mononeuritis multiplex. Central nervous system involvement is reported in only 2% to 8% of the cases. We report a 42-year-old male who presented with headache, diplopia, third and sixth cranial nerve palsies and left eye amaurosis associated to mass located in the left Meckel cavum and diffuse meningeal involvement. A biopsy of the mass disclosed a chronic granulomatous necrotizing inflammation with Langhans giant cells. A chest CAT scan showed three cavitated lung nodules and ANCA antibodies were positive in a titer of 1:80. Treatment with steroid and cyclophosphamide was started and cranial nerve palsies resolved and the number and size of lung nodules decreased. The patient was lost from follow up (Rev Méd Chile 2007; 135: 913-16).

(Key words: Meningitis aseptic; Vasculitis; Wegener granulomatosis)

Recibido el 18 agosto, 2006. Aceptado el 29 de septiembre, 2006.

¹Servicio de Medicina Interna, ²Servicio de Oncología Médica, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. A Coruña, España.

La granulomatosis de Wegener es una vasculitis necrotizante que puede afectar a los vasos de mediano y pequeño calibre de cualquier órgano. Según el grado de afectación se clasifica en: forma localizada en el tracto respiratorio superior o inferior, forma sistémica precoz y forma clásica o generalizada¹.

Las manifestaciones neurológicas se producen en 22% a 54% de los pacientes. Lo más frecuente es la neuropatía periférica, especialmente la mononeuritis múltiple, mientras que la afectación del sistema nervioso central (SNC) ocurre sólo en 2% a 8% de los casos²⁻⁶.

El *American College of Rheumatology* (ACR) ha establecido unos criterios para su diagnóstico que tienen, cuando se cumplen dos de ellos, una sensibilidad de 88% y una especificidad de 92%: inflamación dolorosa nasal u oral o úlceras orales indoloras o rinitis hemorrágica; radiografía de tórax con nódulos, infiltrados fijos o cavitaciones;

Correspondencia a: Dr. Raimundo López Rodríguez. Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario. c/ A Choupana s/n 15706 Santiago de Compostela, A Coruña, España. Teléfono: 981950522 Fax: 981950501. E mail: lopezrodriguez.rm@gmail.com

microhematuria o cilindros hemáticos en el sedimento urinario; e inflamación granulomatosa de la pared de una arteria o en el área perivascular o extravascular, o hemoptisis si no se puede realizar biopsia⁷.

Los anticuerpos antineutrófilos con patrón citoplásmico (ANCA-c) y dirigidos contra la proteína 3, presentan una sensibilidad de 95% y una especificidad de 98% cuando la forma generalizada se encuentra en actividad⁸. Sin embargo, en las formas localizadas, en la sistémica precoz, o en la generalizada inactiva su sensibilidad desciende a 65%-70%⁹, por lo que su negatividad no excluye el diagnóstico de esta entidad.

CASO CLÍNICO

Varón de 42 años de edad que, a los siete meses de ser diagnosticado de otitis media serosa del oído izquierdo, consultó por diplopía, rinorrea y cefalea. En la exploración física se objetivó paresia del III y VI pares craneales izquierdos y amaurosis del ojo izquierdo. La resonancia nuclear magnética (RNM) cerebral demostró una lesión expansiva submucosa de 3 cm de diámetro en el cavum de Meckel izquierdo, con realce tras la administración de contraste, que obstruía la trompa de Eustaquio y se extendía a la base del cráneo, afectando tenuemente a la hendidura orbitaria inferior izquierda. Así como un engrosamiento difuso de las meninges que realza tras la administración de contraste.

Ante estos hallazgos ingresó en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico de Málaga para estudio de la lesión del cavum. Una RNM cerebral objetivó, además de lo anteriormente reseñado, una lesión isquémica en la cabeza del núcleo caudado izquierdo. La biopsia del cavum fue informada intraoperatoriamente como tumor pobremente diferenciado, probablemente carcinoma, y con el diagnóstico de tumor de cavum izquierdo, estando pendiente del resultado definitivo de anatomía patológica, se trasladó a nuestro centro para recibir tratamiento.

Estando ingresado en el servicio de oncología médica de nuestro hospital, la biopsia fue informada como inflamación crónica granulomatosa, necrotizante, con células gigantes multinucleadas tipo Langhans, con tinción Ziehl-Neelsen negativa. Se realizaron dos biopsias de cavum que obtuvieron tejido inflamatorio agudo y crónico, por lo que se

administró dexametasona antes de realizar una nueva biopsia. Al iniciar tratamiento con corticoides se resolvió la paresia de los pares craneales y mejoró su estado general, por lo que nos comentaron el caso para completar el estudio de su enfermedad. En ese momento presentaba unas constantes normales y en la exploración física sólo destacaba: pupila en midriasis media, poco reactiva, y amaurosis en el ojo izquierdo, ligera paresia de la extremidad inferior izquierda, reflejo cutáneo plantar derecho indiferente e izquierdo flexor y lesiones de apariencia purpúrica en ambas extremidades inferiores.

En la analítica de sangre sólo destacaba una anemia normocítica normocrómica (Hb 8,1 mg/dl, VCM 85 fl, CHCM 31,8), leucocitosis con neutrofilia (13.200 leucocitos, 86% PMN) y VSG 107 mm en la primera hora. La analítica de orina presentaba indicios de proteínas, 20-30 leucocitos y abundantes hematíes/c; y la orina de 24 h una proteinuria de 0,07 g/l. Los ANCA fueron positivos a título 1/80 con anticuerpos antiproteínasa 3 positivos. La tomografía axial computarizada (TAC) tóraco-abdominal mostró tres nódulos pulmonares cavitados, pequeñas lesiones focales hepáticas y esplénicas y lesiones renales bilaterales de apariencia isquémica. El estudio neurooftalmológico objetivó una atrofia completa del nervio óptico izquierdo y un defecto pupilar aferente completo, mientras que los potenciales evocados visuales demostraron una alteración bilateral de las respuestas del córtex visual, más acusadas en el lado izquierdo. La electromiografía de las extremidades inferiores puso de manifiesto la existencia de una polineuropatía motora axonal.

Se instauró tratamiento oral con prednisona, 1 mg/kg, y ciclofosfamida, 2 mg/kg, objetivándose a los tres meses Hb 13,9 mg/dl, VSG 15 mm en la primera hora, ANCA positivos a título 1/20 con anticuerpos antiproteínasa 3 positivos, 5-10 hematíes/c en el sedimento urinario, disminución del número y tamaño de las lesiones pulmonares así como resolución de la lesión del cavum. Posteriormente se perdió el seguimiento debido a que el paciente regresó a Málaga.

DISCUSIÓN

Las manifestaciones neurológicas pueden aparecer en cualquier momento de la enfermedad, aunque son más frecuentes en estadios avanzados³. Se han

implicado tres mecanismos en su patogenia: la extensión del tejido granulomatoso desde la cavidad nasal, paranasal u orbitaria, el desarrollo de granulomas en el cerebro, meninges, nervios craneales o en el hueso parietal y la vasculitis granulomatosa del SNC. Hasta en 30% de los casos son el resultado de una combinación de estos mecanismos⁴.

La enfermedad del SNC asociada a la granulomatosis de Wegener puede clasificarse en: paquimeningitis hipertrófica crónica (PHC), afectación de la glándula pituitaria y vasculitis del SNC¹⁰.

La PCH puede afectar al cerebro o, menos frecuentemente, a la médula espinal. En aproximadamente 60% de los pacientes se presenta al inicio de la enfermedad y en 40% de los casos no existe afectación extracraneal¹⁰. La manifestación más frecuente de la PHC cerebral es la cefalea que suele ser severa y resistente a los analgésicos^{5,10-13}. Aproximadamente 50% de los casos presentan neuropatía craneal, fundamentalmente del III, V, VI, VII y VIII par, que produce pérdida de visión y diplopía^{5,10,11,13}. En menos de 25% de los pacientes existen otras manifestaciones como convulsiones, encefalopatía, meningismo o parálisis límbica^{10,14}. La PHC espinal suele producir paraplejía^{10,13}.

El estudio del líquido cefalorraquídeo demuestra, en 70% de los casos, pleocitosis de predominio mononuclear o proteinorraquia^{10,11,14}. Aunque existe poca correlación entre las alteraciones del líquido cefalorraquídeo y la severidad clínica o radiológica de la enfermedad¹². La RNM presenta mayor sensibilidad que el TAC para el estudio de la enfermedad meníngea y muestra un engrosamiento focal o difuso de la duramadre que realza tras la administración del contraste^{5,6}. Los hallazgos de la biopsia meníngea varían desde un infiltrado inflamatorio inespecífico hasta un infiltrado linfocitario, granulomas necrotizantes y células gigantes multinucleadas^{2,4,11,13,14}. Nuestro paciente presentaba en la RNM un engrosamiento difuso de las meninges que realizaba tras la administración de contraste. No se realizó biopsia ya que cumplía los criterios del ACR⁷ para ser diagnosticado de granulomatosis de Wegener, y se había demostrado la presencia de granulomas necrotizantes en la lesión del cavum.

La afectación de la glándula pituitaria es poco frecuente, afecta sobre todo al lóbulo posterior y suele producir una diabetes insípida central o hiperprolactinemia^{10,15}. En 25% de los pacientes puede producir panpituitarismo y ocasionar alte-

raciones visuales en 17% de los casos¹⁰. La RNM muestra una glándula pituitaria aumentada de tamaño y con realce tras la administración de contraste, aunque puede resultar normal^{10,15}.

La vasculitis granulomatosa del SNC suele manifestarse con clínica neurovascular: hemorragia intracerebral o subaracnoidea, accidentes isquémicos transitorios, infartos cerebrales, mielopatía isquémica, trombosis venosas o arteriales^{2,4,10}. No obstante, puede producir otras alteraciones como convulsiones, encefalopatía, ceguera o alteración del nivel de conciencia^{2,10}. La arteriografía cerebral tiene una baja rentabilidad para su diagnóstico debido a que afecta a los vasos de pequeño calibre^{2,13}. El diagnóstico suele realizarse en función de variables indirectas como la presencia de enfermedad extracraneal y la respuesta al tratamiento inmunosupresor¹⁰. Los infartos cerebrales secundarios a la granulomatosis de Wegener ocurren en menos de 4% de los casos^{2,4}. Nuestro paciente no presentaba factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cerebrovascular y se demostró una lesión isquémica en la cabeza del núcleo caudado que no existía en la primera RNM cerebral realizada, lo que sugiere que la granulomatosis de Wegener fue la responsable del infarto cerebral.

El tratamiento de elección de la forma generalizada de la granulomatosis de Wegener es la asociación de corticoides (1 mg/kg/día) y ciclofosfamida (2 mg/kg/día) por vía oral^{1,3,16}. Los corticoides, orales o intravenosos, evitan la progresión de la enfermedad y produce un mejoría sintomática¹⁶. En nuestro paciente la dexametasona parenteral resolvió la neuropatía craneal, disminuyó la VSG y mejoró su estado general. El metotrexato puede utilizarse en las formas localizadas, cuando la ciclofosfamida está contraindicada o produce toxicidad^{1,16}. En los pacientes con manifestaciones neurológicas se emplea el mismo esquema de tratamiento que en los pacientes que no tienen afectación cerebral³. Si la afectación del SNC se produce mientras reciben tratamiento inmunosupresor puede ser útil el empleo de metotrexato, inmunoglobulinas intravenosas o infliximab^{1,10}.

La granulomatosis de Wegener presenta con el tratamiento adecuado una supervivencia a los 5 años mayor de 75% y en muchos casos se alcanza la remisión completa³. La severidad del daño neurológico y su reversibilidad dependen de que se alcance el diagnóstico y se inicie el tratamiento de forma precoz^{2,14}.

REFERENCIAS

1. JAYNE D. Update on the European Vasculitis Study Group trials. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 48-55.
2. NISHINO H, RUBINO FA, DEREMEE RA, SWANSON JW, PAIRISI JE. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Ann Neurol* 1993; 33: 4-9.
3. HOFFMAN GS, KERR GS, LEAVITT RY, HALLAGAN CW, LEBORICS RS, TRAVIS WD ET AL. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116: 488-98.
4. DRACHMAN DA. Neurological complications of Wegener's granulomatosis. *Arch Neurol* 1963; 8: 145-55.
5. PROVENZALE JM, ALLEN NB. Wegener granulomatosis: CT and MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17: 785-92.
6. MAMELAK AN, KELLY WM, DAVIS RL, ROSENBLUM ML. Idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis. Report of three cases. *J Neurosurg* 1993; 79: 270-6.
7. LEAVITT RY, FAUCI AS, BLOCK DA, MICHEL BA, HUNDER GG, AREND WP ET AL. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1101-7.
8. NOLLE B, SPECKS U, LUDEMANN J, ROHRBACH MS, DEREMEE RA, GROSS WL. Anticytoplasmic autoantibodies: their immunodiagnostic value in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1989; 111: 28-40.
9. RAO JK, WEINBERGER M, ODDONE EZ, ALLEN NB, LANDSMAN P, FEUSSNER JR. The role of antineutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) testing in the diagnosis of Wegener granulomatosis. A literature review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 925-32.
10. SEROR R, MAHR A, RAMANOELINA J, PAGNOUX C, COHEN P, GUILLEVIN L. Central nervous system involvement in Wegener granulomatosis. *Medicine* 2006; 85: 54-65.
11. JINNAH HA, DIXON A, BRAT DJ, HELLMANN DB. Chronic meningitis with cranial neuropathies in Wegener's granulomatosis. Case report and review of the literature. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 573-7.
12. SPECKS U, MODER KG, McDONALD TJ. Meningeal involvement in Wegener granulomatosis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 856-9.
13. NISHINO H, RUBINO FA, PARISI JE. The spectrum of neurologic involvement in Wegener's granulomatosis. *Neurology* 1993; 43: 1334-7.
14. WEINBERGER LM, COHEN ML, REMLER BF, NAHEEDY MH, LEIGH RJ. Intracranial Wegener's granulomatosis. *Neurology* 1993; 43: 1831-34.
15. CZARNECKI EJ, SPIECKLER EM. MR demonstration of Wegener granulomatosis of the infundibulum, a cause of diabetes insipidus. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16(Suppl): 968-70.
16. LANGFORD CA, SÉLLER MC. Update on the diagnosis and treatment of Wegener's granulomatosis. *Adv Intern Med* 2001; 46: 177-206.