

Afectación cerebral en la granulomatosis de Wegener. Reporte de caso

Brain involvement in Wegener's granulomatosis. Case report

Dr. José Leonardo Acosta Quintana¹, Dr. Christian Xavier Diez Pingel²,
Dra. María Lorena Acosta García³, Dra. Salomé Álvarez⁴

*Médico Postgradista B5 de la Universidad San Francisco de Quito en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Carlos Andrade Marín, Quito-Ecuador¹ ;
Médico Tratante del Servicio de Neurocirugía del Hospital Carlos Andrade Marín, Quito-Ecuador² ;
Médico del Hospital Metropolitano, Quito-Ecuador³ ;
Médico Tratante del Servicio de Patología del Hospital Carlos Andrade Marín, Quito-Ecuador⁴*

Recibido: 10 de julio 2016 Aceptado: 20 de agosto 2016

Resumen:

La granulomatosis con poliangeítis (GPA) –antes denominada granulomatosis de Wegener– es una enfermedad autoinmunitaria multisistémica poco frecuente, de etiología desconocida. En esta enfermedad el compromiso del sistema nervioso central es muy raro aunque tiene mucha importancia porque se relaciona con períodos refractarios. El diagnóstico diferencial de las manifestaciones cerebrales de la GPA es difícil porque no hay signos radiográficos excluyentes de otras lesiones intra o extra-axiales.

Este artículo presenta el caso de un paciente con granulomatosis de Wegener de larga evolución, que debuta con crisis convulsivas y focalidad neurológica secundarias a una lesión intraaxial parietal izquierda. Las características sintomáticas, histopatológicas y radiográficas se describen cuidadosamente y se discute el papel de la cirugía para esclarecer el diagnóstico en este paciente.

Palabras claves: granulomatosis de Wegener, sistema nervioso central, vasculitis cerebral, reporte de caso.

Abstract:

The granulomatosis with polyangiitis (GPA), known before as Wegener's granulomatosis, is an autoimmune multisystemic disease, not so common, of unknown etiology. The compromise of this particular disease to the neurological central system is very rare although it's very important because of its relationship with refractory disease periods.

The differential diagnosis of the manifestations of the GPA at cerebral level it's not easy to see because there are not that allows the exclusion of other lesions intra or extra axials.

We present the case of the patient with Wegener granulomatosis of long evolution that begins with seizures and motor deficit secondary to a left parietal intra axial mass. The clinical characteristics histopathological and radiological are careful described and the role of surgery in management is discussed.

Key words: Wegener's granulomatosis, central nervous system, cerebral vasculitis, case reports.

Abreviaturas: *GPA:* granulomatosis con poliangeítis, *SNC:* sistema nervioso central, *TAC:* tomografía computarizada, *RMN:* resonancia magnética nuclear.

Correspondencia: Dr. José Leonardo Acosta Quintana
Teléfono: (593) 987366691
e-mail: jlaq2001@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La granulomatosis con poliangeítis (GPA) –antes denominada granulomatosis de Wegener– es una enfermedad autoinmunitaria multisistémica poco frecuente, de etiología desconocida. Sus características distintivas incluyen inflamación granulomatosa necrosante y vasculitis paucimunitaria en los vasos sanguíneos de pequeño y mediano tamaño.¹

La GPA afecta con mayor frecuencia al sistema nervioso periférico; ocurre en hasta 67% de pacientes¹, especialmente en el período más tardío de la enfermedad; en cambio, el compromiso del sistema nervioso central es de 2 a 45% según, varias series.^{2,3,18,19}

Recientemente, se ha reparado en la importancia de las manifestaciones granulomatosas en el SNC por su alta frecuencia en los casos refractarios.³ El diagnóstico diferencial de las manifestaciones cerebrales de la GPA es difícil porque no hay hallazgos radiográficos que permitan excluir otras lesiones intra o extra-axiales.

El presente artículo presenta un caso de un paciente con larga historia de granulomatosis de Wegener que debuta con crisis convulsivas y focalidad neurológica secundarias a una lesión intraaxial parietal izquierda. Las características sintomáticas y radiográficas se describen cuidadosamente y se discute el papel de la cirugía en el manejo de este paciente.

CASO CLÍNICO

En octubre de 2014 ingresó al Servicio de Neurocirugía del Hospital Carlos Andrade Marín un hombre de 36 años de edad con antecedentes de granulomatosis de Wegener diagnosticada hace 8 años y tratada con prednisona 5 mg una vez al día y rituximab anual; presentó crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas. La evaluación inicial determinó hemiparesia braquio-crural derecha asociada con hipoestesia dolorosa y respuesta plantar extensora derecha.

Los estudios de imagen evidenciaron una lesión expansiva intraaxial parietal posterior izquierda isodensa asociada con importante edema perilesional que, en la resonancia magnética con contraste, se observó un reforzamiento difuso y tenue sin márgenes definidos (*Figuras 1,2,3,4,5*).

Los estudios de laboratorio de ingreso reportaron únicamente neutrofilia.

En la exéresis de la lesión se encontró engrosamiento de la duramadre, gran cantidad de vasos malformados intraxiales con amplia gliosis. El control postoperatorio de imagen mostró exéresis parcial de la lesión asociada con edema perilesional notable (*Figura 6*).

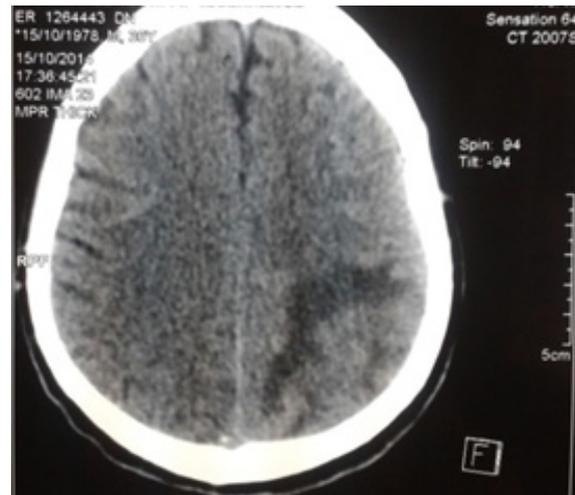
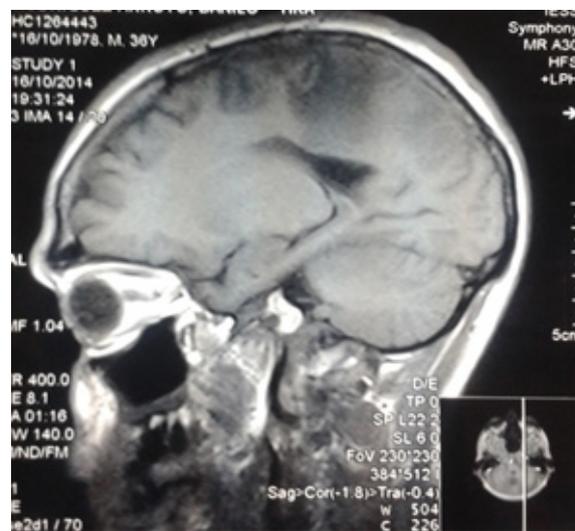
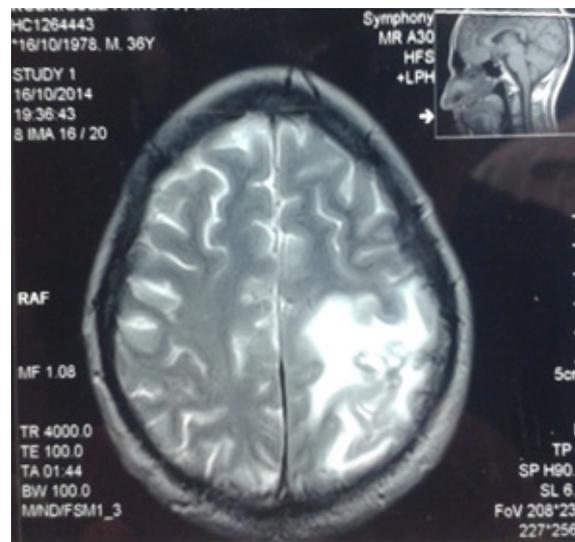


Figura 1. TAC simple de encéfalo corte axial: lesión intraaxial parietal posterior izquierda isodensa sin márgenes definidos asociada a importante edema perilesional



Figuras 2 y 3. RMN simple de encéfalo: lesión intraaxial parietal posterior izquierda isointensa en T1 corte sagital, e hiperintensa en T2 corte axial



Figuras 3.

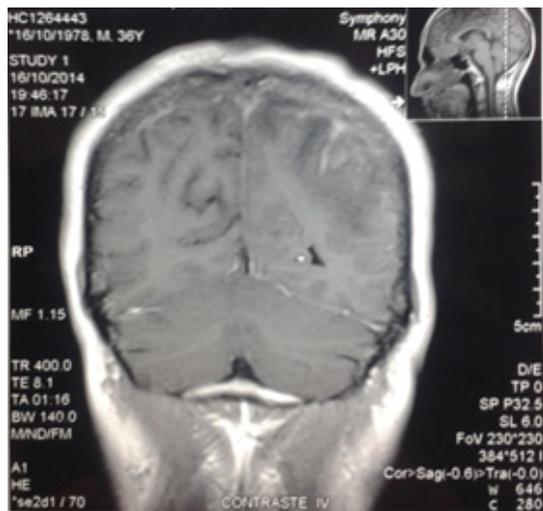


Figura 4.

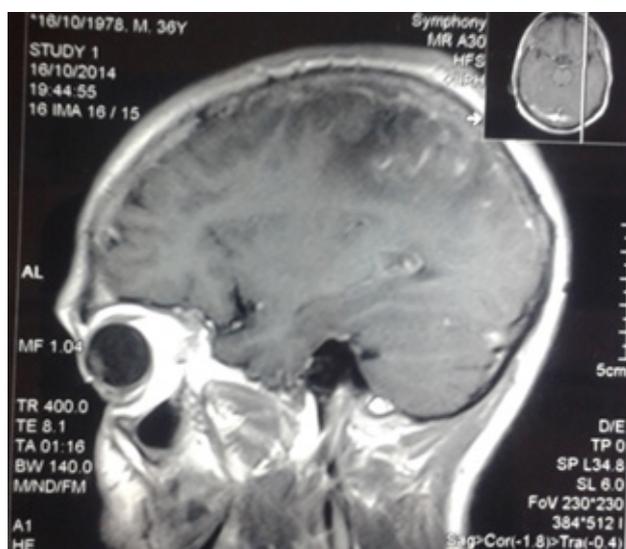


Figura 5.

Figuras 4 y 5. RMN contrastada de encéfalo: reforzamiento difuso con gadolinio, sin márgenes definidos (corte coronal y sagital respectivamente)



Figura 6. TAC simple de encéfalo, post-operatoria: estigma de craneotomía parietal posterior izquierda, neuroencefalo en lecho quirúrgico, resección parcial de la lesión, edema perilesional leve

Estudio histopatológico: duramadre con infiltrado linfocitario disperso; tejido cerebral con bandas conjuntivas gruesas, vasos sanguíneos de varios tamaños y de paredes gruesas cuyo intersticio tenía infiltrado linfocitario con algunos polimorfonucleares dispersos (Figura 7). En ciertas áreas, los vasos presentaban obliteración de su luz y exocitosis del infiltrado inflamatorio (Figura 8). Los marcadores inmunohistoquímicos fueron positivos para CD31, CD34 y Factor 8 en la pared de los vasos (Figuras 9,10 y 11).

Evolución post-operatoria: el paciente mantuvo el déficit motor y no ocurrieron eventos convulsivos; no obstante, tuvo infección de la herida quirúrgica superficial y neumonía nosocomial que llevó a sepsis; fue tratado usando varios esquemas terapéuticos antimicrobianos intravenosos de amplio espectro. Se realizó 2 limpiezas quirúrgicas de la herida del cuero cabelludo que resolvieron el proceso infeccioso adecuadamente. El manejo terapéutico fue multidisciplinario. Se mantuvo el tratamiento de su enfermedad de base con prednisona y no se consideró la administración de rituximab hasta que sus problemas infecciosos fueran resueltos. Se investigó otras afectaciones sistemas de la granulomatosis; todas fueron negativas.

Pese a la administración de antibióticos de amplio espectro para tratar la neumonía, no se logró controlarla, su estado general se deterioró y devino en choque séptico que finalmente produjo su fallecimiento.

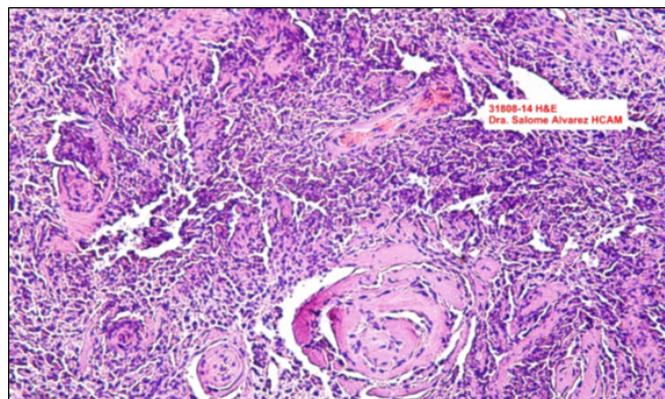


Figura 7. Hematoxilina y eosina: proliferación de vasos con infiltrado en su pared

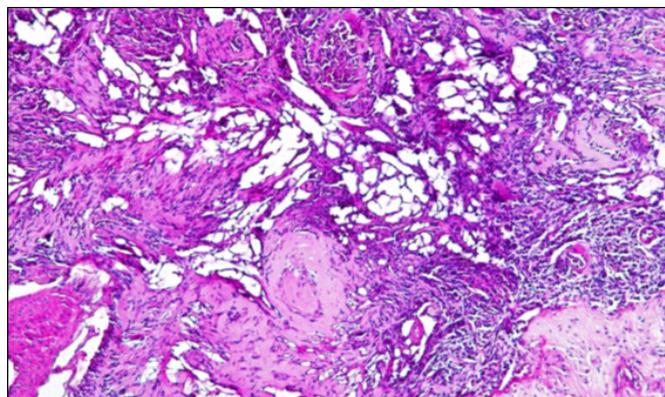


Figura 8. Coloración con ácido peryódico de Schiff (PAS): positivo en la pared de los vasos; muestra engrosamiento de la capa media e infiltrado linfocitario

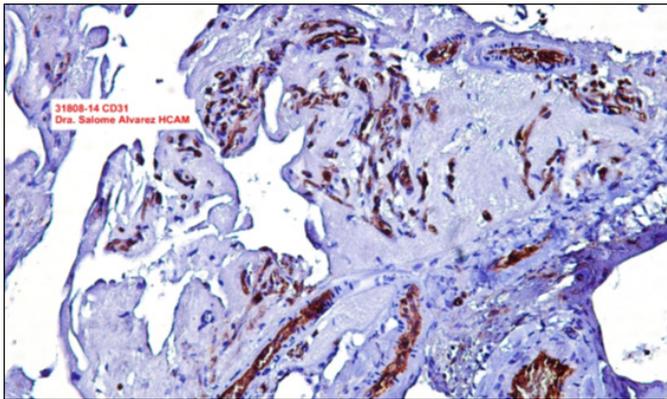


Figura 9. Marcador CD31 positivo en la pared de los vasos sanguíneos

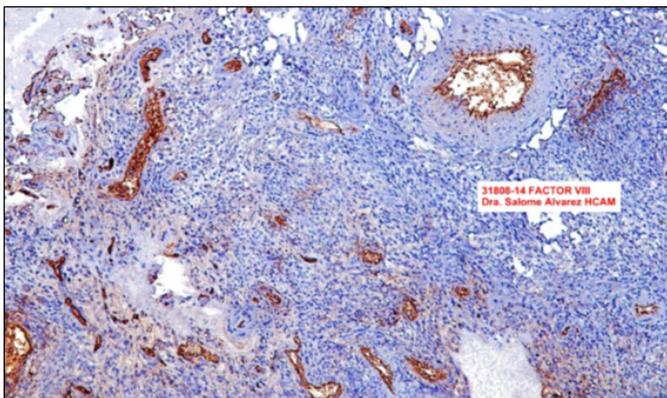
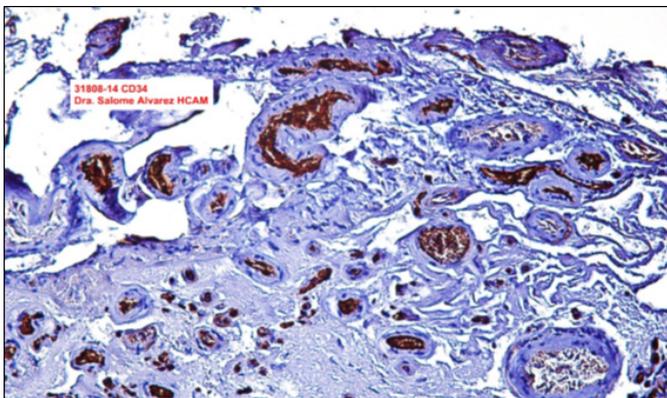


Figura 10. Factor VIII marcador de inmunohistoquímica que resalta el endotelio de los vasos sanguíneos



Figuras 11. CD34 marcador inmunohistoquímico que resalta el endotelio vascular, mostrando las zonas de proliferación de los vasos sanguíneos

DISCUSIÓN

La afectación cerebral en la granulomatosis de Wegener (GPA) es la menos frecuente (2 a 8%)^{16,18,19} y, como se demuestra en el caso presentado, la mayoría aparecen en estadios avanzados de la enfermedad^{4,18}. Según Drachman hay 3 mecanismos patogénicos de estas lesiones: 1) Extensión del tejido granulomatoso desde la cavidad nasal, paranasal u orbitaria. 2) Desarrollo de granulomas en el cerebro, meninges, nervios craneales o hueso. 3) Vasculitis granulomatosa del SNC. Hasta el 30% de los casos son una combinación de estos mecanismos^{5,15}.

La enfermedad del SNC asociada con granulomatosis de Wegener puede clasificarse en: paquimeningitis hipertrófica crónica (PHC), afectación de la glándula pituitaria y vasculitis del SNC⁶.

Se ha descrito 3 tipos histológicos de granulomatosis de Wegener que afectan al SNC: a) Vasculitis de pequeños vasos del cerebro o médula espinal. b) Invasión granulomatosa desde sitios extracraneales. c) Lesión granulomatosa intracraneal aislada (cerebral o meníngea)⁶.

La vasculitis granulomatosa del SNC es muy rara (reportada en pocos casos)^{5,7,19} y suele manifestarse como un accidente cerebro vascular (hemorragia intracerebral o subaracnoidea, accidente isquémico transitorio, infarto cerebral, mielopatía isquémica, trombosis venosas o arteriales)^{6,19}; no obstante, como en el presente caso, puede producir otras alteraciones; v.gr., convulsiones, encefalopatía, ceguera, alteración del estado de conciencia, delirium (cerebritis), espasticidad, hiperreflexia, signo de Babinski (signos de neurona motora superior), debilidad o parestesias⁹.

Junto con otros marcadores de inflamación, como proteína C-reactiva y velocidad de sedimentación globular, los niveles de c-ANCA se pueden utilizar para controlar la enfermedad y determinar la respuesta a la terapia; sin embargo, no pueden predecir con fiabilidad una potencial recaída de la enfermedad¹⁰. En nuestro paciente no hubo evidencia de reactivación de la enfermedad: estuvo asintomático durante aproximadamente 2 años y en controles ambulatorios adecuados. Los marcadores citados fueron negativos, no hubo evidencia de afectación renal y el compromiso pulmonar era justificado por el proceso infeccioso.

El análisis del LCR (líquido cefalorraquídeo) comúnmente revela inflamación inespecífica (pleocitosis, hiperproteíorraquia e IgG elevada)⁹ y una pobre correlación sintomática con los hallazgos clínicos y de imagen¹⁷, razón por la cual, este estudio no se consideró en este caso, ya que no se evidenciaron datos que sustenten enfermedad de base reactivada.

El hallazgo clásico de vasculitis cerebral en la RMN revela lesiones de la sustancia blanca supratentorial subcortical, periventricular, ganglios basales, protuberancia o mesencéfalo caracterizados por ser hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 que se refuerzan irregularmente con el medio de contraste; además, se muestran como lesiones edematosas de cualquier tamaño^{9,15,16}. Otras técnicas de imagen (angiografía convencional) no son adecuadas para detectar vasculitis de pequeños vasos, y la toma de biopsia a menudo no es posible, por lo cual el diagnóstico de vasculitis cerebral en la granulomatosis de Wegener es un desafío.

Cuando se sospecha de vasculitis cerebral debe analizarse: actividad de la enfermedad en otros sitios, progresión de la enfermedad e inmunosupresión. Por otra parte, es necesario

descartar infecciones del SNC (en inmunosuprimidos) que pueden semejar vasculitis cerebral (v.gr., leucoencefalopatía multifocal progresiva)⁸, y neoplasias primarias o secundarias del SNC⁹.

Los hallazgos de imagen y el cuadro sintomático del no fueron concluyentes; en tal virtud, consideramos indispensable realizar la exéresis de la lesión para proceder a la confirmación histopatológica e instaurar un tratamiento adecuado, en concordancia con lo que mencionan Nicolosi et al. en el reporte de su caso. Llamó la atención que en la evolución posoperatoria el edema cerebral persistiera a pesar de la dosis alta de corticoides.

Las medidas de tratamiento para los pacientes con manifestaciones neurológicas de la granulomatosis de Wegener son las mismas que las de la enfermedad general. Al igual que con muchas enfermedades autoinmunitarias raras, la evidencia de eficacia terapéutica sigue siendo la clase III (estudios de casos retrospectivos).

Inmunosupresores altamente potentes (rituximab) junto con ciclofosfamida y glucocorticoides se utilizan con frecuencia para manifestaciones granulomatosas que afectan el SNC (por ejemplo, paquimeningitis)¹¹ y, en la afectación hipofisaria,²⁰ es la primera opción terapéutica; sin embargo, nosotros no la pudimos implementar a causa de la condición séptica del paciente, por lo que únicamente se mantuvo dosis altas de prednisona que produjo inmunodepresión que evolucionó a choque séptico.

La terapia con el factor de necrosis antitumoral (anti-TNF)¹² y la terapia antiCD20⁽¹³⁾ se han utilizado con éxito en la enfermedad granulomatosa refractaria del SNC.

Pese a la inmunosupresión potente implementada previamente (rituximab + prednisona), las tasas de daño del sistema nervioso son altas y las manifestaciones, especialmente las granulomatosas, no siempre responden a estos fármacos. Se requiere más estudios para entender mejor la evolución de las manifestaciones del SNC de esta enfermedad con el fin de encontrar las opciones de tratamiento más eficaces.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS Y FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Tracy CL, Papadopoulos PJ. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis). eMedicine. Nov 02, 2015.
2. Nishino H, Rubino FA, De Remeé RA, Swanson JW, Parisi JE. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Annals of Neurology* 1993;33(1):4-9.
3. Holle JU, Gross WL. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(1):7-11.
4. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116(6):488-498.
5. Drachman DA. Neurological complications of Wegener's granulomatosis. *Arch Neurol* 1963;8:145-155.
6. Seror R, Mahr A, Ramanoelina J, Pagnoux C, Cohen P, Guillevin L. Central nervous system involvement in Wegener granulomatosis. *Medicine (Baltimore)* 2006;85(1):54-65.
7. Oimomi N, Suehiro I, Mizuno N, Baba S, Okada S and Kanazawa Y. Wegener's granulomatosis with intracerebral granuloma and mammary manifestation. *Arch Intern Med* 1980;140(6):853-854.
8. Holle JU, et Gross WL. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(1):7-11.
9. Scott TF. Wegener granulomatosis neuropathy. eMedicine. Oct 12, 2015.
10. Kerr GS, Fleisher TA, Hallahan CW, Leavitt RY, Fauci AS, Hoffman GS. Limited prognostic value of changes in antineutrophil cytoplasmic antibody titer in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1993;36(3):365-371.
11. Sharma A, Kunar S, Wanchu A, et al. Successful treatment of hypertrophic pachymeningitis in refractory Wegener's granulomatosis with rituximab. *Clin Rheumatol* 2010;29(1):107-110.
12. Bartolucci P, Ramanoelona J, Cohen P, et al. Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(10):1126-1132.
13. Taylor SR, Salama AD, Joshi L, et al. Rituximab is effective in the treatment of refractory ophthalmic Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2009;60(5):1540-1547.
14. Nocolosi F et al. Case report cerebral Wegener's granuloma: Surgery mandatory for diagnosis and treatment. *Case Rep Neurol Med* 2013;750391
15. Drier A, Bonneville F, Haroche J, Amoura Z, Dormont D et Chiras J. Imagerie des atteintes intracrâniennes au cours des malies systémiques. *J Neuroradiol* 2010;37(5):255-267.
16. Murphy JM, et al. Wegener granulomatosis: MR imagin findings in brain and meninges. *Radiology* 1999;213(3):794-799.
17. Specks U, Moder KG, McDonald TJ. Meningeal involvement in Wegener granulomatosis. *Mayo Clin Proc* 2000;75(8):856-859.
18. López-Rodríguez R, García-González J, Campos-Franco J, Mallo-González N, Alende-Sixto MR. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: report of one case. *Rev Med Chil* 2007;135(7):913-916.
19. De Luna G, et al. Central nervous system involvement of granulomatosis with polyangiitis: clinical-radiological presentation distinguishes different outcomes. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(3):424-432.
20. De Parisot, A et al. Pituitary involvement in granulomatosis with polyangiitis: report of 9 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(16): e748.