

Presentación de casos

# Granulomatosis de Wegener con compromiso meníngeo



José Nel Carreño, Jaime Toro, Francisco Silva, Carlos Franco, Carlos García

**La granulomatosis de Wegener es una vasculitis sistémica caracterizada clásicamente por la triada de compromiso renal, pulmonar y del tracto respiratorio superior y que sólo ocasionalmente afecta el sistema nervioso central, casi siempre como evento tardío. El diagnóstico oportuno es fundamental pues un tratamiento a tiempo puede modificar el curso que de otra forma es mortal. La introducción de los glucocorticoides y especialmente de la ciclofosfamida han logrado reducir la mortalidad por daño renal de 50 a 25%. Presentamos el caso de un hombre con severo compromiso meníngeo y ocular como manifestaciones tempranas y sin manifestaciones pulmonares, a diferencia de la mayoría de los casos publicados.**

## Introducción

La granulomatosis de Wegener se caracteriza por la presencia de granulomas necrosantes y vasculitis de pequeños vasos (1-3). Se diferencia de otras vasculitis sistémicas porque preferencialmente afecta el tracto respiratorio superior (oído, nariz, senos paranasales), el tracto respiratorio inferior (granulomatosis pulmonar) y el riñón (glomerulonefritis) (1,2, 4).

Sin embargo, por tratarse de un proceso sistémico casi todos los órganos, desde la piel hasta el sistema nervioso, se pueden ver afectados. El compromiso de este último es infrecuente y por lo general el afectado es el sistema nervioso periférico en forma de polineuropatía. El compromiso central suele ser por contigüidad de los granulomas de los senos paranasales que horadan la base del cráneo e invaden la cavidad craneana infiltrando las meninges basales y los pares craneanos que por ella discurren. Ocasionalmente se pueden presentar episodios convulsivos o déficit focales secundarios al compromiso de la microvasculature pial, lo cual produce pequeños infartos. Como se desprende de la anterior afirmación la lesión del sistema nervioso, central o periférico, es un evento tardío y rara vez se ve como manifestación inicial de la enfermedad.

A continuación se presenta el caso de un paciente con severo compromiso del sistema nervioso periférico, órbitas, riñón y meninges que demuestra cómo estas manifestaciones no sólo son muy importantes dentro del espectro de la enfermedad, sino que también pueden ser la forma de presentación de ella.

## Presentación del caso:

Un hombre de 42 años consultó por cuadro de 10 años de evolución que se había iniciado con intensa cefalea hemisférica derecha no pulsátil y persistente durante el día, sin características de hipertensión endocraneana y concomitantemente disminución de la agudeza visual por el ojo derecho hasta la amaurosis, asociada a proptosis derecha progresiva. Posteriormente notó disminución de la agudeza visual por el ojo izquierdo, razón por la cual se le inició manejo con prednisolona con desaparición completa de la sintomatología. Esta se repitió en dos oportunidades al disminuir la dosis de los glucocorticoides. Después del tercer episodio no recuperó la agudeza visual, permaneciendo amaurotico. Tres meses antes de su ingreso a nuestra institución notó

Dr. José Nel Carreño R.: Residente III de Neurocirugía, Clínica San Rafael; Dr. Jaime Toro G.: Jefe Sección de Neurología; Dr. Francisco Silva S.: Residente II de Neurología; Dr. Carlos Franco: Residente II de Medicina Interna; Dr. Carlos García. Departamento de Patología y Laboratorios. Fundación Santafé de Bogotá.

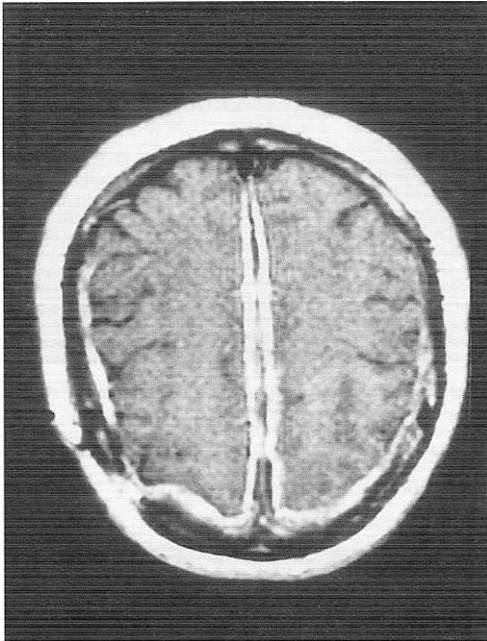


Figura 1. Resonancia magnética cerebral con medio paramagnético que muestra la captación homogénea del medio de contraste por las meninges (flecha) que se encuentran difusamente engrosadas. Como diagnóstico diferencial podrían considerarse la paquimeningitis carcinomatosa y la meningitis bacteriana. La primera suele ser a parches sin engrosamiento difuso y la segunda se excluye por el cuadro clínico y los hallazgos del LCR.

reaparición de la cefalea con iguales características.

Nueve años antes en el estudio para la cefalea se le encontró una desviación del septum nasal que fue intervenida, y en el postoperatorio tardío presentó deformidad en silla de montar del dorso nasal.

Al examen físico de ingreso se encontró en aceptables condiciones, hallazgos positivos consistentes en endostosis frontal izquierda por craniectomía antigua, tensa y no pulsátil, proptosis derecha y deformación en silla de montar del dorso nasal.

Neurológicamente presentaba anosmia bilateral, papilas atróficas ausentes, pupilas anisocóricas no reactivas con fotomotor y consensual negativos, dificultad para la abducción de los ojos e hipoestesia para tacto, temperatura y dolor en V2 derecha. El resto del examen neurológico era normal.

La Rx de tórax no mostró ninguna patología parenquimatosa o pleural y el ecocardiograma evidenció doble lesión aórtica con degeneración quística de la media de la aorta ascendente. El cuadro hemático de ingreso mostró 9.600 leucocitos con diferencial normal, hemoglobina de 14.9 gr% con leve hipocromía y aumento de la VSG a 35 mm/h. La resonancia nuclear magnética cerebral con gadolinio reveló un severo proceso paquimeningítico difuso con captación homogénea del medio paramagnético (Figura 1) tanto en la base como en la bóveda, más marcado sobre la base del frontal derecho y comprometía la cavidad orbitaria de ese lado. Además se observó inflamación de los

antros maxilares. La resonancia nuclear magnética de órbitas demostró severa infiltración por tejido inflamatorio de las dos órbitas, especialmente la derecha, con invasión de los rectos externos (Figura 2).

El paciente fue llevado a cirugía donde se le practicó biopsia meníngea informada como proceso paquimeningítico crónico con formación de granulomas con células gigantes multinucleadas y eosinofilia marcada (Figura 3). Posteriormente se le realizó microanastomosis y la muestra enviada a patología fue informada como tejido inflamatorio crónico. También se trató de practicar biopsia del recto externo y el oftalmólogo encontró que el tejido muscular había sido reemplazado por tejido cicatricial. De la zona donde debería encontrarse el músculo se tomaron muestras que fueron informadas como conjuntiva palpebral con inflamación crónica sin evidencia de tejido muscular.

El líquido cefalorraquídeo (LCR) mostró presión de apertura hasta 16 mmHg. Parcial de orina de rutina tomado en la institución mostró leucocituria de 20 a 25 x C. eritrocitos incontables y cilindros granulosos abundantes, creatinina en sangre 1.9 mg/dl. Se tomó biopsia renal dirigida por ecografía que mostró glomerulonefritis rápidamente progresiva necrosante focal y segmentaria rápidamente progresiva (Figura 4). Los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCAS) fueron positivos. El electromiograma y las velocidades de conducción mostraron severa mononeuropatía múltiple, especialmente en MMII, que contrastaba con los hallazgos normales del examen físico.

Con diagnóstico de granulomatosis de Wegener se inició tratamiento con prednisona (1 mg/kg/d) y ciclofosfamida (3 mg/kg/d), con mejoría del sedimento urinario, disminución de la creatinina hasta 1,6 mg/dl y desaparición de la cefalea.

### Discusión

La granulomatosis de Wegener es una vasculitis necrosante sistémica que compromete básicamente el tracto respiratorio superior e inferior y el riñón. El Colegio Americano de Reumatología estableció en 1990 los criterios diagnósticos para granulomatosis de Wegener así (5):

1. Inflamación nasal u oral.
2. Hallazgos anormales en el sedimento urinario.
3. Alteraciones de los Rx de tórax.
4. Inflamación granulomatosa de los especímenes biopsiados.

Para hacer diagnóstico definitivo de esta granulomatosis se requiere la presencia de por lo menos dos de los criterios citados. En el caso de nuestro paciente el diagnóstico fue confirmado al cumplir los criterios 1 (sinusitis crónica diagnosticada por TAC y biopsia), 2 (leucocituria y hematuria) y 4 (inflamación granulomatosa crónica de las meninges y del riñón). Además, el diagnóstico estaba apoyado en la positividad de los ANCAS que ha sido propuesta en la literatura como criterio diagnóstico de granulomatosis de Wegener ya que no se encuentran elevados en otras vasculitis sistémicas como la PAN o arteritis temporal (6). Estos anticuerpos corresponden a IgG séricas dirigidos contra los componentes citoplasmáticos de los neutrófilos (6) y no sólo son úti-

les en el diagnóstico, sino también en el seguimiento de la enfermedad, pues se ha demostrado que antes de que aparezcan síntomas clínicos de recidiva los títulos de ANCAS aumentan. Es importante recalcar que los valores absolutos de los títulos no se relacionan con la severidad de la enfermedad ni su negatividad excluye el diagnóstico de granulomatosis de Wegener.

El carácter sistémico de esta enfermedad implica el posible compromiso de otros órganos además de los generalmente involucrados. Este compromiso generalizado incluye al sistema nervioso central y periférico, con incidencias que vanan entre 25.7 y 54% según las diferentes series. En la serie más grande que comprende 324 pacientes estudiados por Nishino y cols en la Clínica Mayo (5), 33.6% tenían compromiso neurológico, siendo éste múltiple en 10.8% de los casos.

Como es de esperarse en la mayoría de las vasculitis, especialmente cuando comprometen pequeños vasos, el cuadro más frecuente es la mononeuritis múltiple (2, 4, 5, 7, 8), que se confirmó por estudio electrofisiológico en nuestro paciente. Es llamativo que en este caso a pesar de que electromiográficamente correspondía a un cuadro severo, este no tuviese ninguna repercusión clínica especialmente en la sensibilidad. Al igual que en las series de Nishino (5), en la cual 83% de los pacientes con neuropatía periférica también tenían daño renal, nuestro paciente presentaba ambas entidades. Esto puede ser explicado por el proceso microvasculítico que comparten la neuropatía y la glomerulonefritis como trasfondo



Figura 2. Resonancia magnética de órbitas que muestra el engrosamiento de los músculos extraoculares por granulomas inflamatorios (flecha). También se alcanza a apreciar la inflamación de las celdillas etmoidales.

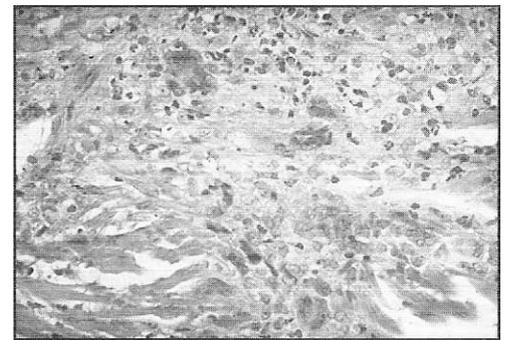


Figura 3. Corte histológico de la biopsia meníngeo. Para la descripción microscópica ver texto.

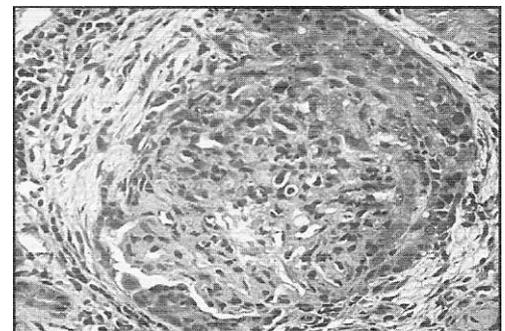


Figura 4. Corte histológico de la biopsia renal. Para la descripción microscópica ver texto.

etiológico. Sin embargo, y aunque lo más frecuente sea el compromiso periférico, también puede haber compromiso central en la Wegener por cualquiera de tres vías diferentes (5, 7):

1. Invasión granulomatosa por contigüidad como sucede en algunos casos de pseudotumor orbitario y que podría explicar la proptosis monocular de nuestro paciente.

2. Lesiones granulomatosas distantes que pueden comprometer otros pares craneanos o aun el parénquima, produciendo déficit focal o convulsiones (1,9).

3. Vasculitis cerebral que se puede presentar como síndrome convulsivo, hemorragia intracerebral o subaracnoidea (1, 2, 5, 7, 9).

Las alteraciones de los movimientos oculares en nuestro caso son multifactoriales puesto que corresponden tanto a infiltración orbitaria por tejido granulomatoso produciendo la proptosis vascular del músculo y lesión de los pares oculomotores intracraneanos o en la órbita tal y como se informa en la literatura (5,7). Ocasionalmente los pacientes presentan sordera neurosensorial, lo cual dificulta el diagnóstico etiológico pues los individuos con granulomatosis de Wegener suelen cursar con otitis medias a repetición que *per se* pueden ser responsables de la hipoacusia. Sin embargo, ésta también puede ser debida al daño vascular del VIII par, causado por la enfermedad.

La cefalea, como la que presentaba este paciente, es una causa frecuente de consulta y puede ser multifactorial, principalmente asociada a la sinusitis, También existen asociaciones con arteritis temporal (4, 7, 10) que

podrían explicar la cefalea. En este caso, como ha sido descrito en la literatura (7, 11), la paquimeningitis con elevación de la presión intracraneana bien puede explicar este síntoma.

El severo compromiso meníngeo con engrosamiento de las membranas de la bóveda y la base podría coadyuvar a la amaurosis, al comprimir el II par produciendo isquemia del nervio. La mejoría temporal obtenida con la administración de los glucocorticoides sugiere que las vasculitis de los *vassa nervorum* del II par contribuyó a la amaurosis.

La presentación atípica de la enfermedad que al principio se interpretó como una lesión neoplásica primaria de las meninges con comportamiento especialmente agresivo, demoró marcadamente el diagnóstico de granulomatosis de Wegener, por lo cual el tratamiento instaurado no fue efectivo para mejorar la visión. Sin embargo, el tratamiento agresivo, ajustado a los parámetros fijados por Hoffmann y cols (2) quienes sugieren que en casos severos con compromiso renal, al tratamiento con glucocorticoides se debe agregar ciclofosfamida a dosis que oscilan entre 2 y 5 mg/kg/día, busca preservar en este caso la función renal y evitar la aparición de lesiones vasculíticas en otros órganos que conduzcan a un mayor deterioro funcional y probablemente a la muerte. Antes de la introducción de los glucocorticoides y la ciclofosfamida, la mortalidad de estos individuos no tratados era aproximadamente de 50% generalmente producida por falla renal. Hoy en día gracias a los regímenes terapéuticos adecuados y sobretodo

a la ciclofosfamida esta mortalidad no excede de 2 a 5 % (12).

Es importante el seguimiento a largo plazo para definir la evolución de la enfermedad y el tratamiento médico ya que éste no es inocuo, no sólo por los efectos cushingoides y metabólicos de los corticoides sino por el aumento hasta de 2.5% de la incidencia de cáncer de vejiga en quienes reciben ciclofosfamida.

La evolución clínica de este paciente indica que si bien la triada de compromiso de la Wegener (oído, riñón, pulmón) es característica de la enfermedad, ésta se puede presentar con sintomatología diferente y ocasionalmente neurológica, desviando el diagnóstico y sometiéndolo al paciente al riesgo de lesiones neurológicas irreversibles. En todo proceso paquimeningítico que no tenga causa infecciosa de base, se deben sospechar los procesos vasculíticos y especialmente la granulomatosis de Wegener, cuya comprobación radica en los hallazgos histopatológicos clásicos y la positividad de los ANCAS.

### Summary

Wegener's granulomatosis is one of the systemic vasculitis characterized by a triad of pulmonary, renal and upper respiratory tract involvement that only rarely affects the central nervous system and almost always as a terminal event. The early diagnosis of the disease is very important in order to start the appropriate treatment that will stop the evolution of the disease, otherwise lethal. The introduction of corticosteroids and cyclophosphamide has lowered the fatality rate from 50% to 25%. This article presents the case of a man with severe meningeal and

orbital involvement as an early manifestation of the disease without pulmonary manifestations unlike the majority of cases in the literature.

### Agradecimientos

Agradecimientos a la Dra. María Constanza Matiz por la lectura crítica del manuscrito.

### Referencias

1. **Miller S, Miller J.** Wegener's Granulomatosis Presenting as a Primary Seizure Disorder with Brain Lesions Demonstrated by Magnetic Resonance Imaging. *Chest* 1993; **103**: 316-318.
2. **Hoffman G, Kerr G, Leavit R. et al.** Wegener Granulomatosis: An Analysis in 158 Patients. *Ann Int Med* 1992; **116**: 488-498.
3. **Louboutin J, Le Carrer D, Feve J.** Neurologic Manifestations in Wegener's Granulomatosis Associated With Alfa-1-Antitrypsin Deficiency. *Neurology* 1993; **43**: 1857.
4. **Nishino H, DeRemee R, Rubino F, Parisi J.** Wegener's granulomatosis with vasculitis of the temporal artery: Report of five cases. *Mayo Clin Proc* 1993; **68**: 115-121.
5. **Nishino H, Rubino F, De Remee R. et al.** Neurological Involvement in Wegener's Granulomatosis: An Analysis of 324 Consecutive Patients at the Mayo Clinic. *Ann Neurol* 1993; **33**: 4-9.
6. **Specks U, Wheatley C, McDonald T, et al.** Anticytoplasmic Autoantibodies in the Diagnosis and Follow-Up of Wegener's Granulomatosis. *Mayo Clin Proc.* 1989; **64**: 28-36.
7. **Nishino H, Rubino F, Parasi J.** The Spectrum of Neurologic Involvement in Wegener's Granulomatosis. *Neurology* 1993; **43**: 1334-1337.
8. **Hawke S, Pamphlett R, Guo Y, et al.** Vasculitic Neuropathy. A Clinical and Pathological Study. *Brain* 1991; **114**: 2175-2190.
9. **Weinberger L, Cohen M, Render B, et al.** Intracranial Wegener's a Granulomatosis. *Neurology* 1993; **43**: 1831-1834.
10. **Palaic M, Yeaton C, Moore S, Cashman N.** Wegener's Granulomatosis Mimicking Temporal Arteritis. *Neurology* 1991; **41**: 1694-1695.
11. **Tishler S, Williamson T, Mirra S, et al.** Wegener Granulomatosis With Meningeal Involvement. *AJNR* 1993; 1248-1252.
12. **Valeriano J, Spiera H.** Treatment of Wegener's Granulomatosis With Sulfamethoxazole-Trimethoprim. *Ann Intern Med.* 1991; **151**: 1649-1652.