

PRESENTACIÓN DE CASOS

Hospital Militar "Carlos J. Finlay"

GRANULOMATOSIS DE WEGENER CON MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS. A PROPÓSITO DE 1 CASO

Dra. Luisa Paz Sendín,¹ Dr. Lorenzo Gómez Morales,¹ Dra. Gertrudis Hernández González,¹ Dr. Raúl González Torres,¹ Dr. Arturo Munster Infante¹ y Dr. Luis Rodríguez Rivera¹

RESUMEN

Se presentó el caso de un paciente con cefalea hemicraneal que se hizo muy persistente; apareció secreción nasal serosa, manifestaciones oculares, fiebre, signos focales y, con posterioridad, las manifestaciones de vasculitis en miembros superiores e inferiores. Se investigaron los anticuerpos antineutrófilos citoplasmático (cANCA) con valores de 1:160, y biopsia de mucosa nasal donde se encontró vasculitis necrotizante. Se impuso tratamiento, con ciclofosfamida y prednisona. Se logró remisión total y desaparición de los títulos de cANCA en 8 meses. Se observó, en nuestro paciente, correlación entre la mejoría clínica y los valores de cANCA.

DeCS: GRANULOMATOSIS DE WEGENER/diagnóstico; GRANULOMATOSIS DE WEGENER/quimioterapia; VASCULITIS; MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS.

Las vasculitis son afecciones de diagnóstico poco frecuente por el neurólogo, a pesar de que las manifestaciones neurológicas aparecen en el 22 al 54 % de los casos reportados en la literatura.^{1,2}

Vasculitis es la inflamación de la pared de cualquier tipo de vaso y en todos los órganos con gran variedad de síntomas y signos, pero con escasos cuadros histológicos y sin una causa establecida, lo que hace difícil su diagnóstico.

Una clasificación para las vasculitis no infecciosas parte del tipo de vaso predominantemente afectado, ya sea pequeño, mediano o de gran calibre.³

CLASIFICACIÓN DE LAS VASCULITIS NO INFECCIOSAS

1. Vasculitis de grandes vasos.
- Arteritis de células gigantes.

¹ Especialista de I Grado en Neurología.

- Arteritis de Takayasu.
- 2. Vasculitis de vasos de mediano calibre.
 - Poliarteritis nodosa.
 - Enfermedad de Kawasaki.
 - Vasculitis granulomatosa primaria del sistema nervioso central.
- 3. Vasculitis de vasos de pequeño calibre.
 - a) Asociadas a ANCA.
 - Poliangeitis microscópica.
 - Granulomatosis Wegener.
 - Síndrome Churg-Strauss.
 - Vasculitis inducida por drogas.
 - b) Inmunocomplejos.
 - Púrpura Schönlein-Henoch.
 - Vasculitis de la crioglobulinemia.
 - Vasculitis del lupus.
 - Vasculitis reumatoidea.
 - Vasculitis del síndrome Sjögren.
 - Vasculitis urticariana con hipocomplemento.
 - Vasculitis de la enfermedad de Behcet.
 - Vasculitis del síndrome Goodpasture.
 - Vasculitis de la enfermedad del suero.
 - Vasculitis inducida por drogas.
 - c) Paraneoplasia
 - Procesos linfoproliferativos.
 - Procesos microproliferativos.
 - Carcinomas.
 - d) Enfermedades inflamatorias del intestino.

La granulomatosis de Wegener (GW) fue inicialmente descrita por *Klinger*⁴ como una forma de periarteritis nodosa y 5 años después, *Wegener*⁵ reporta 3 casos de granuloma nasal, glomerulonefritis y periarteritis. La descripción definitiva la realizaron *Godman* y *Churg*, quienes identificaron una triada característica: angeitis sistémica necrotizante, inflamación necrotizante del tracto respiratorio y una glomerulonefritis necrotizante.⁶ Con

posterioridad se han reconocido pacientes con expresiones limitadas de la enfermedad;⁷ en unos casos puede no aparecer lesión renal y en otros, hallarse una masa orbitaria aislada de inicio.⁸

Las manifestaciones neurológicas más frecuentes son la neuropatía periférica, especialmente la mononeuritis múltiple,^{9,10} otras formas incluyen neuropatía craneal, como la oftalmoplegia externa y la disminución de la audición.^{1,2}

Un momento importante para el diagnóstico y el seguimiento de la GW lo constituye el hecho de que en 1985 *Van Der Woude*¹¹ reporta en estos pacientes autoanticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (cANCA). Estudios posteriores demostraron que los ANCA estaban asociados con los 3 tipos de vasculitis de pequeños vasos: poliangeitis microscópica; el síndrome de Churg-Strauss y la GW.¹²

A continuación exponemos un caso que tuvo una presentación típica de una GW y manifestaciones neurológicas múltiples con cANCA positivo y evolución satisfactoria por un año.

CASO CLÍNICO

Paciente de 51 años de edad, masculino, sin antecedentes patológicos. Dos meses antes del ingreso comienza con cefalea en hemicráneo derecho, hipersensibilidad en la región frontal derecha y en el decursar de los días, enrojecimiento, lagrimeo del ojo derecho, secreción nasal serosa y malestar general.

Inicialmente, Neurocirugía había valorado el caso y comprobado, al realizar la exploración física, disminución de la hendidura parpebral del ojo derecho, nistagmus horizontal grado I y papiledema bilateral grado II. Se plantea la existencia de una hipertensión endocraneana y se

indica tratamiento con furosemida y betametasona 4 mg dos veces al día. Se realizó TAC de cráneo que resultó normal.

Se envía a Neurología por la persistencia de los síntomas, la aparición de fiebre, sudación nocturna por varios días y se comprueba al realizar la exploración física, inyección conjuntival, proptosis del ojo derecho, y papiledema bilateral. Se ingresa con el diagnóstico de trombosis del seno cavernoso.

Se informa en el resultado del exudado nasofaríngeo, presencia de estafilococos coagulosa positivo. Se impone tratamiento con cefalexina, manitol y furosemida. Aparece fiebre diaria en la tarde, sudaciones profusas, astenia, dolores articulares, mialgias y tos seca. Un mes después del ingreso aparece discreta paresia del recto externo derecho, disminución de la fuerza muscular en miembro inferior, hiperreflexia aquiliana +3, esbozo de Babinski, todo del lado derecho, lesiones purpúricas en miembros inferiores y superiores, toma del estado general y lesión ulcerosa del pilar anterior en la orofaringe.

Se plantea que padece una GW y se inicia tratamiento con ciclofosfamida 1 g EV por 2 d y con posterioridad, por vía oral 100 mg y prednisona 60 mg al día.

Se realiza estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR) que resultó normal, cultivos negativos, eritrosedimentación 113, hemoglobina 10,2 g %, radiografía de senos perinasales con opacidad homogénea de ambos senos maxilares y el frontal derecho que además es hipoplásico.

En la radiografía de tórax se observan opacidades homogéneas y densas que toman ambos vértices. Área cardíaca dentro de límites normales. En la tomografía axial (TA) de órbita se observa una imagen hiperdensa de 49,57 OH con un grosor de 1,2 cm en el borde nasal de la órbita

derecha que apenas desplaza el globo ocular.

En la biopsia de la mucosa nasal se comprueba una vasculitis necrotizante con marcada reacción inflamatoria y presencia de células gigantes, con tendencia a la formación de granulomas en la que no se precisan focos de necrosis.

Se realiza cANCA con valores de 1:160 y 2 meses después del inicio del tratamiento es de 1:80, pero el paciente refirió aparición del enrojecimiento del ojo y aumento de la proptosis del ojo derecho que relacionó con la disminución de la prednisona a 20 mg. Se hospitaliza y sólo se comprueba al realizar el examen físico, proptosis del ojo derecho, inyección conjuntival y paresia del recto externo derecho. Se aumenta las dosis de prednisona oral a 60 mg al día y 150 mg de ciclofosfamida que se mantiene por 1 mes y se disminuye a 100 mg al día. Se comienza a disminuir la dosis de prednisona hasta 20 mg al día.

En su evolución aparecen cifras de tensión arterial elevadas, sepsis urinaria y se aísla un estafilococo epidermóides sensible a la gentamicina, al cloranfenicol y a la amikacina. Se realiza tratamiento y desaparecen las manifestaciones, sólo refiere hiperestesia frontal derecha y los títulos de cANCA se mantienen negativos a partir del sexto mes. Se mantuvo tratamiento por 1 año con ciclofosfamida a 100 mg/d y prednisona a 20 mg/d.

DISCUSIÓN

En el caso que presentamos, el síntoma inicial lo constituyó la cefalea hemicraneal, lo que es una forma frecuente de comienzo de la GW^{1,2} y con posterioridad aparecen las manifestaciones orbitarias derechas lo que ha sido señalado en otras series como manifestaciones iniciales con

dolor ocular y facial, y sólo más tarde aparecen las manifestaciones sistémicas.⁸ Esto ocurre en este paciente 3 meses después del inicio del cuadro.

La vasculitis del SNC no pudo ser demostrada por no realizarse angiografía, lo que ha sido muy pocas veces documentado,¹³ pero se ha constatado la vasculitis de los vasos intracraneanos, en la autopsia de varios casos.¹⁴

Otras manifestaciones neurológicas como los infartos cerebrales, la cerebritis, la meningitis crónica, la mielopatía, la miopatía y la lesión meníngea son poco frecuentes.¹⁵⁻¹⁷ Y en este paciente sólo estuvieron presentes las mialgias, sin poder demostrarse una miopatía ni una mielopatía. Este paciente constituye uno de los casos que no tiene lesión renal, lo cual ha sido publicado reiteradamente.

Si consideramos los elementos clínicos y la presencia de los ANCA, ya sean citoplasmáticos o antinucleares y los antígenos específicos del tipo antimieloperoxidasa (MPO-ANCA) o la antiproteínasa 3 (PR3-ANCA) podemos tener una mayor aproximación en el diagnóstico, ya que la mayor parte de los pacientes con GW tienen PR3-ANCA (citoplasmático ANCA), mientras los pacientes con Churg-Strauss tienen tipo MPO-ANCA (perinuclear ANCA).¹⁸

Rao señaló,¹⁹ en una revisión de la literatura y un metaanálisis, que la sensibilidad del ANCA tenía un rango del 34 al 92 % con una especificidad del

28 al 100 %. Merkel²⁰ considera que la positividad y la especificidad de los ANCA no son absolutas, sobre todo si la inmunofluorescencia indirecta no ha sido confirmada por una inmunoquímica específica para PR3-ANCA o MPO-ANCA. Aproximadamente el 10 % de los pacientes con una GW típica clínicamente, tienen ANCA negativo.

En nuestro paciente, el ANCA fue positivo con un título de 1:160. Se confirmó el diagnóstico por biopsia y en la evolución se produjo una disminución progresiva de los títulos, que estuvo aparejada a la mejoría clínica.

Consideramos que las manifestaciones de enrojecimiento ocular referidas por el paciente 2 meses después de iniciar el tratamiento, no constituyeron en realidad una recaída, ya que los títulos de cANCA tuvieron una disminución progresiva.

Un elemento controversial lo constituye la presencia del estafilococo que ha sido relacionado por otros autores,^{21,22} sin poder establecer definitivamente el papel que desempeña en la GW.

Como en la mayoría de los casos reportados en la literatura, este paciente tiene una buena respuesta al tratamiento con ciclofosfamida y prednisona, no presenta complicaciones durante el tratamiento, pero se han reportado casos con resistencia a la terapéutica de inmunosupresores y entre otras posibilidades se reporta el tratamiento con anticuerpos monoclonales humanos,²³ así como la inmunoglobulina.²⁴

SUMMARY

The case of a patient with hemicranial headache that became very persistent, serous nasal secretion, ocular manifestations, fever, focal signs and, later, with manifestations of vasculitis in the upper and lower limbs, is presented. The anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (cANCA) with values of 1:160 were investigated as well as the biopsy of the nasal mucosa, where necrotizing vasculitis was found. Treatment with cyclophosphamide and prednisone was indicated. The total remission and the disappearance of the titres of cANCA was attained in 8 months. A correlation between the clinical improvement and the cANCA values was observed in our patient.

Subject headings: WEGENER'S GRANULOMATOSIS/diagnosis; WEGENER'S GRANULOMATOSIS/drug therapy; VASCULITIS; NEUROLOGIC MANIFESTATIONS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Faucio AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983;98:76-85.
2. Ojeda E, Belzunequi T, Neira F, Martín L, Martín F, Gutiérrez A. Formas limitadas de la enfermedad de Wegener. Revisión del concepto y diagnóstico diferencial. A propósito de un caso. *Rev Clin Esp* 1985;176:4-198.
3. Jenette JC, Falk RJ, Andrasz K. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-92.
4. Klinger H. Grenzformen der Periarthritis Nodosa. *Frankfurt Z Pathol* 1931;42:455-80.
5. Wegener F. Über generalisierte septische Gefässer Kran Kurgen. *Verh Deutsch Ges Pathol* 1936;29:202.
6. Godman GC, Churg J. Wegener's granulomatosis: pathology and review of the literature. *Arch Pathol* 1954;58:533-53.
7. Newman N, Slamoutis T, Friedland S, Wilson W. Neuro ophthalmic manifestation of meningo cerebral inflammation form the limited form of Wegener's Granulomatosis. *Am J Ophthalmol* 1995;120:613-21.
8. Perry SR, Rootman J, White VA. The clinical and pathologic constellation of Wegener's granulomatosis of the orbit. *Ophthalmology* 1977;104(4):683-94.
9. Panegyres PK, Blumbergs PC, Leong AS, Bourner AJ. Vasculitis of peripheral nerve and skeletal muscle: clinicopathological correlation and immunopathic mechanisms. *J Neurol Sci* 1990;100:193-202.
10. Kissel JT, Mendell JR. Vasculitic neuropathy. *Neurol Clin* 1992;10:761-81.
11. Woude FJ vander, Lobatto S, Permin H, Giessen M von der, Rasmussen N, Wilk A, Wan EL. et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's Granulomatosis. *Lancet* 1985;1:425-9.
12. Jennette JC, Falk RJ. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies: discovery, specificity, disease associations and pathogenic potential. *Adv Pathol Lab Med* 1995;8:363-78.
13. Yamashita Y, Takahashi M, Bussuka H, Miyawaki M, Tosada K. Cerebral vasculitis secondary to Wegener's granulomatosis: computed tomography and angiographic findings. *J Comput Assist Tomogr* 1986;10:115-20.
14. Lucas FV, Benjamín SP, Steinberg MC. Cerebral vasculitis in Wegener's granulomatosis. *Cleve Clin Q* 1976;43:275-8.
15. García-Asencio S, Barrena R, Guelbenzu S, Velilla J, Martínez R. Granulomatosis de Wegener con afectación meníngea: correlación clínico radiológica. *Rev Neurol* 1998;27(159):833-6.
16. 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(3):573-7.
17. Nishino H, Rubino FA, Parisi JE. The spectrum of neurology involvement in Wegener's granulomatosis. *Neurology* 1993;43(7):4-9.
18. Kallenberg CGM, Brouwer E, Wecning JJ, Cohen Tervacm JW. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: current diagnostic and pathophysiologic potential. *Kidney Int* 1994;46:1-15.
19. Rao JH, Weinberger M, Oddone EZ, Allen NB, Landsman P, Feussner JR. The role of antineutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) testing in the diagnosis of Wegener's granulomatosis. A literature review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;123(12):925-32.
20. Merkel PA, Polisson RP, Chang YC, Skates SJ, Niles JL. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue disease. *Ann Intern Med* 1997;26:866-73.
21. Stegeman CA, Cohen Tervact JW, Slviter WJ, Manson WL, Jong PE de, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of staphylococcus aureus and higher relapse in Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994;120:12-7.
22. Putten JW, Haren EH, Lammers JW. Association between Wegener's granulomatosis and Staphylococcus aureus. *Eur Respir J* 1996;9(9):1955-7.
23. Lolkwood CM, Thiru S, Stewart S, Hale G, Isaacs J, Wraight P, et al. Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with humanized monoclonal antibodies. *QJM* 1996;89(12):903-12.
24. Jayne DR, Lockwood CM. Intravenous immunoglobulin as sole therapy for systemic vasculitis. *Br J Rheumatol* 1996;35(11):1150-3.

Recibido: 30 de noviembre de 1999. Aprobado: 20 de mayo del 2000.

Dra. *Luisa Paz Sendin*. Calzada de Buenos Aires No. 104 entre Leonor y Diana, Cerro, Ciudad de La Habana, Cuba.