Granulomatosis Con Poliangeítis Y Compromiso En Fosa Posterior. Reporte De Un Caso.

Granulomatosis With Polyangeitis In Posterior Fosa. Report of a Case.

Camilo Benavides-Burbano[1], Alexander Vitola-Domínguez[2], Andrés Díaz-Forero[3], William Riveros-Castillo[4]

Granulomatosis with Poliangeitis or Wegner's granulomatosis has an incidence of 5-10 cases per million of habitants and only 2-11% of cases present manifestations in the central nervous system. There are no standardized diagnostic criteria, however, clinical suspicion, positive serology for ANCA'S, histological evidence of necrotizing vasculitis, necrotizing glomerulonephritis or granulomatous inflammation of organs such as skin, lung or kidney, may suggest this pathology. Neurosurgery is a diagnostic and therapeutic option and could be a possibility in those cases in which the lesions are in accessible areas and have low risk of generating comorbidities. We present the case of a 39-year-old female patient with granulomatosis and polyangiitis with involvement in the posterior fossa. After surgical management, it presents meningeal infection. Additionally, we conducted a review of the pathology.

Key Words: *Granulomatosis with Polyangiitis, Wegener Granulomatosis, Antibodies, Antineutrophil Cytoplasmic, Neurologic Manifestations, Neurosurgery.*
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2020; 58 (2): 191-197

Introducción

La Granulomatosis con Poliangeítis (GP) hace parte de las enfermedades vasculiticas asociadas a Anticuerpos Anticitoplasma de Neutrofilos[(1)]. Presenta una incidencia anual de 5-10 casos por millón de habitantes[(3)]. El compromiso al sistema nervioso es predominantemente periferico en 45% de los casos[(9,12)] y un compromiso central en 0-4% de los casos[(1,7)]. Presentamos el caso de una paciente femenina de 39 años con antecedente de GP y compromiso en la fosa posterior. Además de una revisión de la literatura de dicha patología.

Aceptado: 14/04/2020
Recibido: 04/04/2019

1. Médico Residente de Neurocirugía, Universidad del Rosario, Hospital Universitario Mayor, Méderi. Bogotá, Colombia.
2. Neurocirujano, Hospital Universitario Clínica San Rafael. Bogotá, Colombia.
3. Estudiante de pregrado Medicina, Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.
4. Medico Neurocirujano, Hospital Universitario Mayor, Méderi. Director del programa de Neurocirugía de la Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.

Caso

Consulta al servicio de urgencias una paciente femenina de 39 años de edad por cefalea frontoccipital desde hace un mes, asociada a náuseas, tinitus derecho, vértigo y fonofotofobia, que no mejoraba con el consumo de analgésicos convencionales. Presenta antecedentes de GP diagnosticada desde hace 3 años, en manejo con Azatioprina y Metotrexato, hipertensión arterial, hipotiroidismo, sinusitis crónica, estenosis subglotica y una tiroidectomía por un adenocarcinoma papilar. Al examen físico, presentaba signos vitales estables y aumento del polígono de sustentación. Se toma una tomografía axial computarizada de cráneo que muestra lesiones hipodensas en el cerebelo derecho, edema perilesional y obliteración del IV ventrículo e hidrocefalia obstructiva. Posteriormente, se realiza una resonancia magnética nuclear de cerebro simple y contrastada que evidencia una lesión intra y extraxial, infratentorial, de predominio en el hemisferio cerebeloso derecho, con realce al contraste, sugestivo de un meningioma en placa (Ver imagén1). Por lo anterior, se decidió que la paciente debía ser llevada a cirugía, en donde se realizó un abordaje occipitocervical derecho. Se encontraron como hallazgos de interés: una lesión que se extendía e infiltraba la duramadre con abundante vascularización, sin adecuado plano de diferenciación con el cerebelo. Además de extensión mas allá de la línea media, del foramen yugular, del seno sigmoideo y del foramen magno. El estudio de patología de la lesión mostró inflamación crónica granulomatosa necrotizante en el tejido neural y meníngeo, con células gigantes multinucleadas, sin malignidad, con Ziel Nielsen, PAS-D y plata metenamina negativas, sugestivas de GP. En los dos meses siguientes la paciente curso con dos episodios de meningitis e infección del sitio operatorio favorecidos por una fistula de líquido cefalorraquídeo. Se evidenció la colonización de Klebsiella Pneumoniae, por lo que se inició manejo con Vancomicina y Cefepime por 21 días, se realizó corrección de la fistula y desbridamiento. Luego de controlar el proceso infeccioso, se realizó una derivación ventriculoperitoneal, sin mayor complicación. La paciente ha asistido a controles multidisciplinarios, con mejoría clínica sostenida y ausencia de fistula de liquido cefalorraquídeo.

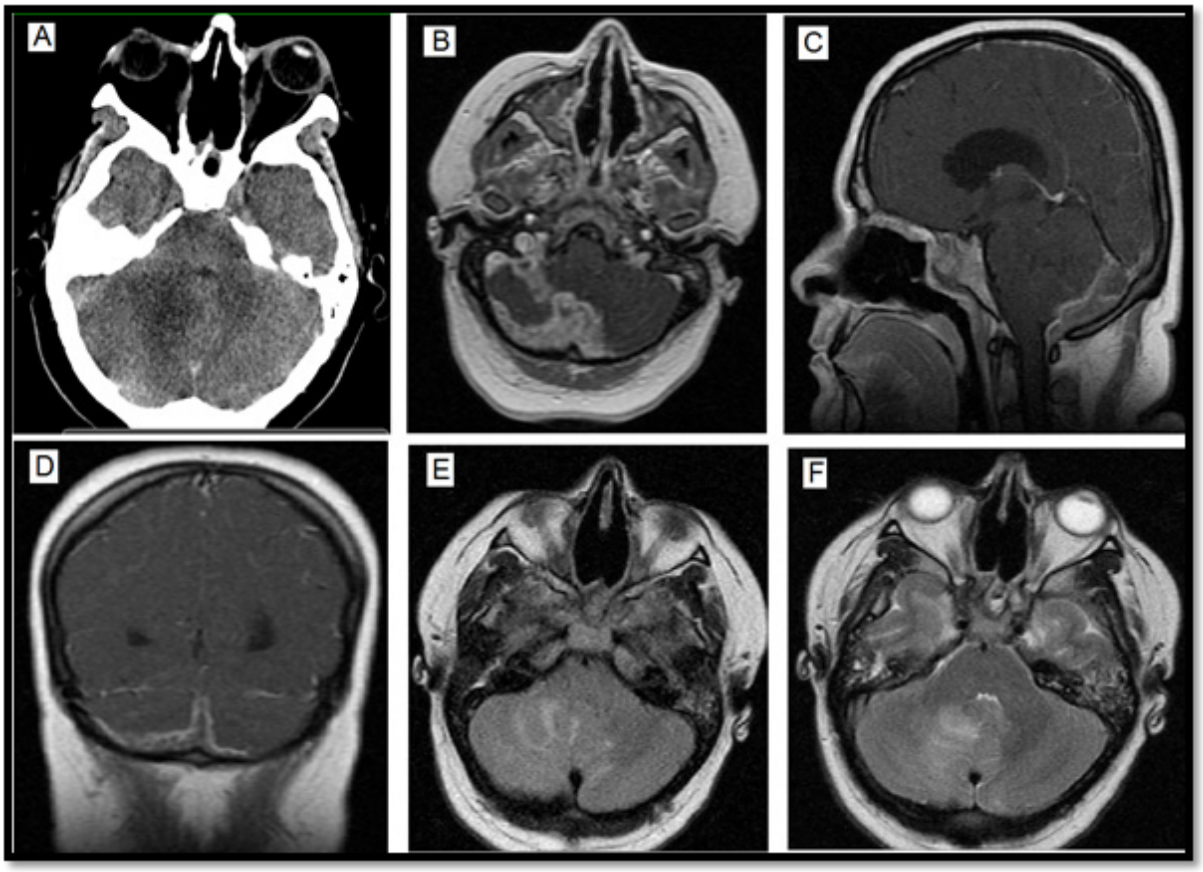
Discusión

La GP hace parte, junto con la poliangeítis microscopia y la poliangeítis con granulomatosis eosinofilica, de las enfermedades vasculiticas asociadas a Anticuerpos Anticitoplasma de Neutrofilos, (ANCA por sus siglas en ingles)[1]. Fue descrita por primera vez en 1931 por Klinger como una variante de la poliarteritis nodosa; sin embargo, Wegener la describió como un síndrome separado en 1939. Posteriormente Godman y Churg introdujeron el término Granulomatosis de Wegener en 1954 y propusieron sus criterios diagnósticos[2], que posteriormente se cambiaria a Granulomatosis con Poliangeítis[3,4].

La incidencia anual de GP es de 5-10 casos por millón de habitantes, con una prevalencia de 24-157 casos por millón[3]. Aumenta en el norte de europa, donde reportan 5 casos por 100 mil habitantes. Predomina la aparición de GP en caucásicos, no hay difefencia por género y tiene mayor ocurrencia entre los 35-55 años[2,4]. El compromiso neurológico se identifica en un 22-54% de los pacientes[5,6], con manifestaciones en el sistema nervioso central en 2-11% de los casos[4,7] e incluso se reporta 8-18% en caso de tener en cuenta parálisis de nervios craneales[5].

Se ha propuesto distintas patogénesis para la GP, dentro de las que se incluyen las de origen infeccioso en el tracto respiratorio (sthapylococcus aureus, fúngico, y viral), de

Imagén 1. Imágenes preoperatorias: A: Tomografía de cráneo simple en donde se evidencia la hipodensidad cerebelosa con desplazamiento y disminución del tamaño del cuarto ventrículo. B, C, D: Resonancia Nuclear Magnética de cráneo contrastada en secuencia T1 con lesión de características poco definidas intraaxial en cerebelo derecho predominantemente, con captación del medio de contraste. E: secuencia FLAIR. F: secuencia T2.



origen ambiental (contaminación), por toxinas (cigarrillo, mercurio, plomo). Además, farmacológicos (cefotaxima, minociclina, medicación antitiroideas, anti factor de necrosis tumoral, antipsicóticos, anticonvulsivantes), predisposición genética en relación con los HLA-DP1*040, HLA-DRB1*15 y HLADRB*1501 y polimorfismos como SERPINA1, PRTN3 y en el gen CTLA-4, entre las más importantes[3].

Aunque no existen criterios diagnósticos para la enfermedad, este se basa en la presencia de manifestaciones clínicas, la serología positiva para ANCA y evidencia histológica de vasculitis necrotisante, glomerulonefritis necrotisante o inflamación granulomatosa de órganos como piel, pulmón o riñón[2]. Los ANCA citoplasmáticos son positivos en 83-96% de los casos[4,5] y los perinucleares en un 20%[4], por lo que sirven para el diagnostico y el seguimiento de la enfermedad[2]. Algunos autores reconocen dos tipo de patrones de la enfermedad en cuanto a su compromiso en sistema nervioso central(SNC): el granulomatoso, con un patrón de citoquinas dependiente de los linfocitos Th1 y el vasculitico, con un patrón Th2[8,9]. En el sistema nervioso central tiende a afectar principalmente la hipófisis, las meninges (Paquimeningitis Hipertrófica Crónica), como el caso de la paciente y los vasos cerebrales debido a tres factores principales que son su capacidad de invadir estructuras vecinas (de los senos paranasales al sistema nervioso cen-

tral),el compromiso granulomatoso intracerebral remoto y el compromiso vasculitico cerebral o espinal[1,4–6,8]. Sin embargo, en el 30% de los casos existe una combinación de ambos mecanismos[5].

Cuando se presentan alteraciones en el SNC, el 60% de los pacientes suele tener un compromiso paquimeníngeo. Se debe tener en cuenta, los ANCA son positivos en 30% de los casos de paquimeningitis aisladas[7]. Las pruebas para liquido cefalorraquídeo muestran hallazgos inespecíficos en el 70%, por lo que se utiliza para descartar diagnósticos diferenciales[1,5]. Dentro de los diagnósticos diferenciales se debe tener en cuenta lesiones como los meningiomas atípicos, linfomas, tuberculomas o infecciones fúngicas, sarcoidosis, abscesos piógenos, entre otros [5,10].

El compromiso neurológico principalmente se muestra como neuropatía periférica, en su mayoría mononeuritis múltiple, en un 45%[9,12] o polineuropatía simétrica en un 55%[12]. En SNC afecta principalmente las meninges, la glándula pituitaria y produce vasculitis granulomatosa cerebral[1,7]. El compromiso meníngeo se da en 0-4% de los pacientes con la enfermedad, pero representa más del 50% de los casos con afección del SNC[1,7]. Usualmente es paquimeningeo (81%), más que leptomeningeo(27%)[12], de predominio intracraneal, produciendo síntomas como cefalea, compromiso de pares craneales, principalmente en los pares II, V, VI, VII, VIII y X[4,5,8,13].

Las convulsiones, la encefalopatía, el meningismo y las parálisis de extremidades se reportan en menos del 25%[5]. Otras manifestaciones incluyen la ataxia cerebelar y la mielopatia[12]. Ante el compromiso meníngeo se pueden identificar dos perfiles, el de pacientes con Anti-Proteinasa-3 positiva o pacientes con Anti-MPO positiva, teniendo estos últimos compromiso más limitado al SNC y con recaídas menos frecuentes[1].

Las alteraciones hipofisarias se dan entre el 1.1-1.3% de los casos, con una edad promedio al diagnostico de 48 y 50 años en hombres y mujeres respectivamente. Se manifiesta con sintomás inespecificos a nivel endocrinológico[1], visuales por compromiso de la vía visual en 17% de los casos[1,5].

La vasculitis cerebral se reporta en 4% de los casos[5], puede causar daño isquémico con déficits focales o generalizados, compromiso motor, mielopatia isquémica, encefalopatía, alteración cognitiva, demencia, desordenes comportamentales, convulsiones o ceguera cortical, entre otros[1]. Otras manifestaciones pueden síndromes psiquiátricos[10].

Los hallazgos radiológicos a nivel menígeo pueden demostrar engrosamiento dural lineal o focal, con realce tras la administración de gadolinio, que se evidencio en las imágenes tomadas a la paciente, especialmente del tentorio[7,8,10]. Los pacientes con enfermedad hipofisaria pueden tener agrandamiento de la glándula o una masa selar con realce periférico y quistes centrales por la necrosis o compresión del tallo hipofisario o engrosamiento y realce infundibular[1,7]. Aunque la resonancia tiene sensibilidad detectando lesiones isquémicas, es poco especifica y puede mostrar infartos cerebrales grandes y lesiones de sustancia blanca extensas, consistente con enfermedad isquémica de pequeños vasos con aumento de la señal en el T2 pesado y el FLAIR[1,7,14,15]. La tomografía, la resonancia y la angiografía convencional rara vez muestran lesiones estenoticas o aneurismáticas, ya que el tamaño de los vasos afectados frecuentemente está por debajo del nivel de resolución de ellas[1].

El tratamiento inicia con corticoides a altas dosis mas ciclofosfamida intravenosa u oral[10], rituximab o en casos raros plasmaferesis. La terapia de mantenimiento se utiliza azatioprina u otros inmunosupresores[1], que pueden continuarse hasta por más de 36 meses y se asocian con una reducción del 66% del riesgo de recaída[9].El tratamiento más

frecuente en caso de compromiso hipofisario suele ser la combinación de corticoides y ciclofosfamida o alternativamente rituximab, azatioprina, micofenolato mofetil, metotrexato e infliximab[1]. En caso de meningitis usualmente es el convencional o en casos refractarios regímenes con rituximab[1].

El uso de rituximab, ha sido efectivo en prevenir recaídas y es superior a la azatioprina en el mantenimiento de la remisión; pero aun no es claro si puede ser efectivo para el tratamiento de la enfermedad con compromiso en SNC[9,10] e incluso se plantea que puede tener mayor efecto en el tratamiento de la vasculitis más que de los granulomas[1]. Las dosis usadas en estos esquemas terapeuticos son: Rituximab de 375mg/m2 semanalmente por 4 semanas, Metotrexato 15-25mg/semana con acido fólico, Metilprednisolona 500-1000mg intravenosos día por 3 días, seguido de Prednisolona 0.5-1mg/kg/día por 4 semanas. Las dosis de mantenimiento son: 12-18 meses con azatioprina 2mg/kg/día, metotrexato, leflunomida 20-30mg/día, rituximab 1g cada 6 meses por 2 años y adyuvancia con cotrimoxazole 800/160mg 3 veces por semana[3].

La cirugía permite una resección amplia del granuloma, toma de muestras adecuadas para el diagnostico y ayuda al tratamiento médico, reduciendo la enfermedad, la cantidad de medicación adicional que es potencialmente dañina[12] y la morbilidad[7]. Algunos autores recomiendan cirugía en caso de lesiones localizadas en espacios accesibles y sin áreas críticas, ya que los estudios imagenologicos no son útiles para realizar un diagnostico diferencial adecuado[12]. Se recomienda realizar abordajes con baja invasividad o en caso de no ser posible, planear resecciones de un solo tiempo quirúrgico[7]. En casos raros de compromiso meníngeo primario puede ser necesaria una biopsia de duramadre para confirmar el diagnostico, incluso se podría hacer abordajes transinusales o transesfenoidales[7].

El pronóstico y la remisión con tratamiento se reportaen más del 90% de los casos, especialmente si no han desarrollado daño renal[2]. Sin tratamiento el 82% de los pacientes muere dentro de un año[2]. La tasa de sobrevida a 10 años es del 40% si los riñones están comprometidos, y de 60-70% si no lo están[2]. El compromiso del SNC está asociado a un curso refractario de la enfermedad o fallas con los tratamientos clásicos[10]. En los pacientes tratados la evolución es favorable, teniendo el compromiso hipofisario una remisión clínica del 69%, con recaídas mas bajas en pacientes inicialmente tratados con ciclofosfamida[1]. La prevalencia de secuelas en pacientes con paquimeningitis cerebral(31%) o compromiso hipofisario(0%) es baja; sin embargo, los pacientes con paquimeningitis en el cordón espinal (100%) o formas isquémicas o hemorrágicas (73%) traen un pobre pronostico(7,9) y se asocia a necesidad de un nuevo régimen de inducción para enfermedad refractaria o recaída[9].

Dentro de las complicaciones, se ha reportado una inmunodeficiencia local en estos pacientes, con una baja capacidad para desarrollar inmunidad contra el staphylococcus aureus, que sumado al consumo de esteroides e inmunosupresores, ponen a los pacientes en un riesgo alto de infección[7], como ocurrió en el caso presentado, donde la paciente curso con una infección por Klebsiella Pneumoniae.

Conclusiones

Podemos concluir que la GP con compromiso en el SNC es una enfermedad poco frecuente, que plantea un reto diagnostico debido a sus manifestaciones clínicas inespecíficas y hallazgos imagenologicos no patognomónicos. Requiere un abordaje multidisciplinario, dentro del cual se incluye la neurocirugía, ya que los procedimientos invasivos pueden permitir además de una resección local, la toma de muestras para

estudios histopatológicos que faciliten llegar a un diagnostico certero como nuestro caso. Además, es necesario evaluar los riesgos postoperatorios debido a la inmunosupresión, como la infección, derivadas de la enfermedad y del consumo de medicamentos, lo cual lleva a sopesar el riesgo y beneficio de dichas conductas y tomar la mejor decisión para el paciente.

Resumen

La Granulomatosis con Poliangeitis, también conocida como granulomatosis de Wegner presenta una incidencia de 5-10 casos por millón de habitantes y solo el 2-11% de los casos presentan manifestaciones en el sistema nervioso central. No existen unos criterios diagnósticos estandarizados, sin embargo, la sospecha clínica, la serología positiva para ANCA, la evidencia histológica de vasculitis necrotizante, la glomerulonefritis necrotizante o la inflamación granulomatosa de órganos como piel, pulmón o riñón, pueden hacer pensar en dicha patología. La neurocirugía es una opción tanto diagnostica como terapéutica y debería realizarse en aquellos casos en que las lesiones se encuentren en zonas accesibles y tengan bajo riesgo de generar comorbilidades. Presentamos el caso de una paciente femenina de 39 años con cuadro de Granulomatosis con Poliangeítis con compromiso en fosa posterior a quién se le realiza un abordaje occipitocervical derecho. Posterior al manejo quirúrgico presenta infección meningea. Adicionalmente, realizamos una revisión de la literatura sobre dicha patología.

Palabras Clave: Granulomatosis con Poliangeítis, Granulomatosis de Wegner, Anticuerpos Anticitoplasma de Neutrófilos, Manifestaciones Neurológicas, Neurocirugía.

Referencias Bibliográficas

1. Graf J. Central Nervous System Disease in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies–Associated Vasculitis. Rheum Dis Clin North Am [Internet]. 2017;43(4):573–8. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889857X17300509
2. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, Macri GF, Gallo A, De Virgilio A, et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. Int J Immunopathol Pharmacol. 2016;29(2):151–9.
3. Lutalo PMK, D'Cruz DP. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis). J Autoimmun [Internet]. 2014;48–49:94–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.028
4. Huang Y-H, Ro L-S, Lyu R-K, Chang H-S, Wu Y-R, Chang K-H, et al. Wegener's granulomatosis with nervous system involvement: a hospital-based study. Eur Neurol [Internet]. 2015;73(3–4):197–204. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25791920
5. Seror R, Mahr A, Ramanoelina J, Pagnoux C, Cohen P, Guillevin L. Central Nervous System Involvement in Wegener Granulomatosis. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2006;85(1):53–65. Available from: http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792-200601000-00006

6. Jouret F, Noirhomme S, Grandin C, Lonneux M, Godfraind C, Lambert M, et al. Atteinte cérébrale au cours d'une maladie de Wegener. Rev Med Interne. 2008;29(11):912–6.
7. Bernat AL, Lefevre E, Sène D, Herman P, Biassette HA, Froelich S. Management Scheme for Cerebral Wegener Granulomatosis: An Unusual Pseudotumoral Skull Base Pathology. World Neurosurg. 2016;96:608.e13-608.e16.
8. Di Comite G, Bozzolo EP, Praderio L, Tresoldi M, Sabbadini MG. Meningeal involvement in Wegener's granulomatosis is associated with localized disease. Clin Exp Rheumatol. 2006;24(2 SUPPL. 41).
9. De Luna G, Terrier B, Kaminsky P, Le Quellec A, Maurier F, Solans R, et al. Central nervous system involvement of granulomatosis with polyangiitis: Clinical-radiological presentation distinguishes different outcomes. Rheumatol (United Kingdom). 2015;54(3):424–32.
10. Costa C, Santiago T, Espirito-Santo J, Rovisco J, Silva J, Malcata A. Pachymeningitis and cerebral granuloma in granulomatosis with polyangiitis: is rituximab a promising treatment option? Acta Reumatol Port [Internet]. 2017;42(1):82–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28371573
11. Sharma A, Gopalakrishan D, Nada R, Kumar S, Dogra S, Aggarwal MM, et al. Uncommon presentations of primary systemic necrotizing vasculitides: The Great Masquerades. Int J Rheum Dis. 2014;17(5):562–72.
12. Nicolosi F, Nodari G, Spena G, Roca E, Migliorati K, Esposito G, et al. Cerebral Wegener's granuloma: surgery mandatory for diagnosis and treatment. Case Rep Neurol Med. 2013;2013:750391.
13. Soriano A, Lo Vullo M, Casale M, Quattrocchi CC, Afeltra A. Meningeal involvement in Wegener granulomatosis: case report and review of the literature. Int J Immunopathol Pharmacol [Internet]. 2012;25(4):1137–41. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23298504
14. Allen SD, Harvey CJ. Imaging of Wegener's granulomatosis. Br J Radiol. 2007;80(957):757–65.
15. Abdel Razek AAK, Alvarez H, Bagg S, Refaat S, Castillo M. Imaging Spectrum of CNS Vasculitis. RadioGraphics [Internet]. 2014;34(4):873–94. Available from: http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.344135028.

Correspondencia:
Andrés Felipe Díaz Forero
andresfelipe.diaz@urosario.edu.co
Dirección: Carrera 24 # 63C-69
Código postal: 111221