

PAQUIMENINGITIS HIPERTROFICA, GLOMERULONEFRITIS Y VASCULITIS DE PEQUEÑOS VASOS ASOCIADA A ANCA

OCTAVIO MAZZOCCHI¹, JORGE A. RISSO¹, FLORENCIA VIOZZI¹, NATALIA P. APA¹,
MARINA C. PEÑALBA¹, MIGUEL A. NADAL², GRACIELA E. DE ROSA³

¹5^{ta} Cátedra, Departamento de Medicina, ²División Nefrología, ³Departamento de Patología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Resumen La paquimeningitis hipertrófica es una enfermedad poco frecuente caracterizada por engrosamiento de la duramadre. Presentamos una paciente con esta enfermedad que se manifestó con cefalea crónica y en la que concomitantemente se evidenció una glomerulonefritis necrotizante extracapilar paucimune asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos de patrón perinuclear (ANCA-P). El diagnóstico se estableció por resonancia nuclear magnética. Recibió tratamiento inmunosupresor con prednisona y ciclofosfamida con evolución favorable.

Palabras clave: paquimeningitis, glomerulonefritis, vasculitis, ANCA

Abstract *Hypertrophic pachymeningitis, glomerulonephritis and P-ANCA associated small vessel vasculitis.* Hypertrophic pachymeningitis is a very unusual disease, the main characteristic of which is thickening of the dura mater. We describe a patient who started this illness showing chronic headache and paucimmune necrotizing extracapillary perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody (P-ANCA) associated glomerulonephritis. The diagnosis was made by brain magnetic resonance image. She received immunosuppressant therapy with prednisone and cyclophosphamide with clinical improvement.

Key words: pachymeningitis, glomerulonephritis, vasculitis, ANCA

Las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) son enfermedades poco frecuentes que habitualmente afectan a pacientes adultos. Se caracterizan por comprometer vasos de pequeño y mediano calibre y por la presencia de ANCA. Por inmunofluorescencia indirecta (IFI) se pueden reconocer dos patrones principales, un patrón citoplasmático difuso (ANCA-C) o un patrón perinuclear (ANCA-P). Según la conferencia de Chapel Hill de 1992, las vasculitis de pequeños vasos asociadas a ANCA incluyen la granulomatosis de Wegener (GW), la poliangeítis microscópica (PAM) y el síndrome de Churg Strauss (SChS)¹.

Estas vasculitis afectan frecuentemente el sistema nervioso periférico (SNP) pero también pueden comprometer el sistema nervioso central (SNC), y en general las manifestaciones del SNC ocurren tardíamente en el curso de la enfermedad².

La paquimeningitis hipertrófica (PH) se caracteriza por el engrosamiento difuso o focal de la duramadre, acompañado o no de inflamación. Existen causas infecciosas, neoplásicas y autoinmunes, pero en la mayoría de los casos es idiopática^{3,4}.

Se describe el caso de una mujer de 37 años que presentó cefalea crónica secundaria a PH, asociada a glomerulonefritis y ANCA-P, que respondió favorablemente al tratamiento inmunosupresor con corticoides y ciclofosfamida.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 37 años de edad, con antecedentes de haber presentado en 1996 una mononeuritis múltiple, con electromiograma que evidenció polineuropatía axonal y mielínica, signos de denervación y una biopsia de nervio sural con fibrosis del perineuro, degeneración axonal e infiltrado inflamatorio mononuclear perivascular, asociado a ANCA-P positivo, título 1/40 (IFI). Con diagnóstico de vasculitis sistémica recibió tratamiento durante dos años con meprednisona y ciclofosfamida por vía oral, con buena evolución.

Su enfermedad actual se inició aproximadamente dos años antes con episodios de cefalea holocraneana. Fue medicada con analgésicos con mejoría parcial. Un año y medio después la cefalea aumentó en frecuencia e intensidad, era pulsátil, con localización frontotemporal bilateral, con apariciones diurnas y

Recibido: 9-III-2006

Aceptado: 28-IX-2006

Dirección postal: Dr. Octavio Mazzocchi, 5^{ta} Cátedra de Medicina, Hospital de Clínicas José de San Martín, Av. Córdoba 2351, 1120 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 5950-9100 e-mail: omazzocchi@uolsinetis.com.ar

nocturnas, asociadas por momentos a fotofobia y vómitos que persistían a pesar del tratamiento analgésico indicado. Se realizó una tomografía computada (TAC) de cerebro y un electroencefalograma que no evidenciaron alteraciones.

Se internó en febrero de 2005 por cefalea crónica. A su ingreso se encontraba lúcida, con cefalea intensa sin déficit motor ni sensitivo, ausencia de rigidez de nuca y de signos meníngeos. El fondo de ojo era normal. La frecuencia cardíaca 90/min, la presión arterial 120/80 mm Hg y la temp axilar 36.2 °C.

El laboratorio mostró: Hematocrito 31%, Hemoglobina 10.1g/dl, valor corpuscular medio (VCM) 73 fentolitros, leucocitos 5 900/mm³ (neutrófilos 74%, linfocitos 19%, eosinófilos 1%, monocitos 6%), plaquetas 351 000/mm³, glucemia 91mg/dl, uremia 32 mg/dl, creatinina 1mg/dl, sodio 135 mEq/l, potasio

3.7 mEq/l, bilirrubina total 0.1 mg/dl, GPT 9 UI/l, GOT 16 UI/l, FAL 204 UI/l, LDH 308 UI/l, GT 18 UI/l, TP 86%, KPTT 50 seg, VSG 65 mm/h, PCR + fuerte, ferritina 58 ng/ml, proteínas totales 7.90 g/dl, albúmina 2.95 g/dl, gamma-globulinas 3.15 g/dl policlonal. Complemento total 32 CH50/ml, C3 173 mg/dl y C4 30 mg/dl. FAN + moteado, título 1/160, anti ADN negativo, ANCA-P positivo, título 1/320 (IFI) y dosaje de crioglobulinas negativo.

El análisis de orina evidenció un pH 6, densidad 1010, campo cubierto de hematíes con 10% de acantocitos, leucocitos: 5-10 por campo; cilindros hemáticos, céreos y cuerpos ovals grasos. Proteinuria: 0.66g/24 horas.

La radiografía de tórax fue normal, mientras que en la de senos paranasales se halló un velamiento del seno maxilar

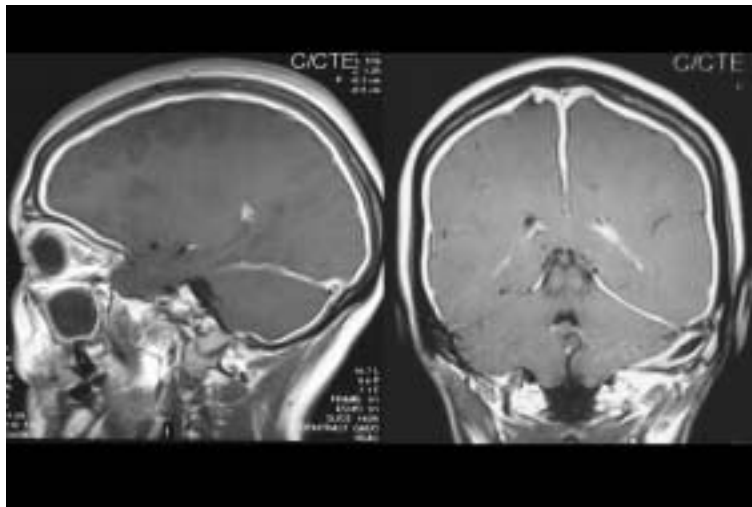


Fig. 1.- RNM de cerebro con gadolinio, secuencia T1, cortes sagital y coronal. Prewio al tratamiento se evidencia engrosamiento difuso de la duramadre que refuerza con contraste.

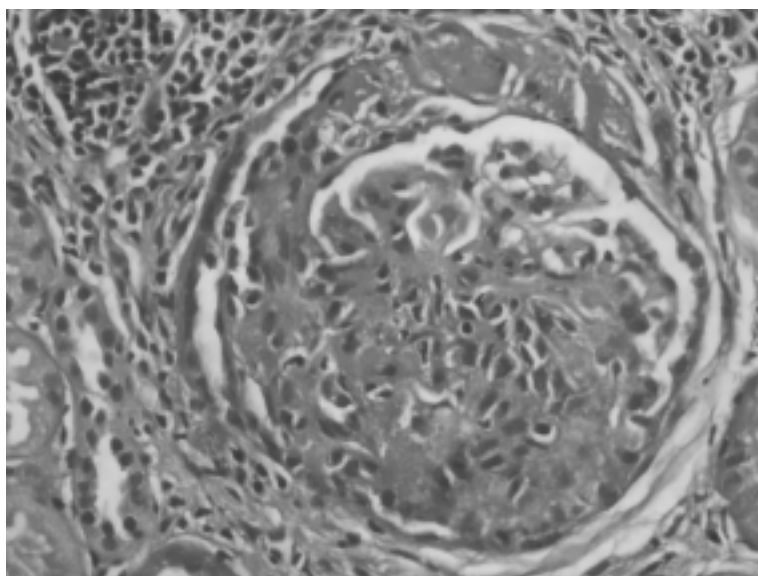


Fig. 2.- Glomérulo con necrosis fibrinoide en el centro del ovillo y una semiluna celular segmentaria (PAS, 200 x).

izquierdo; la tomografía de senos paranasales mostró una opacidad total del seno maxilar izquierdo, con un engrosamiento mucoso a nivel de las celdillas etmoidales medias y anteriores y del seno frontal. La resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro con gadolinio evidenció un engrosamiento de las cubiertas meníngeas de ambos hemisferios cerebrales. Luego de la administración de contraste se observó refuerzo a nivel de las meninges de ambos hemisferios cerebrales, de la hoz del cerebro y en el sector lateral izquierdo de la tienda del cerebelo.

La punción lumbar evidenció una presión de apertura aumentada, con líquido cefalorraquídeo (LCR) cristal de roca, 1 leucocito/mm³, proteínas <10mg/dl, glucosa normal, tinta china y reacción de Pandy negativas; los cultivos para bacterias, hongos y micobacterias fueron negativos al igual que la VDRL.

El 23 de febrero se realizó una biopsia renal que mostró 15 glomérulos, 9 de los cuales se encontraban en oblea, disminuidos de tamaño, otros 4 mostraban esclerosis segmentaria asociada con leve expansión matricial e hiper celularidad mesangial focal. Coexistían túbulos dilatados, atrofia y fibrosis intersticial leve. La inmunofluorescencia directa (IFD) evidenció IgG (+) granular parietal gruesa discontinua y focal, IgA (-), IgM (+++) focal y segmentario, C1q (+) focal y segmentario en glomérulos esclerosados, C3 (+++) focal y segmentario en glomérulos esclerosados y paredes arteriolares. El diagnóstico fue glomerulopatía esclerosante paucimune, que no justificaba el inicio de tratamiento inmunosupresor. Sin embargo, el sedimento urinario mostraba signos de actividad inflamatoria glomerular. Por tal motivo se realizó una segunda biopsia, la cual comprendió 19 glomérulos, 6 en oblea, uno de ellos con una semiluna fibrosa y otro con necrosis fibrinoide y cariorrexis asociadas, con una semiluna celular y área de esclerosis; la cápsula de Bowman presentaba disrupción en relación con la proliferación extracelular. Los demás glomérulos mostraban leve expansión mesangial, que en uno se acompañó de esclerosis segmentaria y una semiluna fibrocélular. Los túbulos eran focalmente atróficos, algunos dilatados. Se detectó necrosis focal del epitelio tubular proximal. La IFD mostró IgA e IgG negativas, IgM, C1q y C3 (+++) focales y segmentarios en glomérulos esclerosados y paredes arteriolares. El diagnóstico fue glomerulopatía necrotizante y extracapilar focal y segmentaria paucimune con lesiones esclerosantes residuales.

El cuadro clínico se interpretó como una vasculitis sistémica de pequeños vasos asociada a ANCA, con glomerulonefritis y paquimeningitis. Se inició tratamiento inmunosupresor con tres pulsos endovenosos de 1g de metilprednisolona seguido de 1g de ciclofosfamida. El tratamiento se continuó con meprednisona 1 mg/kg/día en dosis decrecientes y pulsos mensuales de 1g de ciclofosfamida.

En septiembre de 2005 se encontraba asintomática, sin cefalea, con un hemograma normal, VSG de 14 mm/h, ANCA-P positivo título 1/20 (IFI) y proteinuria de 1.07 g/24 h.

Luego de completar 6 meses de tratamiento se realizó una nueva RMN de cerebro con gadolinio que evidenció franca mejoría. Se continuó el tratamiento de mantenimiento con meprednisona 10 mg/día, se suspendió la ciclofosfamida y se inició azatioprina 2 mg/kg/día. La paciente evoluciona hasta la fecha (febrero 2006) estable, en remisión clínica.

Discusión

Las vasculitis de pequeños vasos asociadas a ANCA pueden afectar tanto el SNP como el SNC y este último en forma localizada o difusa². En la GW el SNC se afecta en 2-8% de los casos^{2,5} y la PAM produce mononeuritis múltiple en un 30% de los casos⁶.

Durante el curso de una inflamación sistémica, las uniones estrechas entre las células de la barrera hematoencefálica previenen el compromiso del SNC⁷. Siendo el mecanismo patogénico de la cefalea diferente para los distintos tipos de vasculitis.

Las vasculitis de pequeños vasos asociadas a ANCA, a diferencia de otras vasculitis, cuando comprometen el SNC lo hacen tardíamente⁷. Pueden ocasionar infartos cerebrales, hematomas intraparenquimatosos, lesión del cerebro por extensión desde la órbita o senos paranasales y compromiso meníngeo. Por lo tanto, cuando un paciente con este tipo de vasculitis presenta cefalea debemos distinguir si ésta ocurre al comienzo de la enfermedad como parte del síndrome constitucional o en etapas avanzadas, lo cual puede implicar un compromiso grave del SNC⁷. En algunos casos la cefalea puede ser expresión de hipertensión arterial maligna como consecuencia de la nefropatía.

La PH fue descrita en 1869 por Charcot y Joffroy³ y se caracteriza por un engrosamiento localizado o difuso de la duramadre del cerebro y, rara vez, de la médula espinal con o sin inflamación asociada. Es un diagnóstico de exclusión; puede ser idiopática o asociarse con trauma, infección (sífilis, tuberculosis), cáncer, artritis reumatoidea, síndrome de Sjögren, sarcoidosis y vasculitis de pequeños vasos como GW y PAM^{3, 8, 9, 10, 14}. En otras ocasiones se asocia con enfermedades fibroelásticas como epiescleritis, colangitis esclerosante, fibrosis testicular, tiroiditis de Riedel, fibrosis mediastinal o pseudotumor orbitario^{6, 12}.

El síntoma más frecuente de la PH es la cefalea crónica, pero además pueden presentarse convulsiones y neuropatías craneales¹³.

En esta paciente, la cefalea se interpretó como una consecuencia de la afección meníngea, evidenciada por un engrosamiento de la duramadre que refuerza con el contraste en la RNM, compatible con PH.

La PH puede ocurrir también en pacientes que reciben dosis bajas de inmunosupresión y requerir, por su enfermedad de base, un aumento de la misma; por lo tanto es conveniente realizar siempre una punción lumbar para excluir una neoplasia o infección.

Los hallazgos del LCR son variables^{10, 11}. Existe poca correlación entre las alteraciones del LCR y el compromiso de la duramadre¹³. Es frecuente un aumento en la presión de apertura, 50% de los casos tienen hiperproteinorraquia y pleocitosis a predominio de linfocitos; un LCR normal como en este caso no la excluye^{3, 9, 13}.

La tomografía computada tiene muy baja sensibilidad para el diagnóstico, siendo la RNM el método de elección^{10, 13}. El engrosamiento de la duramadre que refuerza con contraste puede ser nodular o lineal o coexistir ambos patrones. Los sitios más frecuentemente afectados son la hoz del cerebro, tienda del cerebelo,

clivus, región paraselar y el seno cavernoso¹¹; la trombosis de los senos venosos es una complicación⁷.

En los casos de PH idiopática se recomienda la biopsia de la duramadre cuando se debe descartar cáncer, o hay deterioro clínico o empeoramiento de los hallazgos de la RNM a pesar del tratamiento adecuado³. El examen histológico revela un proceso inflamatorio con linfocitos, plasmocitos, macrófagos, ocasionalmente granulomas y posteriormente fibrosis, pero rara vez se ha encontrado vasculitis³.

En esta paciente no se indicó la biopsia meníngea porque tenía un cuadro clínico y radiológico compatible con PH asociada a vasculitis de pequeños vasos y ANCA-P positivo con glomerulonefritis pauciinmune. Luego de descartar el componente infeccioso se inició tratamiento inmunosupresor, el cual fue seguido de una franca mejoría clínica por desaparición de la cefalea al poco tiempo de comenzar el mismo y de la RNM a los seis meses. No obstante, está descrita la persistencia de anomalías residuales en la RNM a pesar de la mejoría de los síntomas^{3, 13}.

El desarrollo simultáneo de la PH con otras manifestaciones de vasculitis, y su mejoría en paralelo con las mismas, nos sugiere fuertemente que la PH constituyó una manifestación clínica mayor de la vasculitis.

La PH es muy rara en la PAM y existen pocos casos notificados. En dos grandes series de pacientes con GW el compromiso meníngeo ocurrió en un 0.6% de los casos y sólo algunos fueron confirmados con biopsia^{4, 14}. La actividad de la PH puede monitorearse con los títulos de ANCA en el LCR, los cuales pueden disminuir o desaparecer con el tratamiento¹⁴.

Menos del 10% de los pacientes con GW tienen ANCA-P; sin embargo, la positividad alcanza el 77.8% cuando existe afectación del SNC y es más frecuente la presencia de ANCA-P en los que tienen GW y paquimeingitis⁴.

Existen pocos casos informados de PH asociados a ANCA-P sin otro compromiso orgánico y GW con actividad de la enfermedad compartimentalizada en las meninges, es decir formas limitadas^{9, 13}.

Concomitantemente con el compromiso meníngeo la paciente presentó afección renal. Los pacientes con vasculitis de pequeños vasos pueden presentarse asintomáticos, sólo con anomalías urinarias como hematuria microscópica, cilindruria y proteinuria e infrecuentemente con síndrome nefrótico. Estas anomalías pueden detectarse durante la evaluación general del paciente, como ocurrió en esta oportunidad. En ocasiones, se desarrolla un síndrome de glomerulonefritis rápidamente progresiva.

El sedimento urinario de esta paciente tenía signos de enfermedad glomerular activa, pero la primera biopsia renal efectuada mostró lesiones esclerosantes ex-

clusivamente, por lo cual fue considerada no representativa de actividad. Esto motivó la realización de una segunda biopsia, en la que se hallaron en los glomérulos lesiones de necrosis fibrinoide, cariorrexis y proliferación extracapilar, además de esclerosis glomerular. La falta de correlación clínico-patológica evidenciada en la primera biopsia es un hecho que ocurre a veces en las vasculitis y en otras enfermedades glomerulares cuyo compromiso es focal y segmentario.

Los hallazgos de la biopsia renal en las vasculitis asociadas a ANCA no son específicos, pero permiten confirmar el diagnóstico cuando los datos clínicos, radiológicos y serológicos son compatibles con esta enfermedad¹⁵.

La lesión renal característica es una glomerulonefritis focal y segmentaria con necrosis fibrinoide y formación de semilunas con ausencia o escasez de depósitos inmunes por IFD (pauciinmune)¹⁵.

En algunos casos, las alteraciones descritas pueden no estar incluidas en el material estudiado y hallarse glomérulos normales o con pocas alteraciones. En otras ocasiones coexisten lesiones activas (necrosis, semilunas celulares) y crónicas (esclerosis glomerular segmentaria o global, semilunas fibrosas)¹⁶.

Un estudio retrospectivo evidenció asociación de lesiones glomerulares activas y a menudo focales en pacientes con anti proteinasa³ (antiPR³) que tienen ANCA-C y GW; por otra parte, los pacientes con anti mieloperoxidasa (antiMPO) y ANCA-P, tenían lesiones esclerosantes difusas, con fibrosis intersticial, atrofia tubular y glomeruloesclerosis, asociadas a PAM¹⁶.

La evolución final de la lesión renal es similar en estos dos tipos de vasculitis, aunque probablemente la diferencia se pueda explicar porque la biopsia renal en la PAM se realiza tardíamente por su curso más indolente¹⁶.

En ocasiones, diferenciar el tipo específico de vasculitis puede resultar difícil. La GW y la PAM comprometen frecuentemente el SNP y el riñón, la ausencia de granulomas y el predominio de lesiones esclerosantes son más sugestivas de una PAM, aunque no es posible descartar la GW sólo en base a estos hallazgos.

La paciente presentó compromiso asintomático de los senos paranasales, esto ocurre habitualmente en la GW pero es muy infrecuente en la PAM. Como se mencionó anteriormente, la PH es más frecuente en la GW especialmente asociada a ANCA-P.

De todas maneras, consideramos que la distinción entre estos dos tipos de vasculitis no es indispensable cuando existe afección orgánica mayor, ya que el tratamiento es el mismo para ambas enfermedades; por lo tanto, establecer el diagnóstico diferencial no debe demorar el inicio de la terapia inmunosupresora de inducción con corticoides y ciclofosfamida¹⁵.

En conclusión, la PH es una enfermedad de baja prevalencia y una manifestación infrecuente de las vasculitis de pequeños vasos, la cual debe incluirse en el diagnóstico diferencial de la cefalea en estos pacientes.

Bibliografía

1. Charles J, Ronald J. Small vessels vasculitis. *N Engl J Med* 1997; 20: 1512-23.
2. Russell L, Latov N. Central nervous system manifestations of rheumatologic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 91-9.
3. Kupersmith M, Martin V, Heller G, Shah A, Mitnick H. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. *Neurology* 2004; 62: 686-94.
4. Nagashima T, Maguchi S, Terayama Y. P-ANCA-positive Wegener's granulomatosis presenting with hypertrophic pachymeningitis and multiple cranial neuropathies: Case report and review of literature. *Neurophatology* 2000; 1: 23-30.
5. Nadeau S. Neurologic manifestations of systemic vasculitis. *Neurol Clin N Am* 2002; 20: 123-50.
6. Lucy S, Gillian G, Charles D. Microscopic polyangiitis. *Semin Respir Crit Care Med* 2004; 25: 523-33.
7. David S. Headaches and vasculitis. *Neurol Clin N Am* 2004; 22: 207-28.
8. Furukawa Y, Matsumoto Y, Yamada M. Hypertrophic pachymeningitis as an initial and cardinal manifestation of microscopic polyangiitis. *Neurology* 2004; 63: 1722-4.
9. Jacobi D, Maillot F, Hommet C. P-ANCA cranial pachymeningitis: a case report. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 174-7.
10. Kono H, Inokuma S, Nakayama H, Yamazaki J. Pachymeningitis in microscopic polyangiitis (MPA): A case report and a review of central nervous system involvement in MPA. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 397-400.
11. Rossi S, Giannini F, Cerase AI. Uncommon findings in idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis. *J Neurol* 2004; 251: 548-55.
12. Takahashi K, Kobayashi S, Okada K, Yamaguchi S. Pachymeningitis with a perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody: Response to pulse steroid. *Neurology* 1998; 50: 1190-1.
13. Specks U, Moder K, McDonald T. Meningeal involvement in Wegener granulomatosis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 856-9.
14. Fam A, Lavine E, Lee L, Perez Ordoñez B, Goyal M. Cranial pachymeningitis: An unusual manifestation of Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 2003; 30: 2070-4.
15. Seo P, Stone J. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med* 2004; 117: 39-50.
16. National Kidney Foundation, Inc. Histologic and immunohistologic study and clinical presentation of ANCA-associated glomerulonephritis with correlation to ANCA antigen specificity. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 539-49.

El efecto mariposa

El entusiasmo por el caos matemático ha llegado al colmo de sostenerse que el aleteo de una mariposa en Buenos Aires puede causar un tifón en el mar de la China. Este "efecto mariposa" sería un ejemplo de dinámica caótica. Pero ésta es una mera fantasía, puesto que las ondas de choque generadas por el aleteo de una mariposa se disipan enseguida en el aire circundante. Las tormentas reales, y en particular los ciclones y tifones, involucran enormes transportes de energía que no están al alcance ni siquiera de la bandada de mariposas Monarca, que viajan entre Canadá y México.

Mario Bunge

La dinámica del caos. La Nación 18-XI-97