

Angeítis primaria del sistema nervioso central: una forma de presentación poco habitual

M.J. Jordão^a, F. Almeida^a, J.A. Moreira da Costa^b, J. Rocha^c

ANGEÍTIS PRIMARIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: UNA FORMA DE PRESENTACIÓN POCO HABITUAL

Resumen. Introducción. La angeítis primaria del sistema nervioso central (SNC) es una enfermedad rara. La clínica incluye cefaleas y alteraciones cognitivas asociadas a déficit neurológicos multifocales. El diagnóstico sólo es definitivo mediante biopsia cerebromeningea. Caso clínico. Varón de 15 años de edad que inició un cuadro de dolores lumbares y paresia progresiva del miembro inferior derecho, seguido de laterocollis derecho. Se realizó una resonancia magnética (RM) cerebral y medular que reveló una lesión pseudotumoral cerebelosa derecha y dos lesiones medulares dorsales. Se le administró dexametasona y se le sometió a cirugía para la resección de la lesión cerebelosa. Tras la cirugía, se le mantuvo en tratamiento con corticoides con suspensión progresiva. Tuvo una recuperación clínica completa. Un año después volvió a ingresar por cefaleas y diplopía. Una nueva RM cerebral mostró una lesión frontotemporal derecha. Se le administró dexametasona y se recuperó. Trece meses después presentó disartria y hemiparesia derecha. La RM cerebral reveló múltiples lesiones bilaterales de la sustancia blanca. En la punción lumbar presentaba pleocitosis linfocitaria y proteinorraquia. Se revisaron las láminas de la biopsia cerebromeningea, lo que confirmó la hipótesis del diagnóstico: angeítis del SNC. Se le medicó con ciclofosfamida endovenosa asociada a prednisolona oral. Conclusión. La angeítis primaria del SNC es una enfermedad muy poco frecuente y de patogenia desconocida. El diagnóstico de certeza es histológico. Su evolución es espontánea y generalmente fatal. El tratamiento, consistente en una asociación de ciclofosfamida y prednisolona, debe iniciarse lo más pronto posible. [REV NEUROL 2007; 44: 209-11]

Palabras clave. Angeítis. Biopsia cerebromeningea. Sistema nervioso central. Vasculitis.

INTRODUCCIÓN

La angeítis primaria del sistema nervioso central (SNC) es una entidad anatomoclínica definida por primera vez por Cravioto y Feigin en 1959 [1,2]. Es una rara enfermedad caracterizada por la existencia de una inflamación o necrosis de la vasculatura cerebral mediada por mecanismos inmunológicos. Su diagnóstico resulta difícil, ya que sus manifestaciones clínicas son polimorfas y su perfil evolutivo, variable. El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) revela habitualmente pleocitosis linfocitaria moderada. La angiografía puede mostrar aspectos que sugieren vasculitis, pero es normal en un 50% de los casos [3]; su especificidad es inferior al 30% [3]. La resonancia magnética (RM) y el LCR son sensibles pero poco específicos. El diagnóstico definitivo depende de la biopsia cerebral/leptomeningea, que tiene una sensibilidad del 53% [3], ya que la afectación de los vasos no es uniforme. El diagnóstico depende de la combinación de la clínica, la imagen (RM y angiografía) y la histología tras excluir la enfermedad sistémica o infecciosa [4].

CASO CLÍNICO

Varón de 15 años de edad, sin antecedentes patológicos conocidos, que inició un cuadro de dolores lumbares y disminución progresiva de la fuerza muscular del miembro inferior derecho. Aproximadamente, un mes después desarrolló un laterocollis derecho. En ese momento recurrió a su médico de cabecera, que solicitó la realización de una RM cerebral y medular. El estudio imaginológico mostró una lesión cerebelosa derecha con captación de contraste heterogénea y deformación de estructuras adyacentes (Fig. 1), que

sugería una lesión expansiva. La RM medular mostró áreas de hiperseñal intramedular en T₂ de D4 a D6 y de D8 a D9 (Fig. 2).

La hipótesis más probable de diagnóstico fue la lesión tumoral, específicamente meduloblastoma con metástasis medulares.

Se inició la corticoterapia y, unos 15 días después, se le sometió a una intervención quirúrgica para realizar la resección de la lesión cerebelosa. Durante la intervención, el neurocirujano constató una regresión casi completa de la lesión y practicó la biopsia de algunos fragmentos residuales. Tras la cirugía, el paciente mantuvo la corticoterapia con supresión progresiva y tuvo una recuperación clínica completa. Se repitió la RM cerebral y medular, que apenas mostró una cavidad quirúrgica. El resultado anatomopatológico objetivó un parénquima cerebeloso con características inflamatorias.

Un año después inició un cuadro de cefaleas y diplopía y se le ingresó de nuevo. El examen neurológico mostraba edema papilar bilateral, nistagmo horizontal bilateral, paresia del VI nervio craneal derecho y paresia de los miembros izquierdos. La RM cerebral puso de manifiesto una hiperseñal de aspecto digitiforme que sugería un edema en la región frontotemporal derecha (Fig. 3). Se reinició la corticoterapia con mejoría clínica gradual hasta volverse asintomático. Se realizó una RM cerebral de control, que mostraba la curación casi completa de las alteraciones mencionadas.

Casi 13 meses más tarde volvió a ingresar por un cuadro de disartria y hemiparesia derecha. La RM cerebral mostró múltiples áreas de hiperseñal en T₂ dispersas por la sustancia blanca supratentorial bilateral.

Se amplió el estudio con el análisis del LCR, cuya citoquímica reveló una pleocitosis linfocitaria (60 células, 93% de linfocitos) y proteinorraquia (1,92 g/dL), y el estudio virológico (herpes y enterovirus) y serológico (*Borrelia* y sífilis) y el examen de cultivo, que fueron negativos. La investigación de las bandas oligoclonales y la citología para las células neoplásicas también resultaron negativas. El inmunofenotipado de linfocitos fue normal. La investigación sistémica con estudio inmunológico (ANA, ANCA, anti-MIT, antimusculatura lisa, complemento, inmunidad celular, inmunoglobulinas, TASO, ECA y RA test) y protrombótico (proteína C, S, antitrombina II, fibrinógeno, anticuerpo lúpico y anticardiolipina) fueron normales. La serología infecciosa (herpes, citomegalovirus, rubéola, hepatitis B, A y C, virus de inmunodeficiencia humana, gripe y parainfluenza) fue negativa.

Se solicitó la revisión de las láminas, que pusieron de manifiesto, tanto en la localización intraparenquimatosas como en las leptomeninges, arterias de pequeño y medio calibre con paredes engrosadas, implicadas por el proceso

Aceptado tras revisión externa: 27.10.06.

^a Servicio de Neurología. ^b Servicio de Neurocirugía. ^c Servicio de Neuroradiología. Hospital de São Marcos. Braga, Portugal.

Correspondencia: Dra. Maria José Jordão. Serviço de Neurologia. Hospital de São Marcos. Largo Carlos Amarante, apdo. 2242. 4701-965 Braga, Portugal. E-mail: mijordao@clix.pt

© 2007, REVISTA DE NEUROLOGÍA

linfocitos transmurales, focalmente con lesiones de necrosis características de la vasculitis del SNC (Fig. 4).

Se inició el tratamiento con ciclofosfamida, 500 mg/m² de superficie corporal quincenal, durante tres meses, y después mensual hasta consumir un año asociado a corticoterapia (10 mg/día de prednisona), que se le retiró al cabo de seis meses. El tratamiento siguió su curso sin producirse ninguna complicación y sin efectos laterales.

Desde entonces, y con dos años y medio de seguimiento clínico, no volvió a sufrir recaídas clínicas y se produjo una marcada remisión de las lesiones cerebrales.

DISCUSIÓN

La angeítis primaria del SNC es una rara enfermedad que se produce habitualmente entre las décadas cuarta y quinta de vida, pero que puede afectar a individuos de todas las edades; se han descrito casos entre 3 y 78 años de edad [5].

Calabrese et al, en 1994, propusieron tres criterios de diagnóstico para adultos que continúan siendo actuales: déficit neurológico adquirido sin causa identificable tras un estudio exhaustivo; hallazgos angiográficos y/o histológicos en el SNC característicos de angeítis; falta de evidencia de vasculitis sistémica u otra patología, con alteraciones angiográficas o histológicas secundarias a ésta [6,7]. Los casos publicados de angeítis primaria del SNC en edad pediátrica son escasos y aún no se han definidos los criterios de diagnóstico [7].

La forma de presentación clínica más común es cefalea con encefalopatía asociada a déficit neurológicos focales. La afectación medular es menos frecuente; se produce en un 14% de los pacientes [8]. La presentación como una lesión de aspecto tumoral es aún más rara [9], lo que puede retrasar el diagnóstico.

Al principio, el paciente presentó un cuadro medular e imaginológico con una lesión pseudotumoral infratentorial asociada a lesiones medulares, lo cual lo convierte en bastante inusual.

La respuesta a la corticoterapia y la recurrencia de los déficits neurológicos focales nos situaron en la búsqueda de una enfermedad inflamatoria. Dadas las características del LCR y al excluirse cualquier enfermedad inmunológica o infecciosa sistémica, y a pesar de lo atípico de su forma de presentación, el diagnóstico más probable sería de hecho la angeítis primaria del SNC, que fue posible confirmar histológicamente tras la revisión de las láminas.

Pensamos que este caso ilustra bien la heterogeneidad clínica e imaginológica de esta entidad anatomopatológica y la dificultad de su diagnóstico.

El cuadro clínico de esta entidad varía mucho y los hallazgos del laboratorio, así como los estudios imaginológicos no invasivos, resultan poco sensibles y específicos. Ante un paciente



Figura 2. Resonancia magnética medular: T₂ sagital. Áreas de hiperséñal intramedular en D4-D6 y D8-D9.

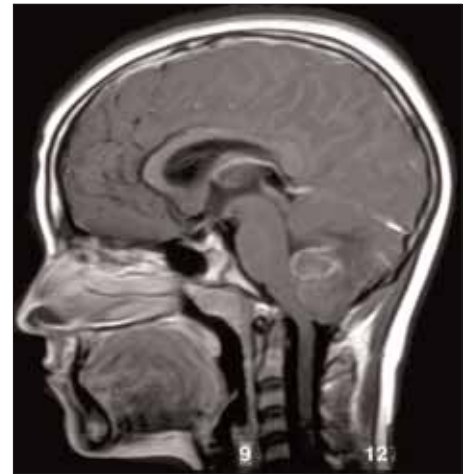


Figura 1. Resonancia magnética cerebral: T₁ sagital con gadolinio. Lesión cerebelosa derecha con captación heterogénea de contraste.

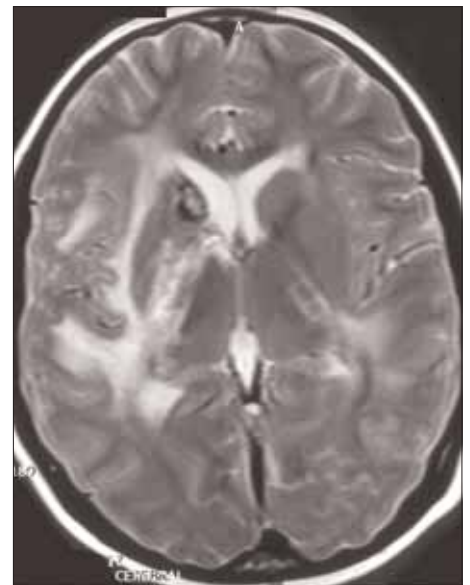


Figura 3. Resonancia magnética cerebral: T₂ axial. Hiperséñal de aspecto digitiforme en la región frontotemporal derecha, con área heterogénea centrada en la cabeza del núcleo caudal con hiposéñal periférica simulando hemosiderina.

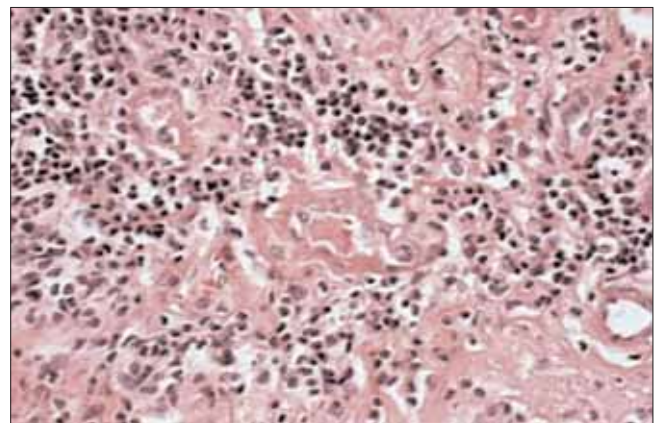


Figura 4. Histología de la biopsia cerebral. Arteriolas con pared engrosada rodeadas de numerosas células inflamatorias (linfocitos e histiocitos) (HE x400).

con un diagnóstico probable de angeítis primaria del SNC, es difícil elegir entre realizar estudios invasivos (angiografía digital, biopsia cerebral) o bien iniciar un tratamiento con inmunosupresores y controlar la evolución; probablemente la situación clínica y la disponibilidad del medio en el que se trabaja constituyan los factores que permitirán optar por la conducta más adecuada [7].

El inicio del tratamiento debe ser lo más precoz posible con la asociación de corticoides y ciclofosfamida. La respuesta al tratamiento puede monitorizarse por la clínica, el LCR, la RM y la angiografía. La duración óptima del tratamiento se desconoce, pero tras la remisión clínica se debe continuar durante un período mínimo de 6-12 meses; se han descrito tasas de recaída inferiores al 10% tras un año de tratamiento [1,4].

BIBLIOGRAFÍA

1. Siva A. Vasculitis of the nervous system. *J Neurol* 2001; 248: 451-68.
2. Cravioto H, Feigin I. Noninfectious granulomatous angiitis with predilection for the nervous system. *Neurology* 1959; 9: 599-609.
3. Ferro JM. Vasculitis of the central nervous system. *J Neurol* 1998; 245: 766-76.
4. Moore P. Neurology of vasculitides and connective tissue diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 10-22.
5. Hallak H, Fressinaud C, Émile J. Angéite isolée du système nerveux central, deux nouveaux cas et revue de la littérature. *Rev Neurol (Paris)* 2002; 158: 1071-81.
6. Calabrese LH, Malek JA. Primary angiitis of the central nervous system. Report of eight new cases, review of the literature and proposal for diagnostic criteria. *Medicine* 1994; 67: 20-40.
7. Arroyo HA, Russo RA, Rugilo C. Vasculitis cerebrales. *Rev Neurol* 2006; 42: 176-86.
8. Campi A, Benndorf G, Martinelli V, Terreni MR, Scotti G. Spinal cord involvement in primary angiitis of the central nervous system: a report of two cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 577-82.
9. Shoemaker ZS, Elliot I, Alexander D. Primary angiitis of the central nervous system: unusual MR appearance. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15: 331-4.

PRIMARY ANGIITIS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM: AN INFREQUENT FORM OF PRESENTATION

Summary. Introduction. *Primary angiitis of the central nervous system (CNS) is a rare disease. Clinical signs and symptoms include headache and cognitive disorders associated to multifocal neurological deficits. A definitive diagnosis can only be achieved by means of a cerebrospinal fluid biopsy. Case report. We describe the case of a 15-year-old male who first reported lower back pain and progressive paresis of the right lower limb, later followed by laterocollis on the right side. Magnetic resonance (MR) scanning of the brain and spinal cord revealed a pseudotumoral lesion in the right cerebellum and two lesions in the spinal cord. Dexamethasone was administered and surgical resection of the cerebellar lesion was performed. Following surgery, the patient received corticoid treatment with progressive withdrawal. Full clinical recovery of the patient was achieved. A year later, the same patient was admitted to hospital again because of headaches and diplopia. A new MR brain scan showed a right frontotemporal lesion. Dexamethasone was administered and the patient recovered. Thirteen months later, he reported dysarthria and right-side hemiparesis. An MR brain scan revealed the presence of a number of bilateral lesions in the white matter. Results of a lumbar puncture showed lymphocytic pleocytosis and raised protein levels in cerebrospinal fluid. The laminae from the cerebrospinal fluid biopsy were reviewed and the results confirmed the hypothetical diagnosis of angiitis of the CNS. Treatment was established with intravenous cyclophosphamide in association with oral prednisone. Conclusions. Primary angiitis of the CNS is an infrequent disease and its pathogenesis remains unknown. The definitive diagnosis of these patients is histological. It courses spontaneously and generally has a fatal outcome. Treatment, which consists in an association of cyclophosphamide and prednisone, must be started as early as possible. [REV NEUROL 2007; 44: 209-11]*

Key words. Angiitis. Central nervous system. Cerebrospinal fluid biopsy. Vasculitis.