

Polirradiculitis y enfermedad de Wegener

A. Casanova^a, E. Pérez Amor^a, R.M. Girón^a, E. Zamora^a, M.D. Vélez^b y J. Ancochea^a

^aServicio de Neumología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. España. ^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. España.

La enfermedad de Wegener es una vasculitis granulomatosa sistémica de etiología desconocida, que afecta sobre todo al tracto respiratorio superior e inferior y al riñón, aunque se distingue una forma limitada al pulmón. Es una entidad poco frecuente, con una incidencia estimada de 8,5 por 1.000.000 de habitantes/año. Los principales síntomas de comienzo suelen ser los derivados de la afectación de las vías aéreas superior e inferior. El sistema nervioso central se implica en alrededor de un 22% de los casos, pero es infrecuente que la clínica neurológica forme parte de la sintomatología inicial. Los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo específicos contra la proteinasa 3 constituyen marcadores serológicos de gran utilidad para el establecimiento del diagnóstico, aunque éste debe confirmarse por la biopsia tisular del órgano afectado.

Palabras clave: *Enfermedad de Wegener. Polineuritis. Vasculitis pulmonares.*

Introducción

La enfermedad de Wegener es una vasculitis granulomatosa y multisistémica que afecta principalmente al tracto respiratorio y al riñón. Si bien su etiología es desconocida, existen evidencias de que los inmunocomplejos circulantes pueden desempeñar un papel en la patogenia del proceso¹. En su inicio, la mayoría de los pacientes presentan síntomas de afectación de la vía aérea superior junto con infiltrados pulmonares. La afectación inicial del sistema nervioso es rara, siendo la mononeuritis la manifestación más característica. Presentamos un caso en el que la clínica neurológica fue la predominante en la fase inicial de la enfermedad.

Observación clínica

Mujer de 59 años que acudió al servicio de urgencias por mialgias en ambos cuádriceps de tres días de evolución. Además, refería odinofagia, escalofríos y dolor en el costado derecho de características pleuríticas de dos

Polyradiculitis and Wegener's Granulomatosis

Wegener's granulomatosis is a systemic vasculitis of unknown etiology, primarily affecting the upper and lower respiratory tract and the kidneys, although there is a form restricted to the lungs. Wegener's granulomatosis occurs infrequently, with an estimated annual incidence of 8.5 cases per million. The principal symptoms at onset usually involve the upper and lower airway. The central nervous system is involved in approximately 22% of cases, but neurological signs occur infrequently among the initial clinical manifestations. Proteinase 3-specific antineutrophil cytoplasmic antibodies are useful serological markers for establishing a diagnosis, which should, however, be confirmed by a tissue biopsy of the affected organ.

Key words: *Wegener's granulomatosis. Polyneuropathy. Pulmonary vasculitis.*

meses de evolución. No había antecedentes personales de interés. Lo único destacable en la exploración física era dolor a la palpación profunda en el tercio distal de ambos cuádriceps. En la analítica realizada en urgencias llamaban la atención una hemoglobina de 9,2 mg/dl, velocidad corpuscular media de 86 fl, hematócrito del 29,2% y 544.000/ μ l plaquetas. La gasometría arterial basal mostró una presión arterial de CO₂ de 32,2 mmHg, presión arterial de O₂ de 72,7 mmHg y saturación de O₂ del 97,1%. La radiografía de tórax evidenció un aumento de densidad de características alveolares en los lóbulos superior y medio derechos. Dada de alta con el juicio clínico de neumonía y anemia normocítica, se indicó tratamiento ambulatorio con amoxicilina-ácido clavulánico y claritromicina, y se la remitió a consultas externas de neumología.

Cuatro días después, acudió de nuevo al servicio de urgencias por presentar parestesias y paresias en los miembros superiores e inferiores. En la analítica persistía la anemia y, además, se objetivaba leucocitosis de 21.210/ μ l con un 92% de neutrófilos. En la exploración física se objetivaron palidez cutánea y estertores crepitantes apicales en ambos campos pulmonares, así como afectación motora y sensitiva que implicaba a dermatomas y musculatura dependiente de C7 y, en menor medida, C8 y T1 derecha, afectación sensitiva en C7 izquierda y déficit de L5-S1 en el miembro inferior

Correspondencia: Dra. R.M. Girón Moreno.
Servicio de Neumología. Hospital de la Princesa.
Diego de León, 62. 28006 Madrid. España.
Correo electrónico: med002861@nacom.es

Recibido: 4-3-2003; aceptado para su publicación: 9-7-2003.



Fig. 1. Radiografía posteroanterior de tórax en la que se observan un infiltrado alveolar en el lóbulo superior derecho y una masa pulmonar en el lóbulo medio.

izquierdo. En la mano derecha presentaba imposibilidad para la flexoextensión de la muñeca, así como para la pronosupinación del antebrazo, con sensibilidad conservada. En el miembro inferior izquierdo existía afectación del extensor del común y extensor del primer dedo, así como abolición del reflejo aquileo izquierdo. En la radiografía de tórax persistían los infiltrados pulmonares, por lo que se decidió el ingreso en el servicio de neumología para estudio (fig. 1).

En la radiografía de columna cervical-lumbar no se apreciaban lesiones óseas ni aplastamientos de cuerpos vertebrales. La tomografía axial computarizada cerebral era normal y la resonancia magnética nuclear de columna lumbar con gadolinio mostraba mínima protusión discal posterior L4-L5, sin afectar las raíces nerviosas en dicha zona, así como protusión anular difusa del disco L5-S1 más acentuada hacia el lado izquierdo, lo que producía afectación de la raíz L5 izquierda. El electromiograma de los músculos explorados (bíceps braquial, tríceps braquial, eminencia tenar, gemelo, todos derechos) evidenció pérdida de unidades motoras y disminución de la amplitud, datos que apuntaban a una polirradiculi-

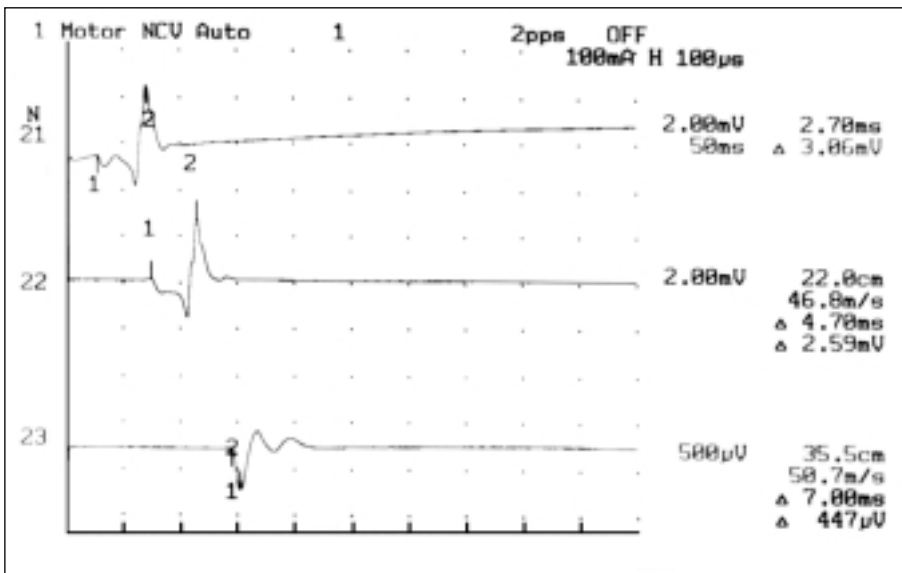


Fig. 2. Electromiograma del nervio mediano derecho donde se observa una disminución de la amplitud de las ondas.



Fig. 3. Tomografía axial computarizada que muestra masas pulmonares con algunas zonas de cavitación.

tis (fig. 2). En la punción de líquido cefalorraquídeo se obtuvo un líquido de aspecto claro cuyo análisis mostró un valor de glucosa de 54 mg/dl; proteínas, 31 mg/dl; hemátias, 1/µl, y leucocitos, 2/µl. La citología fue negativa para malignidad.

La curva flujo/volumen puso de manifiesto una capacidad vital forzada de 1,91 (83%), volumen espiratorio forzado en el primer segundo de 1,62 (84%) y volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada del 85%, y en la tomografía axial computarizada de tórax con contraste intravenoso se observaron masas pulmonares, de bordes mal definidos, algunas de ellas con broncograma aéreo, que afectaban a ambos lóbulos superiores y al lóbulo medio derecho (fig. 3). Los marcadores tumorales fueron normales, y la reacción de Mantoux, negativa.

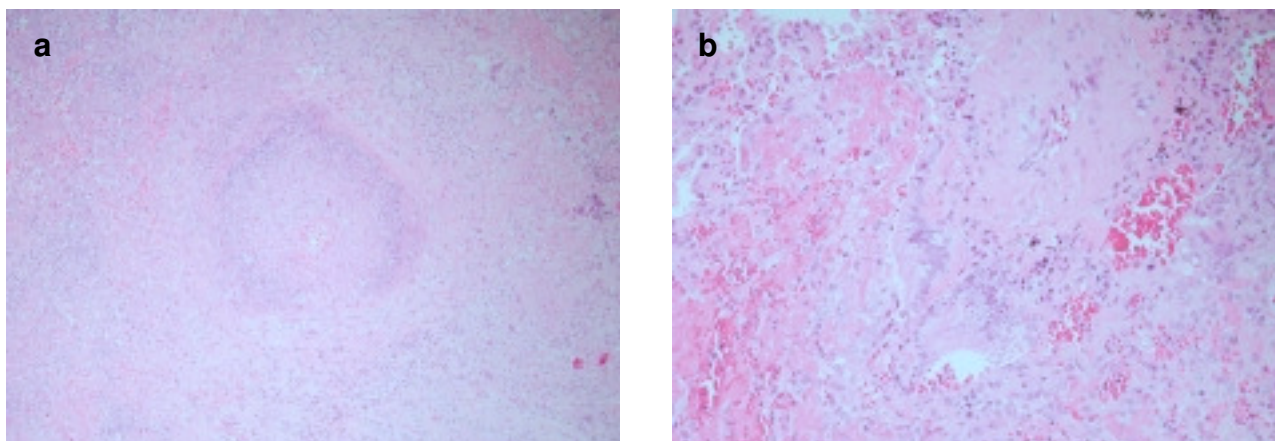


Fig. 4. *a)* Granuloma con necrosis central e histiocitos en empalizada y leucocitos polimorfonucleares, y *b)* vasculitis aguda con leucocitos polimorfonucleares que infiltran una arteria pulmonar.

Se realizó una fibrobroncoscopia que descartó patología endobronquial. En el broncoaspirado para microbiología y anatomía patológica sólo se objetivó un componente celular inflamatorio agudo. Los anticuerpos antinucleares y antígenos nucleares extraíbles (ENA) fueron negativos, los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) con patrón periférico (P-ANCA), negativos, y los ANCA con patrón citoplasmático (C-ANCA), positivos, con anticuerpos anti-PR3 de 60 U/ml (positivo > 20 U/ml). Con el diagnóstico de sospecha de vasculitis sistémica tipo granulomatosis de Wegener y, a la espera de la biopsia de pulmón, se inició tratamiento con corticoides (50 mg de prednisona al día) y ciclofosfamida (100 mg al día), así como rehabilitación neurológica.

La biopsia de pulmón por videotoracosocopia derecha confirmó la sospecha diagnóstica, mostrando parénquima pulmonar con amplias áreas de inflamación granulomatosa necrosante, de bordes geográficos y necrosis central, restos nucleares y células inflamatorias rodeadas de leucocitos polimorfonucleares, histiocitos y células gigantes. En las zonas adyacentes a las áreas granulomatosas se observaba vasculitis de pequeño y mediano calibre con infiltrado inflamatorio y necrosis transmural, frecuentemente segmentaria. El diagnóstico anatomopatológico fue de granulomatosis de Wegener (fig. 4).

Tras la instauración del tratamiento mejoraron la sintomatología respiratoria y la polirradiculopatía periférica. Al mes de tratamiento los C-ANCA todavía eran positivos, pero con disminución de los títulos de anticuerpos anti-PR3 a 20 U/ml. A los dos meses ya eran negativos.

Discusión

La granulomatosis de Wegener es una vasculitis sistémica que afecta a los vasos de pequeño y mediano calibre. Las lesiones inflamatorias típicas incluyen necrosis, formación de granulomas y vasculitis¹. Se pueden distinguir dos formas clínicas: la granulomatosis de Wegener clásica, que afecta predominantemente a los tractos respiratorios superior e inferior, así como al riñón en forma de glomerulonefritis, y una forma limitada, descrita en 1966 por Carrington y Liebow, sin afectación renal y que se

presenta aproximadamente en un cuarto de los pacientes. Sin embargo, aun sin el componente renal, la afectación de órganos como el pulmón, corazón, aparato digestivo o sistema nervioso central puede ser importante y poner en riesgo la vida del paciente. Cabe señalar que hasta un tercio de los pacientes con compromiso pulmonar pueden estar asintomáticos, tal como ocurrió en nuestra paciente. La mayoría de los pacientes con enfermedad generalizada no tratada o inadecuadamente tratada tienen una enfermedad rápidamente progresiva y fatal²⁻⁴. La granulomatosis de Wegener es una enfermedad rara que predomina en las edades medias de la vida y afecta por igual a ambos sexos. Se ha comunicado una incidencia de $8,5 \times 1.000.000$ habitantes/año y una prevalencia de 3×100.000 personas.

La afectación del sistema nervioso se ha descrito en ambas formas clínicas, en porcentajes variables, llegando hasta el 54% en algunas series^{5,6}, pero es infrecuente como primera manifestación de la enfermedad, como le ocurrió a nuestra paciente. La neuropatía periférica, y en particular la mononeuritis múltiple, es lo más característico, aunque también se ha descrito neuropatía sensitivo-motora distal simétrica, afectación de pares craneales, oftalmoplejía externa e infarto cerebral⁷. Los pares craneales que con mayor frecuencia se afectan son el nervio óptico y los motores oculares^{8,9}. Sin embargo, la afectación meníngea es infrecuente¹⁰. Los mecanismos que se han implicado en la patogenia de la afectación del sistema nervioso central en la granulomatosis de Wegener incluyen la invasión directa desde los senos paranasales afectados, el efecto a distancia de la inflamación granulomatosa y la vasculitis del sistema nervioso central⁹. En los pacientes con granulomatosis de Wegener la intensidad del daño neurológico y su reversibilidad dependen de un diagnóstico y tratamiento tempranos. De ahí la importancia del conocimiento de la historia natural de la enfermedad y de las técnicas que contribuyen a esclarecer el diagnóstico¹¹. En nuestro caso, la instauración de un tratamiento temprano tanto farmacológico como rehabilitador intensivo han conseguido una mejoría progresiva y completa en la actualidad.

Otras vasculitis que pueden afectar al sistema nervioso

central son la poliarteritis nodosa, la vaculitis por hipersensibilidad, la arteritis de células gigantes, la granulomatosis linfomatoidea o la enfermedad de Behçet¹². Todas estas patologías fueron descartadas en nuestra paciente por los hallazgos de los exámenes complementarios.

En la última década el diagnóstico de la granulomatosis de Wegener ha sido facilitado por la presencia de ANCA. Estos anticuerpos se detectan por inmunofluorescencia y pueden observarse dos tipos de patrones: el citoplasmático y el periférico. Los C-ANCA están dirigidos contra una proteinasa llamada proteinasa 3, mientras que los P-ANCA están dirigidos en su mayoría contra la enzima mieloperoxidasa. Casi todos los pacientes con granulomatosis de Wegener activa tienen prueba de ANCA positiva (65-90%) y, de ésta, el 80-95% son C-ANCA. El 5-20% de pacientes presentan positividad para P-ANCA¹³. Por lo tanto, los ANCA parecen ser marcadores serológicos de gran utilidad para ayudar a establecer el diagnóstico del proceso subyacente. La detección temprana de estos anticuerpos puede ser de gran trascendencia antes de que la lesión orgánica (especialmente renal y pulmonar) sea irreversible. Además los ANCA representan unos marcadores de utilidad para la monitorización terapéutica del proceso. Así, estos anticuerpos disminuyen con la remisión clínica de la enfermedad y se positivizan en las reagudizaciones. Cabe mencionar que los ANCA por sí solos no son suficientes para establecer o excluir el diagnóstico de granulomatosis de Wegener, dado que su sensibilidad disminuye en la granulomatosis de Wegener limitada o enfermedad inactiva. Además los ANCA se asocian también a otras patologías como poliarteritis microscópica, síndrome de Churg-Strauss, otras enfermedades reumáticas como artritis reumatoidea y lupus, enfermedades gastrointestinales, como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, y fármacos como la hidralazina o minociclina.

El diagnóstico de granulomatosis de Wegener se confirma, generalmente, por biopsia tisular del órgano afectado. Se puede realizar biopsia de lesiones nasofaríngeas, biopsia renal o de pulmón. La biopsia pulmonar a

cielo abierto o por toracoscopia es la técnica de elección, ya que la ausencia de vasculitis granulomatosa en la muestra de biopsia transbronquial no excluye el diagnóstico¹⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fauci A, Haynes B, Katz P, Wolff S. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983;98:76-85.
2. Steppat D, Gross W. Stage-adapted treatment of Wegener's granulomatosis. *Klin Wochenschr* 1989;67:666-71.
3. Cordier JF, Valeyre D, Guillevin L, Loire R, Brechot JM. Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. *Chest* 1990;97:906-12.
4. Fonollosa V, Vilardell M. Granulomatosis de Wegener, 1992. *Med Clin (Barc)* 1992;99:57-59.
5. Newman N, Slamovitis T, Friedland S, Wilson W. Neuro-ophthalmic manifestations of meningocerebral inflammation from the limited form of Wegener's granulomatosis. *Am J Ophthalmol* 1995; 120:613-21.
6. Kelly PJ, Toke DE, Boyer P, Donald M, Niles J. Granulomatous compressive thoracic myelopathy as the initial manifestation of Wegener's granulomatosis. *Neurology* 1998;51:1769-70.
7. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis, an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-98.
8. Ojeda E, Belzunegui 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;176:194-8.
9. García Asensio S, Barrena R, Guelbenzu S, Velilla J, Martínez R. Granulomatosis de Wegener con afectación meníngea: correlación clínico-radiológica. *Rev Neurol* 1998;27:833-6.
10. Mamelak A, Nelly W, Davis R, Roseblum M. Idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis. Report of three cases. *J Neurosurg* 1993;79:270-6.
11. Nishino H, Rubino F, De Remeé R, Swanson J, Parisi J. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Ann Neurol* 1993;33:4-9.
12. Weinberger L, Cohen M, Remler B, Naheedy M, Leigh R. Intracranial Wegener's granulomatosis. *Neurology* 1993;43:1831-4.
13. Hoffman GS, Specks U. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arthritis Rheum* 1998;41:1521.
14. Schnabel A, Hollulrich K, Dalhoff K, Reuter M, Gross W. Efficacy of transbronchial biopsy in pulmonary vasculitides. *Eur Respir J* 1997;10: 2738.