

A. Gibert Agulló, F.J. Cambra Lasaosa,
V. Cusí Sánchez*, M. Pineda Marfá**,
Y. Fernández Santervas, C. Luaces Cubells

An Esp Pediatr 1996;45:441-443.

Introducción

La angeítis granulomatosa del sistema nervioso central es una vasculitis de rara presentación que afecta a vasos de pequeño y mediano calibre. La etiología es desconocida. La edad de presentación es muy variable aunque afecta infrecuentemente a la infancia^(1,2). El cuadro clínico se inicia con cefalea evolucionando a grave encefalopatía y asociándose a fiebre, pérdida de peso y anorexia⁽²⁾. La evolución es variable pudiendo ser aguda o crónica⁽³⁾. Las alteraciones analíticas y del LCR son inespecíficas y la neuroimagen puede mostrar lesiones focales isquémicas. El diagnóstico definitivo viene dado por el estudio anatomopatológico que muestra afectación típicamente focal y segmentaria. La angeítis puede ser granulomatosa, necrotizante o linfocítica, dándose frecuentemente patrones mixtos⁽¹⁾. El tratamiento se basa en la corticoterapia e inmunosupresión y la mortalidad es elevada^(3,4).

Presentamos un paciente de 10 años de edad que cumple criterios clínicos, analíticos, radiológicos y anatomopatológicos de esta entidad.

Observación clínica

Paciente de sexo masculino de 10 años de edad, sin antecedentes patológicos de interés, que refiere cefalea ocasional y astenia de un mes de evolución. En los tres días previos al ingreso presenta dificultad progresiva para la movilización de las extremidades superior e inferior derechas. A la exploración física inicial presenta un buen estado general, consciente y orientado, obedece a órdenes verbales pero en algún momento presenta conductas incoherentes. Destaca hemiparesia derecha flácida oscilante. Reflejos osteotendinosos presentes y simétricos. Clonus bilateral en extremidades inferiores. No hay signos meníngeos. Los pares craneales y el resto de la exploración física son normales.

Exploraciones complementarias:

- Analítica sanguínea (hemograma, PCR, equilibrio ácido-base, ionograma): normal.

Unidad de Cuidados Intensivos. Servicio de Pediatría. *Servicio de Anatomía Patológica. **Servicio de Neurología. Unidad Integrada de Pediatría Hospital Clínic. Sant Joan de Déu. Barcelona.

Correspondencia: Dra. Gibert Agulló.

Servicio de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu, Pº Sant Joan de Déu, 2 08950 Esplugues (Barcelona).

Recibido: Octubre 1995

Aceptado: Febrero 1996

Angeítis granulomatosa del sistema nervioso central: A propósito de un caso

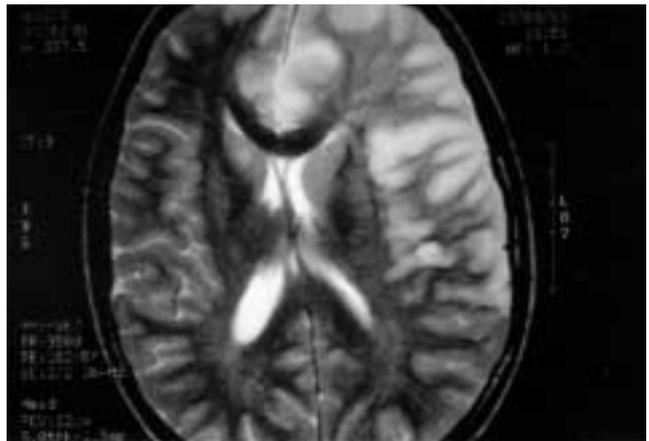


Figura 1. RM: Extensa afectación frontoparietal izquierda con desplazamiento de la línea media.

- TC y RM craneales: imágenes hipodensas frontoparietales predominantes en hemisferio izquierdo.

- EEG: lentificación global con brotes periódicos.

- LCR: proteínas 144 mg/dl, glucosa 29 mg/dl, leucocitos 150/mm³ (65% mononucleados).

Evolución: a las 24 horas del ingreso presenta un cuadro de excitación seguido de depresión progresiva del nivel de conciencia, rigidez de nuca moderada, parálisis facial derecha, reflejos osteotendinosos vivos sobre todo en hemicuerpo derecho y la hemiparesia flácida se hace persistente. Se instaura tratamiento con aciclovir, cefotaxima, antituberculostáticos, dexametasona y medidas anti edema cerebral. Se cursan serologías en sangre y LCR a CMV, enterovirus, sarampión, parotiditis, varicela, herpes, borrelia y mycoplasma que son negativas. El ADA en LCR es de 18 UI/L. A las 72 horas de su ingreso desarrolla empeoramiento progresivo de su estado neurológico siendo tributario de ventilación mecánica. Se practica una segunda RM que demuestra gran afectación frontoparietal izquierda con desplazamiento de la línea media (fig. 1). A pesar del enérgico tratamiento anti edema cerebral el paciente presenta cuadro compatible con herniación cerebral siendo éxitus a los 5 días de su ingreso.

El estudio anatomopatológico del sistema nervioso central mostró edema y focos de isquemia, infiltración inflamatoria meníngea de distribución irregular, edema y necrosis neuronal de

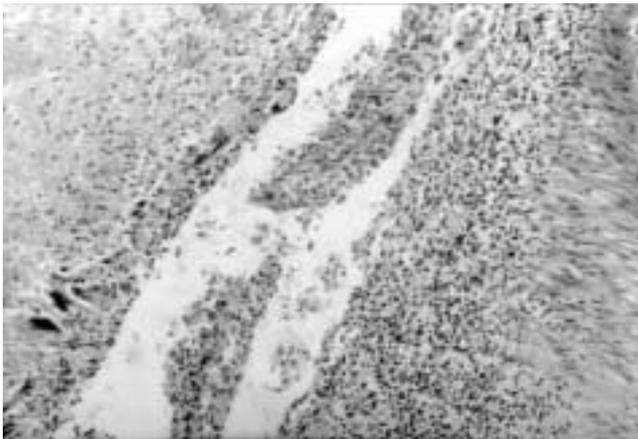


Figura 2a. Pared vascular con infiltración leucocitaria y células multinucleadas gigantes

predominio en hemisferio izquierdo, herniación de amígdalas cerebelosas y de girus unciforme. Los vasos arteriales y venosos de calibre grande, mediano y pequeño estaban todos afectados mostrando necrosis e inflamación de la pared, formación de granulomas, células multinucleadas gigantes y proliferación intimal con obliteración de la luz de vasos arteriales (fig. 2). Estas alteraciones histológicas son compatibles con angiitis granulomatosa del SNC.

Discusión

La angiitis granulomatosa del sistema nervioso central es una vasculitis poco frecuente que afecta a los vasos de pequeño y mediano calibre del cerebro, médula espinal y meninges y que no está asociada a ninguna enfermedad neurológica ni sistémica. La afectación espinal sintomática se ha documentado mucho menos frecuentemente que la afectación intracraneal^(5,6,7). La afectación de vasos extracraneales, que sólo ocurre raramente, se ha descrito en la aorta, corazón, pulmón, nódulos linfáticos, riñón y otras vísceras abdominales^(8,9).

El término angiitis granulomatosa del SNC, introducido por Cravioto y Feigin en 1959⁽⁸⁾, continúa utilizándose hoy día a pesar de que la formación de granulomas puede ser solamente un componente minoritario de la enfermedad^(1,10). Para algunos autores el término “aislada” es preferible al de “granulomatosa” porque enfatiza la localización de la vasculitis más que un dato histológico variable⁽³⁾, otros autores⁽¹⁾ consideran más adecuado llamarla “primaria” por los casos descritos de afectación extracraneal.

La etiología es desconocida aunque se ha asociado a infección por Herpes zóster^(11,12), HIV⁽¹³⁾, linfoma no-Hodgkin⁽¹¹⁾ y enfermedad de Hodgkin⁽¹⁴⁾ por lo que se ha sugerido un proceso viral o neoplásico subyacente. Esta enfermedad puede presentarse a cualquier edad, con un predominio en varones de 40 a 50 años^(1,2). En la revisión bibliográfica sólo hemos encontrado 3 casos menores de 18 años^(2,7).

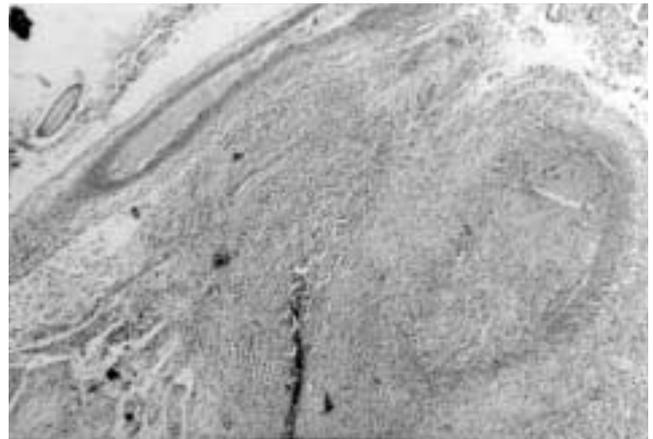


Figura 2b. Inflamación y trombosis de vasos meníngeos.

La presentación clínica se describe de forma muy uniforme en la literatura^(1,2,8,15). La primera manifestación es generalmente la cefalea, con frecuencia intensa y asociada a fotofobia y náuseas. Después aparece una encefalopatía: letargia, confusión, alteraciones de la memoria, irritabilidad que evoluciona hacia el coma. En la mitad de los casos hay síntomas focales. La fiebre, anorexia, pérdida de peso y vómitos también son frecuentes, en cambio las crisis comiciales sólo se describen raramente. Nuestro paciente presenta un cuadro clínico superponible al descrito. La evolución es muy variable, puede ser aguda como nuestro caso o más progresiva, con recurrencias y déficits focales que van instaurándose en el curso de la enfermedad⁽³⁾.

No hay datos de laboratorio diagnósticos, no hay evidencia de inflamación ni autoanticuerpos⁽¹⁾. El estudio del LCR suele mostrar: hiperproteínorraquia moderada, glucosa normal o disminuida y pleocitosis con predominio mononuclear⁽²⁾ al igual que en nuestro caso.

En la TC los hallazgos más frecuentes son lesiones focales que frecuentemente afectan el córtex. La RM evidencia más lesiones que la TC: lesiones múltiples, bilaterales que corresponden a infartos en la sustancia gris y blanca. En ocasiones puede aparecer primariamente como una hemorragia parenquimatosa y otras veces puede ser incluso normal^(2,16) en un primer momento.

Las alteraciones encefalográficas son frecuentes, con anomalías difusas pero no específicas y acostumbran a ser precoces en el curso de la enfermedad⁽²⁾.

La angiografía cerebral muestra estenosis o irregularidades segmentarias y multifocales, oclusiones o microaneurismas de vasos sanguíneos intracraneales y leptomeníngeos de pequeño y mediano calibre. Es la prueba diagnóstica más útil en caso de sospecha de angiitis cerebral pero no puede distinguir la angiitis granulomatosa primaria del SNC de las causas secundarias. En ocasiones puede ser normal por existir una afectación predominante de vasos pequeños^(3,4,17). Además del valor diag-

nóstico inicial, la angiografía es el único método disponible para monitorizar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

La biopsia cerebral sigue siendo el procedimiento más específico pero es poco sensible debido a la distribución focal y segmentaria de la enfermedad, por lo que debería estar guiada por RM. El papel de la biopsia leptomeníngea-cortical es controvertido. Para algunos autores debe ser considerada cuando la angiografía es negativa⁽⁴⁾, otros la recomiendan para confirmar el diagnóstico después de descartar causas infecciosas y sistémicas⁽²⁾ y para otros es necesaria para excluir estas otras causas de vasculitis^(18,19,20).

Histológicamente la angeítis es típicamente focal y segmentaria. En general las arterias se afectan más que las venas, y pueden encontrarse alteraciones en vasos de cualquier tamaño⁽¹⁰⁾. La angeítis puede ser granulomatosa, necrotizante o linfofocítica y a menudo se encuentran patrones mixtos. Puede ser granulomatosa o no, incluso en un mismo paciente. En la forma granulomatosa se encuentran linfocitos, células plasmáticas, histiocitos, células de Langhans y células gigantes multinucleadas en la íntima, a lo largo de la lámina elástica interna de las arterias, en la media o por fuera de la media. Algunos autores describen proliferación fibrocelular de la íntima y trombosis en vasos de distintos tamaños⁽¹⁾ como en nuestro caso.

El tratamiento se basa en corticoides y su combinación con la ciclofosfamida. Se discute cual debe ser el inicial, parece ser que la combinación de corticoides y ciclofosfamida sería la pauta de entrada en casos graves o de progresión rápida^(3,4).

En casos tan agudos como el nuestro, el llegar a un diagnóstico de certeza es muy difícil. En nuestro paciente no se practicó angiografía ni biopsia cerebral por la rápida evolución de su enfermedad y el diagnóstico se hizo mediante el estudio necrópsico. En estos casos la utilización de inmunosupresores no es posible. Nuestro paciente recibió altas dosis de corticoides como tratamiento antiedema cerebral sin obtener respuesta.

La mortalidad referida en la literatura oscila entre el 61%⁽¹⁵⁾ y el 72%⁽²¹⁾ y entre 1 día y 4 años después del inicio de los síntomas. Los últimos trabajos sugieren que un diagnóstico precoz y un tratamiento agresivo con corticoides y citotóxicos mejoran significativamente el pronóstico induciendo remisiones prolongadas^(3,9,10,15,17,22).

La angeítis granulomatosa se ha de considerar dentro del diagnóstico diferencial de cefalea aguda intensa que evoluciona hacia la encefalopatía progresiva, coma y éxitus.

Bibliografía

- 1 Lie JT: Primary (Granulomatous) Angiitis of the Central Nervous System: A Clinicopathologic Analysis of 15 New Cases and a Review of the Literature. *Hum Pathol*, 1992;**23**:164-171.
- 2 Vollmer TL, Guarnaccia J, Harrington W, Pacia SV, Petroff O: Idiopathic Granulomatous Angiitis of the Central Nervous System. Diagnostic Challenges. *Arch Neurol*, 1993;**50**:925-930.
- 3 Moore PM: Diagnosis and management of isolated angiitis of the central nervous system. *Neurology*, 1989;**39**:167-173.
- 4 Vanderzant C, Bromberg M, MacGuire A, McCune WJ: Isolated Small-Vessel Angiitis of the Central Nervous System. *Arch Neurol*, 1988;**45**:683-687.
- 5 Yoong MF, Blumbergs PC, North JB: Primary (granulomatous) angiitis of the central nervous system with multiple aneurysms of spinal arteries. *J Neurosurg*, 1993;**79**:603-607.
- 6 De Reuck J, Crevits L, Sieben G: Granulomatous angiitis of the nervous system: a clinicopathological study of one case. *J Neurol*, 1982;**277**:49-53.
- 7 Giovanini MA, Eskin TA, Mukherji SK, Mickle JP: Granulomatous angiitis of the spinal cord: a case report. *Neurosurgery*, 1994;**34**:540-543.
- 8 Cravioto H, Feigin I: Noninfectious granulomatous angiitis involving the central nervous system. *Neurology*, 1959;**9**:599-609.
- 9 Sigal LM: The neurologic presentation of vasculitis and rheumatologic syndromes. A review. *Medicine*, 1987;**66**:157-180.
- 10 Cupps TR, Moore PM, Fauci AS: Isolated angiitis of the central nervous system: Prospective diagnostic and therapeutic experience. *Am J Med*, 1983;**74**:97-105.
- 11 Rosenblum WI, Hadfield MG: Granulomatous angiitis of the nervous system in cases of herpes zoster and lymphosarcoma. *Neurology*, 1972;**22**:348-354.
- 12 Romero López J, Sarasa Corral JL, Yáñez Baña RM, Pareja Grande JA, González-Elise J: Angeítis granulomatosa de la arteria basilar en relación con herpes zóster del VII par. *Neurología*, 1990;**5**:98-101.
- 13 Yanker BA, Skolnik PR, Shoukimas GM: Cerebral granulomatous angiitis associated with isolation of human T-lymphotrophic virus type III from the central nervous system. *Ann Neurol*, 1986;**20**:362-364.
- 14 Younger DS, Hays AP, Brust JCM: Granulomatous angiitis of the brain. An inflammatory reaction of diverse etiology. *Arch Neurol*, 1988;**45**:514-518.
- 15 Calabrese LH, Mallek JA: Primary angiitis of the central nervous system. *Medicine*, 1988;**65**:20-39.
- 16 Greenan TJ, Grossman RI, Goldberg HI: Cerebral vasculitis: MR imaging and angiographic correlation. *Radiology*, 1992;**182**:65-72.
- 17 Jellinger K: Giant cell granulomatous angiitis of the central nervous system. *J Neurol*, 1977;**215**:175-190.
- 18 Ferris EJ, Levine HL: Cerebral arteritis: classification. *Radiology*, 1983;**109**:327-341.
- 19 Matick H, Anderson D, Brumilk J: Cerebral vasculitis associated with oral amphetamine overdose. *Arch Neurol*, 1983;**40**:253-254.
- 20 Krieger C, Robitaille Y, Jothy S, Elleker G: Intravascular malignant histiocytosis mimicking central nervous system vasculitis: an immunopathological approach. *Ann Neurol*, 1982;**12**:489-492.
- 21 Ojeda VJ, Peters DM, Spagnolo DV: Giant cell granulomatous angiitis of the central nervous system in a patient with leukemia and cutaneous herpes zoster. *Am J Clin Pathol*, 1984;**81**:529-532.
- 22 Zimmerman RS, Young HF, Hadfield MG: Granulomatous angiitis of the nervous system: a case report of long-term survival. *Surg Neurol*, 1990;**33**:206-212.