

# Paquimeningitis y glomerulonefritis crescética en vasculitis p-ANCA

## Pachymeningitis and crescentic glomerulonephritis in p-ANCA vasculitis

KATEIR CONTRERAS, MARÍA JOSÉ VARGAS, PAOLA GARCÍA,  
CAMILO ALBERTO GONZÁLEZ, PATRICIA RODRIGUEZ, DANIELA PATIÑO,  
MIGUEL GERMÁN BORDA • BOGOTÁ, D.C. (COLOMBIA)

### Resumen

Las vasculitis asociadas a anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo configuran patologías multisistémicas caracterizadas por afectar pequeños vasos. Se ha descrito compromiso de sistema nervioso central en 2-8% de los casos, rara vez al inicio del cuadro clínico.

Este corresponde al caso de un hombre de 67 años de edad con vasculitis p-ANCA, quien debutó con proptosis, paquimeningitis y disfagia severa. Posteriormente deterioro renal, necesidad de hemodiálisis, ciclofosfamida y recambio plasmático terapéutico con lo cual alcanza criterios de remisión parcial y egresa de diálisis.

Las vasculitis ANCA se relacionan con una amplia gama de signos y síntomas inespecíficos. La edad de aparición, creatinina inicial y requerimiento de diálisis, son factores pronósticos. El inicio oportuno del tratamiento es fundamental, requiriendo por tanto un alto índice de sospecha. (*Acta Med Colomb* 2018; 43: 107-110).

**Palabras clave:** *exoftalmos, vasculitis asociada con anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos, disfagia, glomerulonefritis, sistema nervioso.*

### Abstract

Vasculitis associated with antibodies against the neutrophil cytoplasm they form multisystemic pathologies characterized by affecting small vessels. Central nervous system involvement has been described in 2 - 8% of cases, rarely at the beginning of the clinical picture.

This corresponds to the case of a 67-year-old man with p-ANCA vasculitis, who debuted with proptosis, pachymeningitis and severe dysphagia. Subsequently, renal deterioration, the need for hemodialysis, cyclophosphamide and therapeutic plasma exchange, with which it reaches criteria of partial remission and dialysis discharge.

ANCA vasculitis is associated with a wide range of nonspecific signs and symptoms. The age of onset, initial creatinine and dialysis requirement are prognostic factors. The timely initiation of treatment is fundamental, requiring therefore a high index of suspicion. (*Acta Med Colomb* 2018; 43: 107-110).

**Key words:** *exophthalmos, vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies, dysphagia, glomerulonephritis, nervous system.*

Dra. Kateir Contreras: Internista, Nefróloga, Unidad de Nefrología y Trasplante Renal, Hospital Universitario San Ignacio. Docente Ad Honorem Pontificia Universidad Javeriana; Dra. María José Vargas: Fellow Nefrología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana; Dra. Paola K. García: Jefe Unidad de Nefrología y Trasplante Renal, Hospital Universitario San Ignacio. Profesora Asistente, Pontificia Universidad Javeriana; Dr. Camilo Alberto González: Internista Nefrólogo, Unidad de Nefrología y Trasplante Renal Hospital Universitario San Ignacio. Docente Ad Honorem Pontificia Universidad Javeriana; Dra. Martha Patricia Rodríguez: Internista, Nefróloga, Unidad de Nefrología y Trasplante Renal, Hospital Universitario de San Ignacio. Profesora Asistente Pontificia Universidad Javeriana; Daniela Patiño-Fernández: Estudiante de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Dr. Miguel Germán Borda: Residente de Geriatria, Pontificia Universidad Javeriana, Centre for Age-Related Disease, Stavanger University Hospital, Stavanger, Norway. Bogotá, D.C. (Colombia).

Correspondencia: Dra. Kateir Contreras, Bogotá, D.C. (Colombia).

E-mail: kamacovi@gmail.com

Recibido: 22/IX/2017 Aceptado: 29/IV/2018

### Introducción

Las vasculitis asociadas a anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA) son patologías multisistémicas caracterizadas por necrosis pauciinmune de pequeños vasos. Los órganos que se comprometen con mayor frecuencia son riñón y pulmón, las alteraciones del

sistema nervioso central (SNC), se han reportado en 2-8% de los casos, asociándose frecuentemente a refractariedad (1, 2). El espectro de presentación es amplio; desde formas inespecíficas: fiebre, anorexia, malestar general, artralgia y mialgias, hasta lesiones que amenazan la vida como glomerulonefritis rápidamente progresiva, hemorragia pul-

monar, isquemia mesentérica, escleritis y compromiso del SNC (3). La positividad para ANCA, está relacionada con el fenotipo de enfermedad y pronóstico, más no con una entidad clínica en particular (3).

La terapia estándar (ciclofosfamida y esteroides) se ha desarrollado enormemente en las últimas décadas, disminuyendo mortalidad e incrementando periodos de remisión (1, 4). De igual manera se ha demostrado eficacia de rituximab, en fases de inducción y mantenimiento (5). Sin tratamiento, la glomerulonefritis pauciinmune tiene una mortalidad de 80% a un año; con inmunosupresión, la supervivencia a cinco años es aproximadamente de 75% (3). Alrededor del 25% de los pacientes progresan a enfermedad renal avanzada, la edad, creatinina elevada al inicio y cambios avanzados de fibrosis y atrofia tubular en histopatología, son factores de alto riesgo (3).

Presentamos el caso de un hombre de 67 años, quien debuta con compromiso ocular y en sistema nervioso central (SNC), que no responde a manejo con esteroides, y presenta deterioro de función renal, presentando óptima respuesta a ciclofosfamida y recambio plasmático terapéutico.

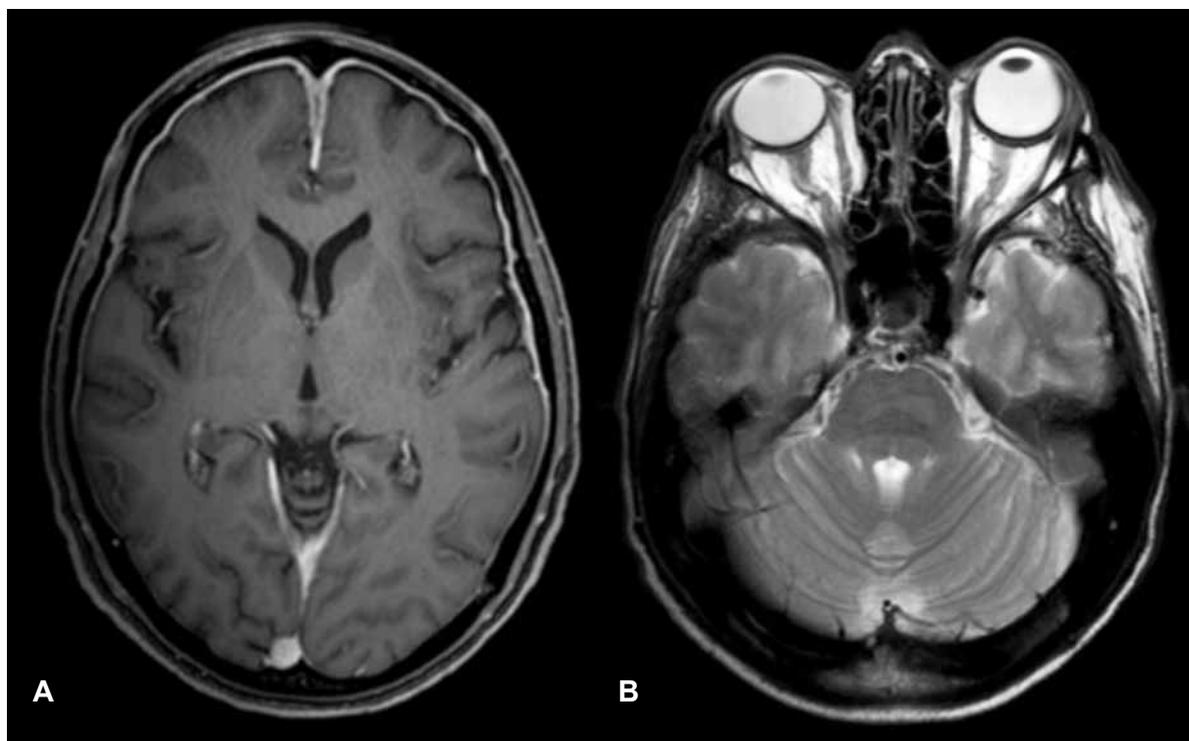
### Presentación del caso

Hombre de 67 años de edad quien consultó por proptosis del ojo izquierdo y disminución de agudeza visual (AV), recibió manejo con esteroide tópico; dos meses después reconsultó por presentar ojo rojo, con hallazgos de panuveítis y vitreítis severa. Perdió 5 Kg de peso en tres semanas, desarrolló disfgia para líquidos y sólidos y fiebre subjetiva.

Persistió con proptosis ocular y anisocoria dada por midriasis arreactiva de pupila izquierda (6 mm), con AV 20/200 ojo derecho (OD) y 20/400 ojo izquierdo (OI). Movimientos oculares con limitación de la abducción, elevación y aducción de OI, OD con limitación de la abducción, velo paladar caído del lado derecho, reflejo nauseoso disminuido, úvula desviada a la izquierda y lengua atrófica del lado derecho con desviación ipsilateral al protruirla, con hipoestesia V1 y V2 derecha, por lo que se concluyó neuropatía craneal de III, IV, VI izquierdos y V, IX, X y XII derechos.

Se realizó resonancia magnética encontrando: realce dural en región frontal, temporal, fosa posterior y paredes del conducto auditivo del lado derecho, con engrosamiento de la pared lateral del seno cavernoso (Figura 1). La punción lumbar mostró pleocitosis linfocítica, sin hipogluorraquia y se descartaron causas infecciosas y neoplásicas (ELISA VIH, HbsAg, anticuerpos hepatitis C y RPR negativos) (Tabla 1). Se diagnosticó paquimeningitis de probable etiología inmune y se inició tratamiento con bolos de metilprednisolona, teniendo adecuada evolución clínica. Se solicitó perfil inmunológico confirmando vasculitis p-ANCA, con lesiones infiltrativas a nivel meníngeo, se adicionó ciclofosfamida endovenosa 750 mg mensual y prednisolona 40 mg/día.

Dos semanas después reingresó por urgencias, fiebre de 39°C, disfagia severa, astenia, adinamia, náusea y episodios eméticos no cuantificados. Se realizó esofagogastroduodenoscopia que descartó lesiones neoplásicas y en la cinedeglución, se encontró moderada cantidad de residuo de medio de contraste en las valléculas, haciendo diagnóstico



**Figura 1.** Corte de resonancia magnética cerebral simple. A: Corte axial en T1: engrosamiento y realce meníngeo dural frontal. B: corte axial en T2: realce meníngeo dural temporal y en fosa posterior. Proptosis izquierda.

Tabla 1. Resultados de estudios diagnósticos.

Perfil infeccioso			
Sangre			
Hemocultivos	Negativos	PCR <sup>a</sup> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Negativo
		PCR <sup>a</sup> <i>Histoplasma capsulatum</i>	Negativo
Perfil inmunológico			
C3 y C4	Normal	AntiDNA <sup>b</sup>	negativo
Anticuerpos antinucleares	Negativos	C-ANCA	Negativo
Anticuerpos extractables (ENA)	Negativos	p-ANCA	Positivo 1:320
Crioglobulinas	Negativo	Anticardiolipinas Ig <sup>c</sup> G e IgM	Negativos
Anticuerpos MPO <sup>c</sup>	Negativo	Anticuerpos PR3 <sup>f</sup>	Negativo
<sup>a</sup> Prueba de reacción en cadena de la polimerasa, <sup>b</sup> Anticuerpos antiácido de desoxirribonucleico <sup>c</sup> Immunoglobulina, <sup>d</sup> Anticuerpos antimieloperoxidasa, <sup>e</sup> Anticuerpos antiproteinasa			

de disfagia de origen central. A nivel ocular no presentaba modificaciones. La analítica evidenció ascenso de creatinina, de 0.82 mg/dL a 5.97 mg/dL (Figura 2), uroanálisis con sedimento activo y ecografía renal normal. Se diagnosticó glomerulonefritis rápidamente progresiva, se inició hemodiálisis y recambio plasmático terapéutico hasta completar siete sesiones. La biopsia renal reportó glomerulonefritis necrosante, semilunas celulares e inmunofluorescencia negativa, compatible con vasculitis pauciinmune, sin cronicidad (Figura 3). Recuperó deglución y egresó en terapia dialítica. En consulta externa mejoría de azoos, recuperación de agudeza visual y nutricional. Continuó tratamiento con ciclofosfamida esquema CYCLOPS, con posterior suspensión de terapia de reemplazo renal. Se calculó índice de daño inicial en 9, puntaje BVAS al ingreso 30 puntos y BVAS al mes cuatro en 11 puntos, momento para el cual completaba cuatro dosis de ciclofosfamida.

### Discusión

La granulomatosis con poliangiitis (GNP) tiene ANCA positivos en el 83-96% de los casos, la mayoría de veces c-ANCA, pero un 20% presentan p-ANCA, como parece ser este caso, hasta 10% pueden ser negativos. Es una enfermedad rara, frecuencia 10 por millón de personas año y se puede presentar a cualquier edad, con un pico de incidencia entre los 65 y 75 años, y ligero predominio en hombres (6).

La afectación del SNC es poco frecuente y una característica particular de la GNP (7-9). El compromiso en sistema nervioso periférico, se describe hasta en 67% de casos (9,10).

Hay tres patrones histológicos de daño en el SNC: el primero por vasculitis con compromiso de vasos pequeños en cerebro y médula, el segundo por invasión granulomatosa por contigüidad de sitios extracraneales y finalmente por lesiones granulomatosas intracraneales aisladas cerebrales

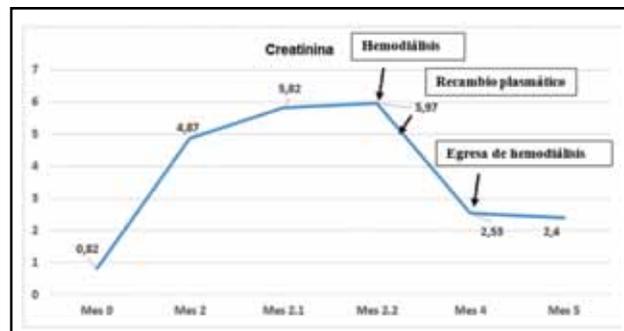


Figura 2. Seguimiento de función renal. Se evidencia la progresión de la función renal en el tiempo. Se marcan con flechas el momento de inicio de terapia y su correlación con la creatinina.

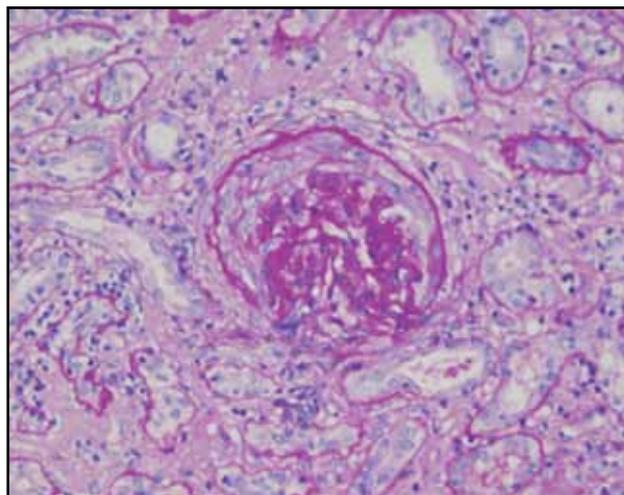


Figura 3. Biopsia renal, microscopia de luz, coloración de PAS, X400. Proliferación celular extracapilar (semiluna), comprimiendo el penacho glomerular.

o meníngeas (11). Establecer su prevalencia es difícil, se encuentran series de casos con porcentajes entre 3.9 y 89% (6), esto probablemente por sobrestimación al incluir la parálisis de nervios craneales.

El síntoma más frecuente es cefalea (66%), seguido por deterioro sensitivo o motor (11). El compromiso de pares craneales (PC) generalmente es por compresión del nervio óptico, invasión granulomatosa del seno cavernoso o afección de los *vasa vasorum* (9, 12). Siempre deben descartarse causas neoplásicas e infecciosas. En el caso que presentamos, el paciente tuvo alteración de la mayoría de los PC (II, III, IV, VI, VIII, IX, X, XI, XII).

El hallazgo imagenológico más frecuente es paquimeningitis, en 60% de los casos (9); seguido por lesiones cerebrales isquémicas y granulomatosas (3%) (11).

De acuerdo con comportamiento clínico y radiológico, se han descrito dos fenotipos del compromiso en SNC, vasculítico y granulomatoso. Este último, es el más frecuente, se manifiesta con paquimeningitis, y se asocia a p-ANCA como el caso presentado.

En cuanto al pronóstico, es primordial resaltar que la presencia de fenotipo granulomatoso se asocia a menos se-

cuelas neurológicas a largo plazo, pero a mayor necesidad de regímenes de reinducción por refractariedad o recaída (11), las alteraciones renales se presentan hasta en 66.1% (12). El compromiso ocular es frecuente (58%), describiéndose: uveítis, proptosis y escleritis, entre otros (13, 14).

El tratamiento utilizado acorde a las guías fue basado en pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida (15). No se tildó como enfermedad refractaria, dado que al inicio no hubo adherencia farmacológica, y se continuó con citostático y recambio plasmático terapéutico (16) posterior a lo cual, presentó mejoría renal, oftalmológica y neurológica.

Las tasas de remisión informadas en la literatura, son de 30-93% (17) y, la frecuencia de recaída alcanza 68% en los primeros dos años, con supervivencia renal de 23%, a 120 meses.

Dentro de las particularidades del caso se evidencia la presencia de ANCA por dos técnicas con resultados disímiles, siendo los p-ANCA positivos por inmunofluorescencia y negativos por ELISA. Los p-ANCA están más asociados con falsos positivos, por positividad cruzada con anticuerpos antinucleares (ANAS), por ello, se complementaron los estudios y tanto ANAS, como AntiDNA fueron negativos. En casos con confirmación patológica y clínica, se tiene en cuenta la mayor sensibilidad de la inmunofluorescencia para el diagnóstico (18).

Las patologías asociadas a ANCA se relacionan con una amplia gama de signos y síntomas, en su gran mayoría inespecíficos y por tanto requieren un alto índice de sospecha para su diagnóstico adecuado. En el caso clínico presentado es posible evidenciar diversas alteraciones por vasculitis ANCA. Las manifestaciones secundarias al compromiso renal, son más frecuentes en este grupo de pacientes; sin embargo, resulta llamativa la presencia de múltiples manifestaciones extrarrenales, menos frecuentemente descritas en la literatura.

El paciente tuvo una gran mejoría neurológica, al instaurar el recambio plasmático, ésta no es una indicación actual de esta terapia, pero puede convertirse en un tópico de estudio (15, 16). En la actualidad, está recomendado, en aquéllos con creatinina mayor a 5.7 mg/dL, o requerimiento de diálisis

El riesgo de recaída es alto, por lo que debe tener seguimiento estricto, y en caso de presentarse el uso de rituximab, es una herramienta terapéutica disponible (15).

## Conclusión

Es imperativo tomar en cuenta que las manifestaciones de la vasculitis ANCA son en su mayoría, inespecíficas. En casos de presentación inicial extrarrenal, siempre debe tomarse uroanálisis y creatinina, el compromiso renal confiere severidad y con frecuencia, es asintomático. Las patologías autoinmunes pueden presentarse en todos los grupos etáreos. El inicio rápido y oportuno del tratamiento es fundamental.

## Consentimiento informado

El paciente fue informado y dio su aprobación por escrito para el reporte de caso, se presentó al comité de ética institucional.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

## Referencias

- Lally L, Spiera R. Current landscape of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Classification, diagnosis, and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2015; 41 (1): 1-19. doi: 10.1016/j.rdc.2014.09.003.
- Lucchetta M, Favero M, Schiavon F, Cagnin A, Manara R, Rotilio A, et al. Wegener's granulomatosis confined to nervous system. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2008; 2008(nov 20). Available from: doi: 10.1136/bcr.06.2008.0283.
- Syed R, Rehman A, Valecha G, El-sayegh S. Pauci-Immune Crescentic Glomerulonephritis : An ANCA-Associated Vasculitis. *Biomed Res Int*. 2015; (2015): 1-8.
- Keller SF, Miloslavsky EM. Corticosteroids in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am*. Elsevier Inc; 2016; 42 (1): 91-101.
- Timlin H, Lee SM, Manno RL, Seo P, Geetha D. Rituximab for remission induction in elderly patients with ANCA-associated vasculitis. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. Elsevier; 2015; 45 (1): 67-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.02.005.
- 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. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25791920.
- Bougea A, Anagnostou E, Spandideas N, Triantafyllou N, Kararizou E. An update of neurological manifestations of vasculitides and connective tissue diseases: a literature review. *Einstein* (São Paulo) [Internet]. 2015; 13 (4): 627-35. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S1679-45082015000400627&lng=en&nrm=iso&tlng=en
- Nowack R, Wachtler P, Kunz J, Rasmussen N. Cranial nerve palsy in Wegener's granulomatosis - Lessons from clinical cases. *J Neurol*. 2009; 256 (3): 299-304.
- Holle J, Gross WL. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011; 23 (11): 7-11.
- De Groot K, Schmidt DK, Arlt AC, Gross WL, Reinhold-Keller E. Standardized neurologic evaluations of 128 patients with Wegener granulomatosis. *Arch Neurol*. 2001; 58 (8): 1215-21.
- 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 (UK)*. 2015; 54 (3): 424-32.
- Nishino H, Rubino F, DeRemee 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 (1): 4-9.
- Tarabishy AB, Schulte M, Papaliadis GN, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis: Clinical manifestations, differential diagnosis, and management of ocular and systemic disease. *Surv Ophthalmol* [Internet]. Elsevier Inc; 2010; 55 (5):429-44. doi:10.1016/j.survophthal.2009.12.003
- Kubal AA, Perez VL. Ocular Manifestations of ANCA-associated Vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010; 36 (3): 573-86. doi:10.1016/j.rdc.2010.05.005.
- Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EU-LAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2016;1-12. http://dx.doi.org/10.1136/
- Schwartz J, Padmanabhan A, Aquí N, Balogun R, Connelly-Smith L, Delaney M, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher* [Internet]. 2016; (31): 149-62. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jca.21278/full
- Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, Bacon P, Cid M, Cohen-Tervaert JW, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67 (June): 1004-10.
- Radice A, Bianchi L, Sinico RA. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies: Methodological aspects and clinical significance in systemic vasculitis. *Autoimmun Rev* [Internet]. Elsevier B.V.; 2013; 12 (4):487-95. doi: 10.1016/j.autrev.2012.08.008