

Neurosarcoidosis: a propósito de dos casos clínico-patológicos.

Dres. Ronald Salamano¹, Carlos Aboal², Juan A. De Boni³, Graciela Mañana⁴, Eduardo Wilson⁵, Ofrenda de Medina³, Carlos Oenhinger⁶, Angélica Wozniak⁷, Andrés de Tenyi⁸, Susana Rodríguez⁹

Resumen

La sarcoidosis raramente afecta al sistema nervioso y sus cubiertas, cuando lo hace, puede evocar diferentes entidades nosológicas que exigen un amplio diagnóstico diferencial. Su diagnóstico definitivo es anatómo-patológico. Se presentan dos casos de neurosarcoidosis, que se agrega a un tercero descripto en la literatura nacional. Se comentan sus características clínicas, paracísticas y anatómo-patológicas. Se subraya la respuesta espectacular a los corticoides en las primeras fases de la enfermedad.

Palabras clave: Sarcoidosis

Neurosarcoidosis

Meningitis

Enfermedades hipotalámicas

Corticosteroides—efectos adversos

Introducción

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa crónica, multisistémica, de etiología desconocida y base inmunitaria, que afecta en forma predominante a adultos jóvenes^(1,2). Su diagnóstico definitivo se realiza por la pieza anatómo-patológica, que muestra la existencia de granu-

lomas de células epitelioideas, no caseificados, con escasa o nula necrosis (hechos que la diferencian de la enfermedad granulomatosa tuberculosa), con presencia de células gigantes y los llamados cuerpos de Schaumann⁽³⁻⁵⁾.

Sus manifestaciones clínicas fundamentales se observan a nivel:

- pulmonar (30-50% de los casos): sobretodo adenopatías hiliares bilaterales con eventual compromiso parenquimatoso e insuficiencia cardíaca derecha.
- ocular (25%): iridociclitis, coriorretinitis, queratoconjuntivitis, hipertrofia de glándulas lacrimales, etcétera.
- dérmicas (20%): eritema nodoso, lupus pernio, erupciones máculo-papulosas, etcétera.
- miscelánea: linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia, hipertrofia parotídea, etcétera^(1,6).

Los exámenes complementarios que sugieren el diagnóstico de sarcoidosis estriban en la radiología (adenopatías biliares), la prueba de Kveim-Siltzblach, que paulatinamente ha entrado en desuso debido a las dificultades en el manejo del antígeno y lo engoroso de su interpretación (siendo de escaso valor en la neurosarcoido-

1. Prof. Adjunto Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas.

2. Ex asistente de Neurocirugía. Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas.

3. Ex Profesor Adjunto. Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas.

4. Prof. Agregado Neuropatología. Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas.

5. Prof. Agregado de Neurocirugía. Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas.

6. Prof. Agregado Medicina Interna. Hospital de Clínicas.

7. Ex Profesor Adjunto Departamento de Radiología. Hospital de Clínicas.

8. Prof. Agregado Departamento de Radiología. Hospital de Clínicas.

9. Médico Posgrado de Neurología.

Trabajo del Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina.

Correspondencia: Dr. Ronald Salamano. José E. Rodó 1714 ap. 402. Montevideo, Uruguay.

Recibido 26 de febrero de 1996

Aceptado 26 de abril de 1996

sis, en donde el test es generalmente negativo), hipercalcermia con aumento de fosfatasas alcalinas y aumento de la enzima conversora de angiotensina (ECA) (1,2,6).

Sólo 5% de los pacientes con sarcoidosis desarrollan sintomatología neurológica, apenas 2,5% tendrán debut de enfermedad con síntomas de esta esfera y los casos donde la enfermedad queda circunscripta al sistema nervioso se consideran excepcionales (6-10).

Según Stern y colaboradores (8) podemos discriminar dos tipos de pacientes con neurosarcoidosis: los que presentan diagnóstico positivo previo que desarrollan compromiso neurológico no atribuible a causas intercurrentes o asociadas, y aquellos sin diagnóstico previo que precisan de una confirmación anatómo-patológica por biopsia en el sitio de la lesión. Son estos últimos los que plantean al clínico un desafío de intuición y sapiencia.

Podemos distinguir las siguientes formas clínicas: (6-10)

- a) Compromiso de pares craneanos (complicación más frecuente): VII, VIII, III-IV-VI, etcétera.
- b) Meningitis crónica: cefaleas, vómitos, signos meníngeos, fiebre o no, con estudio de líquido cefalorraquídeo que muestra pleocitosis moderada, predominio linfomonocitario, hipoglucorraquia, proteínas elevadas (diagnóstico diferencial con meningitis tuberculosa y criptococcica)
- c) Hidrocefalia.
- d) Alteraciones hipotálamo-hipofisarias (forma más frecuente de localización intracerebral): hipopituitarismo, diabetes insípida, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIAD), alteraciones del sueño y personalidad, amenorrea, compromiso optoquiasmático asociado.
- e) Masas intracraneanas únicas o múltiples, masas intraespinales.
- f) Encefalopatía difusa.
- g) Formas neuromusculares (neuropatías periféricas, miopatías).

Cada una de las formas clínicas mencionadas admite un diagnóstico diferencial amplio, con enfermedades complejas en su diagnóstico y tratamiento, tal como sucede con las meningitis crónicas (Bacilo de Koch [BK], lúes, enfermedad de Lyme, criptococosis, histoplasmosis, VIH, carcinomatosis y linfomatosis meníngea, síndrome de Bechet, lupus), o las formas hipotálamo hipofisarias (tumores de la región, tuberculosis, histiocitosis X, etcétera).

Por otra parte, desde el punto de vista patológico muchas veces no es sencillo el diagnóstico diferencial entre los distintos procesos inflamatorios crónicos granulomatosos, a menos que se logre evidenciar algunos de los hechos morfológicos característicos de alguno de ellos (identificación del BK o hongos) o existan elementos

fuertemente sugestivos tales como abundante necrosis caseosa en caso de tuberculosis. Allí es fundamental la correlación de los hallazgos anatómicos con la clínica y los estudios bacteriológicos.

Casos clínicos

Se describen a continuación dos casos de neurosarcoidosis que debutaron con sintomatología neurológica y que desarrollaron su enfermedad sin afectación evidente de otros sistemas. La anatomía patológica (estudio necrópsico y biopsico cerebral respectivamente) confirmó el diagnóstico en ambos casos, existiendo sospecha etiológica previa a los estudios señalados.

Caso N° 1

Paciente de 30 años, sexo masculino, antecedentes de hepatitis en la infancia y neumopatía aguda en el 82, que en junio de 1983 es internado por cuadro de cefaleas de dos semanas de evolución, fiebre moderada, sudoración nocturna, astenia y anorexia, presentando en la evolución una crisis tónico-clónica generalizada. Al examen de ingreso se constata un síndrome confusional, elementos de la línea tónico-frontal (prensión, palmo-mentoniano bilateral, Toulouse-Vourpass) y rigidez de nuca. A lo largo de su internación se practicaron varias punciones lumbares que mostraron una pleocitosis variable de 10-100 células/mm³, proteínas que oscilaron en cifras de 1,50 y 10 g/l, hipoglucorraquia de 0,07 a 0,31, Pandy +++ y +++, cultivos para bacterias (incluido BK) y hongos sistemáticamente negativos, fluorescencia directa en líquido cefalorraquídeo (LCR) para BK negativa, radiografía de tórax en varias oportunidades normal. Electroencefalograma (EEG): moderado sufrimiento cerebral difuso. Tomografía computarizada (TC) cerebral en 4 oportunidades normal.

Inicialmente se hizo un tratamiento empírico con cuádruple plan dirigido a una posible meningoencefalitis tuberculosa, a las semanas se constata la irrelevancia de este tratamiento, existiendo mejoría significativa cuando el paciente es tratado con prednisona 60 mg. La evolución fue tórpida, con fluctuaciones en el estado clínico del paciente, repitiendo mejorías cuando los corticoides eran reintroducidos. En los meses finales de la enfermedad agregó crisis comiciales frecuentes y de difícil control, deterioro cognitivo, acentuación de su signología frontal y aparición de un síndrome piramidal de cuatro miembros con signo de Babinski bilateral. En enero de 1985 luego de un "status" epiléptico prolongado el paciente fallece, se practica necropsia que muestra un proceso meningoencefálico crónico de tipo granulomatoso con abundantes células epiteloides y células gigantes multinucleadas, con focos pequeños de necrosis en el



Figura 1. Estudio necrópsico (caso 1). Proceso crónico granulomatoso.

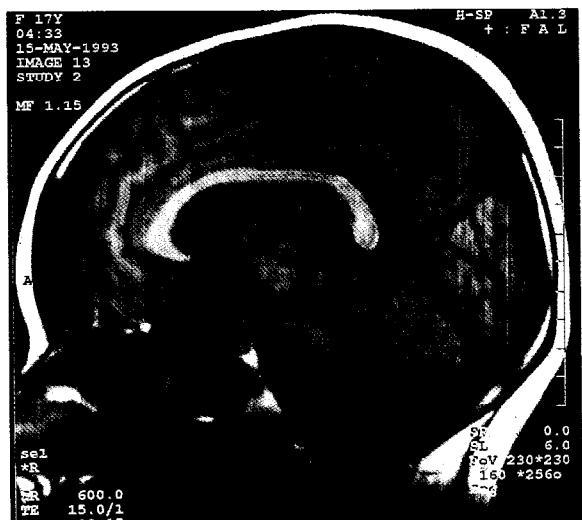


Figura 2. Caso 2.

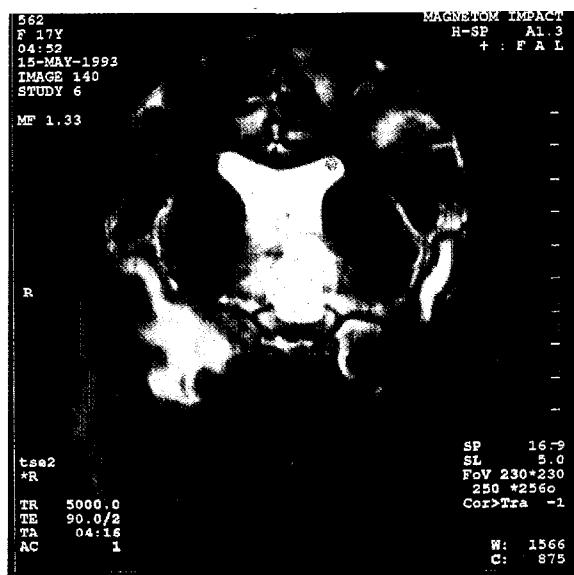


Figura 3. Caso 2.

centro de los granulomas (figura 1). Las técnicas para BK fueron negativas. Se consignaron adenopatías mediastinales de moderado tamaño con características similares a las mencionadas en el proceso meningoencefálico.

Caso N° 2

17 años, sexo femenino, sin antecedentes destacables que en julio de 1992 comienza con cefaleas, cambio de carácter, astenia, anorexia y adinamia, polidipsia y poliuria que motivan su internación a las tres semanas del comienzo de la enfermedad, en pocos días agrega hiper somnia, fotofobia y acusofobia. Evoluciona en apirexia. Amenorrea que se remonta a once meses atrás. Al examen la paciente estaba obnubilada, adelgazada, con fascies afilada, piel y mucosa deshidratadas, cabello seco y

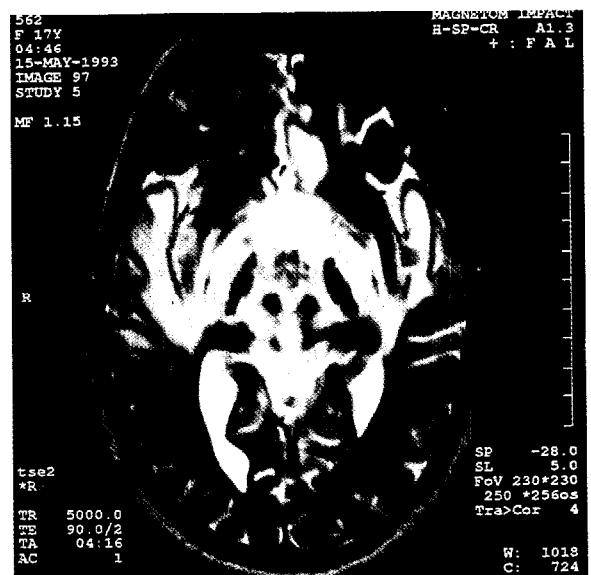


Figura 4. Caso 2.

quebradizo, guño a la amenaza abolido a izquierda, parálisis en la elevación de la mirada, corneano derecho disminuido en su respuesta, nistagmus horizontal, rigidez de nuca moderada, hiperreflexia de miembro superior derecho. Paraparesia de miembros inferiores con hipotonía e hiperreflexia, cutáneo-plantar en flexión bilateral. La valoración endocrinológica mostró la existencia de una diabetes insípida, déficit de gonadotrofina e hipotiroidismo secundario.

Se practicó TC cerebral y resonancia nuclear magnética cerebral (figuras 2, 3, 4 y 5) que mostraron imágenes lesionales configuradas en línea media (área diencefálica) con extensión a tronco y fosa posterior, destacando imagen sólido-quística supraselar, rodeada de una zona de edema extenso a nivel ganglio-basal. Existe edema

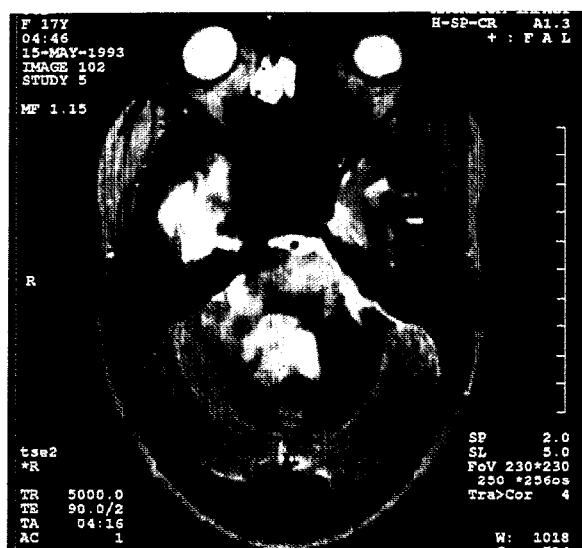


Figura 5.

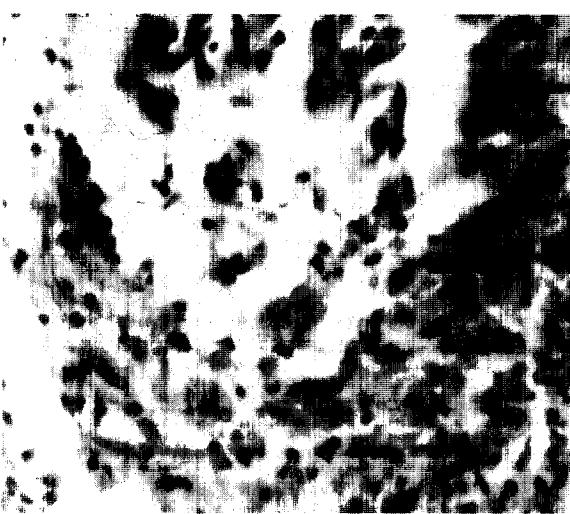


Figura 6. Biopsia cerebral. Gránulo de estirpe sarcoidótica (caso 2).

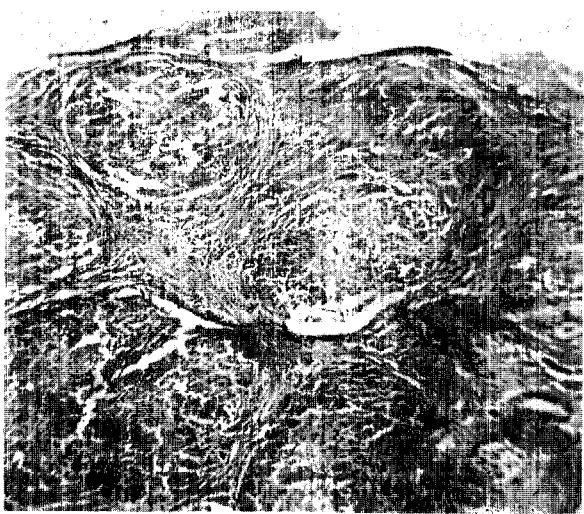


Figura 7. Biopsia cerebral (caso 2).

del lóbulo frontal y temporal con moderada dilatación ventricular. Se plantearon los siguientes diagnósticos: linfoma primario del sistema nervioso, disgerminoma o sarcoidosis.

El resto de la paraclínica mostró un líquido cefalorraquídeo con Pandy +++, proteínas de 4 g/l, glucorraquia de 0,53 g/l, 6 leucocitos/mm³ (mononucleares), velocidad de eritrosedimentación (VES) elevada en forma permanente. Anemia normocítica, normocrómica, TC de tórax y abdomen normales, biopsia de adenopatía axilar anodina, intradermorreacción tuberculínica (PPD), HIV y FTA-ABS negativos.

Medicada con corticoides durante largos meses, presentó períodos de remisiones parciales clínico-tomográficos, que alternaron con recaídas y nuevas internaciones.

Paulatinamente fue configurando una hemianopsia bitemporal, hipoacusia izquierda y úlcera de córnea rebelde al tratamiento.

Ante el agravamiento del cuadro clínico y la ausencia de diagnóstico definitivo se planteó realización de biopsia cerebral en mayo de 1993 que mostró una histología compatible con granulomas de estirpe sarcoidótica (figuras 6 y 7). La paciente falleció en el posoperatorio inmediato por falla multisistémica.

Comentarios y consideraciones finales

La presentación de estos dos casos de neurosarcoïdosis, se suman, en la literatura nacional a un tercero descripto en la revista "El tórax" de mayo-junio de 1956, número monográfico dedicado al tema "Sarcoidosis"⁽¹²⁾, allí se describe una parálisis del VII par consecutiva a la enfermedad. Destacamos las enormes dificultades diagnósticas que plantearon en su dilucidación, a pesar de que se encuadraban en descripciones clásicas (meningitis crónica no infecciosa y afectación hipotálamo-hipofisaria respectivamente) de la enfermedad. La ausencia de elementos clínicos sistémicos orientadores y de marcadores paraclínicos específicos, así como una amplia gama de diagnósticos diferenciales⁽¹¹⁾ hicieron engoroso el diagnóstico. La buena respuesta terapéutica inicial a los corticoides en ambos pacientes fue la regla, sugiriendo el diagnóstico de sarcoidosis del sistema nervioso. Su eficacia fue paulatinamente agotándose, siendo ineficaz en los tramos finales de la enfermedad, confirmándose de esta forma el mal pronóstico a largo plazo de las formas con compromiso parenquimatoso cerebral⁽¹⁰⁾.

El estudio anatómico-patológico articulado con la clínica y los exámenes paraclínicos negativos para los diag-

nósticos diferenciales planteados, permitieron el diagnóstico definitivo.

Si bien se trata de una enfermedad poco frecuente, los autores tienen la convicción de que seguramente es subdiagnosticada por las dificultades anotadas. La cortico-dependencia del proceso más los hechos clínicos e imagenológicos comentados, deben impulsar al clínico a considerar el diagnóstico de neurosarcoidosis y practicar biopsia cerebral.

Résumé

La sarcoidose atteint rarement le système nerveux et ses couvertures; lorsque cela arrive, elle peut évoquer de différentes entités nosologiques qui exigent un large diagnostic différentiel. Son diagnostic définitif est anatomo-pathologique. On présente deux cas de neurosarcoidose, auxquels s'ajoute un troisième décrit à la littérature nationale. On analyse leurs caractéristiques cliniques, paracliniques et anatomo-pathologiques. On met l'accent sur la réponse spectaculaire aux corticoïdes aux premières phases de la maladie.

Summary

Sarcoidosis rarely involves the nervous system and its covers; when it does it may evoke different nosologic entities calling for broad differential diagnosis. Its ultimate diagnosis is anatomo-pathologic. Two cases of neurosarcoidosis are dealt with, including a third case reported by the local literature. Also described are its clinical, paraclinical and anatomo-pathologic characteristics. Stress is laid on its spectacular response to corticoids at the first stages of the disease.

Bibliografía

1. **Fanburg BL.** Sarcoidosis. In: Wyngaarden JB, Smith Bennett LH. Tratado de Medicina Interna de Cecil. 9^a ed México: Interamericana-Mc. Graw Hill, 1994 (tomo 1).
2. **Crystal RG.** Sarcoidosis. In: Harrison. Principios de Medicina Intrena, 3^a. ed. Madrid: Mc. Graw Hill-Interamericana, 1994: 1932-8 (tomo 2).
3. **Toro-Rosas M.** Granulomas. In: Fariña J. Anatomía Patológica. Barcelona: Salvat 1990; 16:161-6.
4. **Cotran RS, Kumar V, Robbins S.** Patología estructural y funcional. 4^a ed. Madrid: Mc. Graw Hill-Interamericana, 1990: 39-86; 455-8 (tomo 1).
5. **Harriman, DGF.** Bacterial Infections of the CNS. In: Hume J, Corsellis JAN, Ducmen LW. Greenfield's Neuropathology. London: Edward Arnold, 1992: 251-4.
6. **Ameriso SF.** Sarcoidosis y Sistema Nervioso. In: Monteverde DA, Figini H. Neurología y Medicina Interna. Buenos Aires: Científica-Interamericana, 1988 (Capítulo XXX).
7. **Delaney P.** Neurologic Manifestations in Sarcoidosis. Review of the literature with a report of 23 cases. Ann Intern Med 1977; 87: 336-45.
8. **Stern BJ, Krumholz A, Johns C, Scott P, Nissim J.** Sarcoidosis and its neurological manifestations. Arch Neurol 1985; 42: 909-17.
9. **Oksanen V.** Neurosarcoidosis: clinical presentations and course in 50 patients. Acta Neurol Scand 1986; 73: 283-90.
10. **Dubas F.** Lcs manifestations neurologiques de la sarcoidose. Encycl Méd Chir (Paris-France). Neurologie 17168 A10, 3-1989: 6.
11. **Pradat PF, Delattre JY.** Méningites Chroniques. Encycl Med Chir (Paris-France). Neurologie 17-160-C-30. 1995: 13.
12. **Purriel P, Malosetti H, Peroni R, Savio HA, Mendoza D, Villar H et al.** Sarcoidosis. El Tórax (Montevideo) 1956; 5: 46-51.