

Paquimeningitis hipertrófica relacionada con IgG4 y MPO-ANCA

Josep M. Aragonès, Montserrat Arias-Rivero, Joan M. García-Barrionuevo, Gianni Lucchetti

Servicio de Neurología (J.M. Aragonès); Servicio de Medicina Interna (M. Arias-Rivero, G. Lucchetti); Servicio de Radiología (J.M. García-Barrionuevo). Consorci Hospitalari de Vic. Vic, Barcelona, España.

Correspondencia:

Dr. Josep M. Aragonès Pascual. Servicio de Neurología. Consorci Hospitalari de Vic. Francesc Pla 'el Vigatà', s/n. E-08500 Vic (Barcelona).

E-mail:

jmaragones@chv.cat

Aceptado tras revisión externa: 29.09.15.

Cómo citar este artículo:

Aragonès JM, Arias-Rivero M, García-Barrionuevo JM, Lucchetti G. Paquimeningitis hipertrófica relacionada con IgG4 y MPO-ANCA. Rev Neurol 2015; 61: 454-7.

© 2015 Revista de Neurología

Introducción. La paquimeningitis hipertrófica idiopática es una enfermedad fibroinflamatoria de la duramadre. Su diagnóstico requiere la exclusión de enfermedades infecciosas, tumorales y otras enfermedades inflamatorias. En los últimos años se han descrito nuevas entidades que pueden presentarse con paquimeningitis hipertrófica: la enfermedad relacionada con IgG4 y la paquimeningitis MPO-ANCA+ como forma de vasculitis limitada al sistema nervioso central.

Caso clínico. Varón de 64 años con cefalea y cervicalgia de predominio nocturno y clínica de compresión medular. Tras el diagnóstico de paquimeningitis hipertrófica craneocervical facilitado por el estudio de resonancia magnética, se realizó un estudio etiológico. Se descartaron enfermedades infecciosas y tumorales. La clínica no mostraba afectación sistémica y en la analítica presentaba IgG4 elevada y MPO-ANCA+. Tras tratamiento con corticoides presentó una rápida mejoría de la clínica.

Conclusiones. La enfermedad relacionada con IgG4 y la vasculitis asociada a MPO-ANCA limitada al sistema nervioso central pueden representar un alto porcentaje de las paquimeningitis hipertróficas que se consideraban idiopáticas, y su diagnóstico requiere biopsia y estudio histológico.

Palabras clave. Enfermedad relacionada con IgG4. Granulomatosis con poliangeítis. Paquimeningitis hipertrófica. Vasculitis MPO-ANCA.

Introducción

La paquimeningitis hipertrófica idiopática es una enfermedad inflamatoria y fibrosante de la duramadre que puede manifestarse con cefalea y cervicalgia. También puede asociar clínica neurológica resultante de la compresión de estructuras subyacentes. La afectación puede ser craneal, espinal o craneoespinal. Su diagnóstico requiere la exclusión de enfermedades infecciosas, inflamatorias sistémicas y tumorales.

La enfermedad relacionada con IgG4 es una entidad descrita recientemente que engloba multitud de trastornos que se consideraban idiopáticos. Se caracteriza por una tendencia a presentar lesiones fibroinflamatorias que pueden afectar a múltiples órganos, una histopatología característica y la presencia de concentraciones plasmáticas de IgG4 elevadas. De forma excepcional se ha descrito algún caso de paquimeningitis con elevación de IgG4, que se considera una nueva afectación de la enfermedad relacionada con IgG4 [1-6].

También se ha descrito la asociación de paquimeningitis con anticuerpos antineutrófilo citoplasmático (ANCA) en enfermedades sistémicas con vasculitis [7,8]. Se ha observado que, cuando la positividad es de tipo mieloperoxidasa-ANCA (MPO-ANCA), en la mayoría de los casos tiene una vasculitis limitada al sistema nervioso central [9].

Se describe un nuevo caso de paquimeningitis con clínica de cefalea y cervicalgia nocturna y compresión medular, con diagnóstico facilitado por la neuroimagen, que tiene el interés de presentar una elevación en suero de IgG4 y de MPO-ANCA sin otra afectación sistémica.

Caso clínico

Varón de 64 años, exfumador, con antecedentes patológicos de mastoiditis derecha el año 1999, amnesia global transitoria el año 2006 y herpes zóster torácico el año 2007. Desde mayo de 2012 presentaba cervicalgia intensa no irradiada de predominio nocturno que mejoraba al incorporarse. La respuesta a analgésicos y antiinflamatorios no esteroides fue escasa. Tampoco mejoró con tratamiento rehabilitador. En enero de 2013 se sumaron a la clínica parestesias nocturnas en ambas piernas y cefalea diaria leve-moderada de predominio posterior acompañada de mareo leve inespecífico. Se realizó una tomografía axial computarizada craneal, que fue normal. En abril de 2013 se realizó una electromiografía de las extremidades superiores, que fue normal, y potenciales evocados somatosensoriales, que mostraban disfunción de las vías somestésicas medulares bilaterales de grado leve. En mayo de 2013 se efectuó una resonancia magnética cervical que

Figura 1. Imagen homogéneamente hipointensa en secuencia T₂ con engrosamiento del contorno meníngeo intracraneal que se continúa a través del foramen magno por el contorno perimedular intrarraquídeo de manera concéntrica. Canal raquídeo de dimensiones extremadamente reducidas de C2 a C7.

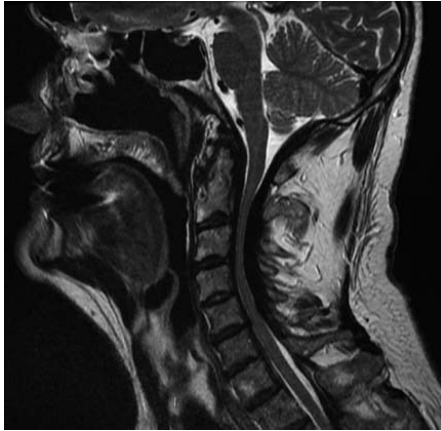


Figura 2. Imagen isointensa en secuencia T₁ con engrosamiento del contorno meníngeo intracraneal que se continúa a través del foramen magno por el contorno perimedular intrarraquídeo de manera concéntrica (a este nivel, imagen isohipointensa en T₁). Canal raquídeo de dimensiones extremadamente reducidas de C2 a C7.



Figura 3. Secuencia T₁ con gadolinio. La captación de contraste es más evidente en el contorno más interno del engrosamiento meníngeo.



mostró engrosamiento de la duramadre en el canal raquídeo cervical y en el foramen magno, lo que condicionaba un importante estrechamiento de C2 a C7. La cefalea y la cervicalgia no mejoraron con 25 mg/día de amitriptilina. El mes de agosto de 2013 siguió tratamiento con deflazacort en dosis bajas por vía oral, y la cefalea y la cervicalgia mejoraron. En noviembre de 2013 consultó por un acúfeno izquierdo de un mes de evolución, con hipoacusia subjetiva bilateral. Se efectuó una audiometría, que informó de hipoacusia de percepción bilateral de predominio derecho.

En febrero de 2014 ingresó para estudio. La resonancia magnética cervical y cerebral mostró engrosamiento y captación de contraste del contorno meníngeo de la base del cráneo y el tentorio, y del contorno meníngeo perimedular cervical (Figs. 1, 2 y 3). La radiografía de tórax fue normal y el derivado proteico purificado fue negativo. La analítica general mostraba: velocidad de sedimentación globular, 27 mm/h; hemoglobina, 14,7 g/dL; leucocitos, 9.200 (80 S, 12 L, 5 M); glucosa, 86 mg/dL; urea, 42 mg/dL; creatinina, 0,88 mg/dL; GOT, 15 UI/L; GPT, 23 UI/L; fosfatasa alcalina, 87 UI/L; proteinograma normal; tirotrópina, 1,55; anticuerpos antinucleares, +1/160; ANCA, +1/160 (patrón P-ANCA); anticuerpos anti-MPO, 26,1; UI/mL (0-19,9 UI/mL), anticuerpos antiproteína 3 (PR3), 2 UI/mL (0-19,9 UI/mL) y serología luética negativa. Se rea-

lizó estudio del líquido cefalorraquídeo que mostró: proteínas, 111 g/dL; leucocitos, 1; hematíes, 0; glucosa, 54 mg/dL; cultivo de Löwenstein negativo y citología negativa.

Ante el diagnóstico de paquimeningitis hipertrófica se inició tratamiento con 60 mg/día de prednisona durante el primer mes. El dolor cervical y de hombros remitió rápidamente. El segundo mes se redujo la prednisona a 45 mg/día, y el tercer mes, a 30 mg/día, con posterior reducción a 15 mg/día, con buen control sintomático.

El mes de agosto de 2014 se determinó la IgG4 en suero, que era de 120 mg/dL (9-104 g/L).

En enero de 2015 se hizo una nueva resonancia magnética, que mostró una gran reducción del engrosamiento meníngeo.

Tras el diagnóstico de paquimeningitis hipertrófica craneocervical facilitado por el estudio de resonancia magnética (Figs. 1, 2 y 3), se realizó un estudio etiológico. Se descartaron enfermedades infecciosas y tumorales. La clínica no mostraba afectación sistémica, y en la analítica presentaba IgG4 elevada y positividad MPO-ANCA.

Discusión

La paquimeningitis hipertrófica relacionada con IgG4 es una manifestación más de la enfermedad

relacionada con IgG4, una nueva entidad que engloba numerosos trastornos multiorgánicos fibroinflamatorios que se consideraban idiopáticos. Entre éstos destacan: pancreatitis autoinmunitaria, sialoadenitis, nefritis tubulointersticial, fibrosis idiopática cervical, fibrosis angiocéntrica eosinofílica, mesenteritis esclerosante, enfermedad pulmonar intersticial, hepatopatía IgG4, pseudolinfoma subcutáneo, fibrosis retroperitoneal, colangitis esclerosante, alteraciones tiroideas, etc. [1,2]. De forma excepcional se ha descrito algún caso de paquimeningitis hipertrófica relacionada con IgG4 [3-6].

En la actualidad se desconoce la incidencia y prevalencia de la paquimeningitis hipertrófica relacionada con IgG4 y de las enfermedades relacionadas con IgG4 [3]. La clínica resulta de la compresión de estructuras neurológicas o vasculares y no difiere de otras formas de paquimeningitis hipertrófica, aunque la presencia de otras manifestaciones en localizaciones típicas, como los pulmones, el retroperitoneo, etc., puede sugerir este diagnóstico [7,8]. La infiltración dural periorbitaria puede afectar a la visión; en el clivus y el tronco, puede afectar a la audición y el resto de pares craneales; y a nivel espinal, afectar a las raíces y la médula.

Un 70-90% de los pacientes con paquimeningitis hipertrófica relacionada con IgG4 presenta niveles elevados de ésta en el suero. Las concentraciones más elevadas pueden correlacionarse con la afectación multiorgánica y pueden ser normales si la afectación es exclusiva de las meninges. Una concentración de IgG4 > 135 mg/dL tiene una sensibilidad diagnóstica del 90%, pero la especificidad sólo es del 60% [9].

La paquimeningitis hipertrófica relacionada con IgG4 puede presentar un anticuerpo antinuclear a título bajo, pero no se ha asociado a ningún anticuerpo antinuclear específico y su identificación orientaría a otro diagnóstico [8].

La punción lumbar puede mostrar un ligero aumento del nivel de proteínas, un grado variable de pleocitosis linfocitaria y altas concentraciones de IgG4. La confirmación diagnóstica requiere una biopsia meníngea. Los criterios diagnósticos se fundamentan en tres características histopatológicas: infiltración linfoplasmocítica de células plasmáticas IgG4, fibrosis estoriforme y flebitis obliterante. El diagnóstico de paquimeningitis hipertrófica relacionada con IgG4 requiere la presencia de dos características. Si sólo presenta un criterio, se requerirá la presencia de clínica adicional, como IgG4 en el LCR o suero y afectación multiorgánica típica que apoye el diagnóstico. El tratamiento inicial son los corticoides con respuesta favorable habitual. Si

la respuesta es insuficiente, se recurre a otros inmunosupresores e inmunomoduladores [8].

Las patologías relacionadas con ANCA incluyen la granulomatosis con poliangeítis (conocida anteriormente como granulomatosis de Wegener), la poliangeítis microscópica y la granulomatosis eosinófila con poliangeítis (conocida anteriormente como síndrome de Churg-Strauss), la poliarteritis nudosa y las formas inclasificables [10]. La paquimeningitis hipertrófica se ha asociado a distintas patologías relacionadas con ANCA [11-15].

Un estudio reciente de 36 pacientes con paquimeningitis hipertrófica inmunomediada o idiopática incluía 17 casos con paquimeningitis MPO-ANCA+, cuatro con PR3-ANCA+, seis con otras enfermedades inmunomediadas, que incluían dos casos de enfermedades relacionadas con IgG4, y el resto eran formas idiopáticas [16]. El 82% de los pacientes MPO-ANCA+ y el 100% de los pacientes PR3-ANCA+ fueron clasificados como granulomatosis con poliangeítis. Los casos de MPO-ANCA+ predominaban en mujeres ancianas y la afectación se limitaba habitualmente a la duramadre y a las vías aéreas superiores, con ausencia de progresión a formas generalizadas de la enfermedad. Se considera que estos casos representan una vasculitis limitada al sistema nervioso central. En cambio, los casos de PR3-ANCA+ asociaban mayor actividad de la enfermedad, daño encefálico y un mayor porcentaje de afectación sistémica. Las biopsias de dos de cinco casos con paquimeningitis hipertrófica MPO-ANCA+ y uno de cuatro con PR3-ANCA+ presentaban granulomas con células gigantes multinucleadas, necrosis y vasculitis en la duramadre engrosada. El tratamiento de los pacientes con prednisolona era eficaz en el 59% de las paquimeningitis hipertróficas MPO-ANCA+ y en el 50% de los casos PR3-ANCA+. El resto de los casos requirió ciclofosfamida más prednisolona [16].

Las enfermedades relacionadas con IgG4 y la vasculitis asociada a MPO-ANCA limitada al sistema nervioso central pueden representar un alto porcentaje de las paquimeningitis hipertróficas que se consideraban idiopáticas, y su diagnóstico requiere biopsia y estudio histológico. Reconocemos que el estudio de nuestro caso es incompleto. El paciente había iniciado tratamiento con corticoides y había presentado una mejoría de la clínica. Aunque la buena respuesta a los corticoides es característica de la paquimeningitis hipertrófica relacionada con IgG4, la presencia de positividad MPO-ANCA hace poco probable este diagnóstico y orienta a una vasculitis limitada al sistema nervioso central. Nuestro hospital no dispone de servicio de neurocirugía. Se

planteó con el centro de referencia la necesidad de realizar una biopsia de la duramadre, que se desestimó ante la excelente respuesta al tratamiento y la eventual morbilidad quirúrgica.

Bibliografía

1. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 539.
2. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JK, Heathcote JG, Aalberse R, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 3061.
3. Chan SK, Cheuk W, Chan KT, Chan JK. IgG4-related sclerosing pachymeningitis: a previously unrecognized form of central nervous system involvement in IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1249.
4. Utsuki S, Kijima C, Fujii K, Miyakawa S, Iizuka T, Hara A. Investigation of IgG4-positive cell infiltration in biopsy specimens from cases of hypertrophic pachymeningitis. *Clin Neuropathol* 2013; 32: 84.
5. Rodríguez-Castro E, Fernández-Lebrero A, López-Dequid IA, Rodríguez-Osorio X, López-González F, Suárez-Peñaranda JM, et al. Paquimeningitis hipertrófica secundaria a enfermedad relacionada con IgG4: descripción de un caso y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol* 2015; 61: 308-12.
6. Blanco-Cantó ME, Dávila-González P, López de Silanes C, Cuadrado-Pérez ML, Ortega G, Porta-Etessam J. Hipofisitis linfocitaria y paquimeningitis hipertrófica: descripción de un posible caso asociado a las patologías IgG4. *Rev Neurol* 2015; 60: 504-8.
7. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012; 25: 1181-92.
8. Lu X, Della Torre E, Stone JH, Clark SW. IgG4-related hypertrophic pachymeningitis: clinical features, diagnostic criteria, and treatment. *JAMA Neurol* 2014; 71: 785-93.
9. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, Deshpande V, Stone JH. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 14-8.
10. Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 222-7.
11. Watanabe K, Tani Y, Kimura H, Asai J, Tanaka K, Hayashi Y, et al. Hypertrophic cranial pachymeningitis in MPO-ANCA-related vasculitis: a case report and literature review. *Fukushima J Med Sci* 2013; 59: 56-62.
12. Nagashima T, Maguchi S, Terayama Y. P-ANCA-positive Wegener's granulomatosis presenting with hypertrophic pachymeningitis and multiple cranial neuropathies: case report and review of literature. *Neurophatology* 2000; 1: 23-30.
13. Furukawa Y, Matsumoto Y, Yamada M. Hypertrophic pachymeningitis as an initial and cardinal manifestation of microscopic polyangiitis. *Neurology* 2004; 63: 1722-4.
14. Kono H, Inokuma S, Nakayama H, Yamazaki J. Pachymeningitis in microscopic polyangiitis (MPA): a case report and a review of central nervous system involvement in MPA. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 397-400.
15. Iguchi A, Wada Y, Kobayashi D, Sato H, Oyama T, Nakatsue T, et al. A case of MPO- and PR3-ANCA-positive hypertrophic cranial pachymeningitis with elevated serum IgG4. *Mod Rheumatol* 2013; 23: 151-5.
16. Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, Kosaka T, Hokari M, Toyoshima Y, et al. Hypertrophic pachymeningitis: significance of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Brain* 2014; 137: 520-36.

IgG4- and MPO-ANCA-associated hypertrophic pachymeningitis

Introduction. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis is a fibroinflammatory immune-mediated disease of the dura mater. Its diagnosis requires the preclusion of infectious, tumoral and other inflammatory diseases. In recent years new entities have been reported that can present with hypertrophic pachymeningitis, such as IgG4-associated disease and MPO-ANCA+ pachymeningitis, as a form of vasculitis limited to the central nervous system.

Case report. We describe the case of a 64 years-old male with headaches and cervicgia, predominantly at night, and clinical signs and symptoms of spinal cord compression. Following the diagnosis of craniocervical hypertrophic pachymeningitis provided by the magnetic resonance imaging study, an aetiological study was conducted. Infectious and tumoral diseases were precluded. The clinical features did not show any systemic involvement and high levels of IgG4 and MPO-ANCA+ were found in the results of the analyses. The clinical signs and symptoms quickly improved following treatment with corticoids.

Conclusions. IgG4-related disease and MPO-ANCA-associated vasculitis limited to the central nervous system can account for a high percentage of the cases of hypertrophic pachymeningitis that were considered idiopathic, and their diagnosis requires a biopsy and a histological study.

Key words. IgG4-related disease. Granulomatosis with polyangiitis. Hypertrophic pachymeningitis. MPO-ANCA vasculitis.