

NEUROSARCOIDOSIS: INICIO CON COMPROMISO DE MÚLTIPLES SITIOS NEUROLÓGICOS

IARA I. ZLOTOGWIAZDA¹, CAROLINA A. POROPAT¹, MARÍA E. ARMESTO¹, DIMELSA N. GANTIER¹, SOLEDAD ÁLVAREZ¹, ERNESTO FULGENZI², MARTIN MASDEU³, AZUL CUBA⁴, PATRICIA E. MINDLIN¹

¹Servicio de Medicina Interna, ²Servicio de Neurología, ³Servicio de Neumonología, ⁴Servicio de Hematología, Hospital General de Agudos Dr. Ignacio Pirovano, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Iara Zlotogwiazda, Hospital General de Agudos Dr. Ignacio Pirovano, Av. Monroe 3555, 1430 Buenos Aires, Argentina

E-mail: iaruzloto@gmail.com

Recibido: 16-III-2023

Aceptado: 19-IV-2023

Resumen

Presentamos el caso de una mujer joven sana, que consultó por parálisis facial periférica izquierda asociada a fiebre, tos seca, disnea y astenia de dos semanas de evolución. Al examen físico se evidenció hipoestesia en dermatomas D6 a D12 izquierdos y galactorrea bilateral. En el laboratorio presentaba serologías virales negativas, eritrosedimentación, títulos de anticuerpos antinucleares, prolactina y hormona tiroestimulante elevados, con anticuerpos antiperoxidasa positivos. La tomografía computarizada mostró múltiples adenopatías cervicales, mediastinales e hiliares bilaterales, sin compromiso del parénquima pulmonar. El cultivo de líquido cefalorraquídeo fue negativo para gérmenes comunes, micobacterias (Xpert MTB/RIF), y la citología no mostró atipia. Se realizó una resonancia magnética con contraste endovenoso de cerebro sin hallazgos patológicos y de columna con alteración de la señal centromedular de D6 a D9 de casi la totalidad del espesor del cordón, con refuerzo con contraste endovenoso. Durante la internación recuperó la sensibilidad en tronco izquierdo y no repitió episodios febriles o tusígenos. Se realizó mediastinoscopia con biopsia ganglionar con anatomía patológica con presencia de numerosos granulomas no caseificantes compatibles con sarcoidosis. Se clasificó como neurosarcoidosis probable e inició tratamiento con corticoides con mejoría de los síntomas neurológicos restantes, realizándose una resonancia magnética a los tres meses, donde la alteración de la señal se

limitaba desde D7 a D8. Nuestro objetivo es destacar la presentación neurológica en múltiples sitios que obligó a descartar otras entidades más frecuentes, así como la evolución favorable incluso previo al inicio de un esquema de tratamiento de primera línea.

Palabras clave: sarcoidosis, sistema nervioso, anticuerpos antinucleares, parálisis facial, mielopatía, hiperprolactinemia

Abstract

Neurosarcoidosis: Onset with involvement of multiple neurological sites

We present the case of a healthy young woman who consulted for left peripheral facial palsy associated with fever, dry cough, dyspnea, and asthenia of two weeks' evolution. Physical examination revealed hypoesthesia in left T6 to T12 dermatomes and bilateral galactorrhea. In the laboratory, she presented negative viral serology, elevated erythrocyte sedimentation rate, antinuclear antibody titers, prolactin and thyroid-stimulating hormone, with positive antiperoxidase antibodies. Computed tomography showed multiple bilateral cervical, mediastinal, and hilar adenopathies, without involvement of lung parenchyma. Cerebrospinal fluid culture was negative for common germs, mycobacteria, and Xpert MTB/RIF,

and cytology did not show atypia. Contrast-enhanced magnetic resonance was performed on the brain without pathological findings and on the spine with alteration of the centromedullary signal from T6 to T9 of almost the entire thickness of the cord, with posterior enhancement with gadolinium. During hospitalization, she recovered sensitivity in the left trunk and did not repeat febrile or cough episodes. She was referred to another center for mediastinoscopy with lymph node biopsy revealing the presence of numerous non-caseating granulomas compatible with sarcoidosis. It was classified as probable neurosarcoidosis and started treatment with corticosteroids with improvement of the remaining neurological symptoms. A magnetic resonance was performed three months later where the signal alteration was limited from T7 to T8. Our objective is to highlight the florid neurological presentation that made it necessary to rule out other more frequent entities and the favorable evolution even before starting a first-line scheme of treatment.

Key words: sarcoidosis, nervous system, antinuclear antibodies, facial palsy, mielopathy, hyperprolactinemia

La sarcoidosis es una enfermedad inflamatoria multisistémica de causa desconocida y manifestaciones clínicas variables, caracterizada por la formación de granulomas no caseificantes¹. El compromiso neurológico fue descrito por primera vez en 1909 por Christian Frederick Heerfordt, en un reporte de tres pacientes con fiebre uveo-parotídea, dos de los cuales presentaron parálisis facial periférica².

La incidencia global reportada varía entre 5 y 80 por cada 100 000 personas por año, siendo mayor en descendientes de escandinavos y afroamericanos, con ligero predominio en el sexo femenino^{3,4}. La edad media de presentación es alrededor de los 40 años, con un segundo pico en mujeres mayores de 50⁵.

Un estudio retrospectivo de 26 pacientes con sarcoidosis atendidos entre 1993 y 2008 en un hospital urbano de Buenos Aires describió afectación neurológica en un solo individuo⁶. Sev^é y col. reportaron entre un 3 y un 10% de compromiso neurológico, siendo este porcentaje menor al descrito en autopsias⁵. En nuestro país, la neurosarcoidosis (NS) podría encontrarse subdiagnosticada por la mayor prevalencia de otras enfermedades granulomatosas como la tuberculosis⁶.

La NS puede afectar el sistema nervioso (SN) central o periférico, o ambos. La forma de pre-

sentación más frecuente es el compromiso de pares craneales en hasta un 75% de los casos. Pueden verse afectadas otras localizaciones del sistema nervioso como la médula espinal (siendo más frecuente la afectación intradural), las meninges y el encéfalo, y con menor frecuencia el eje hipotálamo-hipofisario y los nervios periféricos⁴.

La NS definitiva se establece de acuerdo al compromiso clínico, los resultados de estudios complementarios y la anatomía patológica compatibles con inflamación granulomatosa del SN⁶. Debido a los riesgos que conlleva la toma de muestra según el sitio del SN comprometido, se desarrollaron en 1999 criterios diagnósticos, actualizados en 2018 por Stern y col., que permiten definir como NS probable aquellos casos con infiltración granulomatosa en otros órganos involucrados por fuera del SN⁷. Los títulos elevados de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) apoyan el diagnóstico de NS, aunque su baja sensibilidad (62%) y especificidad (76%) limitan su uso⁴.

La sarcoidosis es una enfermedad de baja mortalidad. Sin embargo, el compromiso neurológico es uno de varios factores asociados con el aumento de la misma⁴. Los glucocorticoides (GC) continúan siendo la primera línea de tratamiento, asociándose en casos graves a otros inmunosupresores⁸.

Caso clínico

Mujer sana de 43 años consultó por parálisis facial periférica izquierda asociada a fiebre sin patrón horario, tos seca, disnea ante esfuerzos y astenia de dos semanas de evolución. Cumplió tratamiento ambulatorio con amoxicilina-clavulánico y aciclovir sin mejoría del cuadro. Al examen físico se evidenció hiperalgesia ipsilateral en el territorio del quinto par craneal, disgeusia, hipoestesia en dermatomas de D6 a D12 izquierdos y galactorrea bilateral. En el laboratorio de ingreso presentó eritrosedimentación de 54 mm/h y serologías virales negativas. Se realizó tomografía computarizada (TC) de cerebro, tórax, abdomen y pelvis con contraste oral y endovenoso que evidenció múltiples adenopatías cervicales, mediastinales e hiliares bilaterales, la de mayor tamaño hilar derecha de 28 milímetros de diámetro máximo (Fig. 1A).

Fue internada en sala general, donde se efectuó punción lumbar con celularidad aumentada del LCR a predominio mononuclear (90 células) sin otros hallazgos

patológicos, con método Xpert MTB/RIF y cultivo para gérmenes comunes y micobacterias negativos, estudio citológico sin atipia y dosaje de ECA sérico dentro de valores normales. Se realizó resonancia magnética (RM) de cerebro y área selar sin hallazgos patológicos y de columna con alteración de la señal centromedular de D6 a D9 que abarcaba casi la totalidad del espesor del cordón, con refuerzo con contraste endovenoso (Fig. 2A).

A la semana de internación recuperó sensibilidad en tronco izquierdo y no repitió episodios febriles ni tusígenos, persistiendo la parálisis facial, la disnea y la astenia. Se derivó a la paciente para biopsia escisional laparoscópica de ganglio mediastínico, con citometría de flujo de la muestra sin evidencia de proceso linfoproliferativo, cultivos negativos y anatomía patológica con presencia de numerosos granulomas no caseificantes compatibles con sarcoidosis (Fig. 1B-C).

Durante la internación se estudió el eje hipotálamo-hipofisario evidenciándose hormona tiroestimulante levemente aumentada con anticuerpos antiperoxidasa positivos, prolactina de 170 ng/ml (VN 4.04-23.2), con hormonas folículo-estimulante y luteinizante disminuidas, ecografía mamaria y transvaginal sin alteraciones y estudio citológico de la secreción del pezón sin atipia. El dosaje de vitamina B12 fue de 188 pg/ml (VN 187-883) iniciando reposición vía oral. Dentro de los estudios realizados se encontraron títulos de anticuerpos antinucleares (ANA) elevados (1:1280) con el resto del panel de autoinmunidad negativo, incluyendo anticuerpos contra células parietales. Se realizó endoscopia digestiva alta con biopsia gástrica con gastritis crónica inactiva con detección de *Helicobacter pylori*, actualmente en tratamiento.

Fue valorada de manera interdisciplinaria clasificándose como NS probable e inició tratamiento con prednisona

Figura 1 | Tomografía de tórax y Biopsia escisional de ganglio mediastinal. Técnica hematoxilina-eosina. A: Corte axial de tomografía de tórax con contraste endovenoso mostrando adenopatías perihiliares. B: 2.5x Se observan granulomas sarcoidales constituidos principalmente por histiocitos epiteloideos sin necrosis central. C. 40x Detalle de aisladas células gigantes multinucleadas en los granulomas

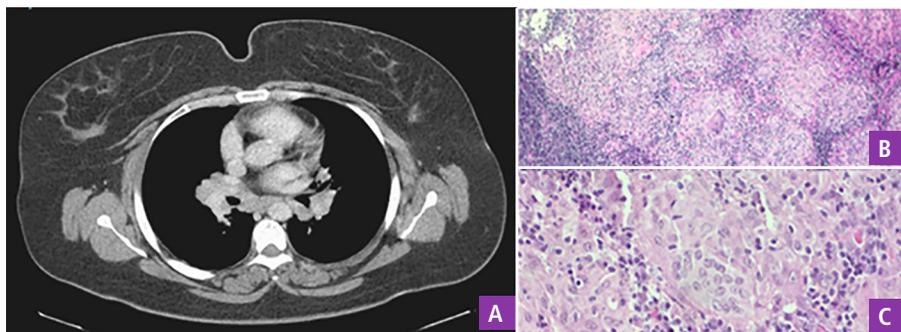
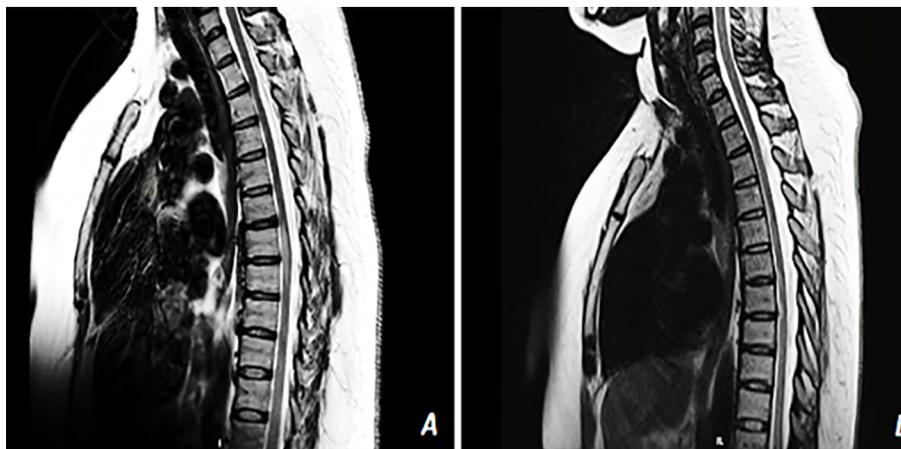


Figura 2 | A: Septiembre 2022. RMN columna dorso-lumbar, corte sagital en T2 con evidencia de alteración de la señal centromedular D6 a D9 de carácter inflamatorio. B: Diciembre 2022. RMN columna dorso-lumbar, corte sagital en T2 con mejoría imagenológica afectando solo D7-D8



0.5 mg/kg/día con mejoría de los síntomas neurológicos restantes, realizándose una RM a los tres meses donde la alteración de la señal se limitaba desde D7 a D8 (Fig. 2B). En la espirometría se evidenció un patrón obstructivo leve sin respuesta a broncodilatadores, ni hallazgos patológicos en la fibrobroncoscopia. Tuvo mejoría de la disnea con el uso de corticoides inhalados. Se repitió un perfil hormonal completo con normalización de TSH y prolactina en descenso (78 ng/ml), persistiendo la galactorrea. La paciente se encuentra en seguimiento multidisciplinario en nuestro hospital.

Este trabajo fue realizado en consonancia con los principios redactados en el código ético de la OMS (Declaración de Helsinki). La paciente firmó el correspondiente consentimiento informado.

Discusión

El compromiso del SN, si bien infrecuente, es un factor pronóstico de mortalidad. El cuadro neurológico es la manifestación clínica inicial en más del 50% de los pacientes con NS y solo un tercio de los pacientes presentan enfermedad multisistémica al momento del diagnóstico⁴. En el caso reportado se destaca la afectación de múltiples sitios neurológicos de manera simultánea únicamente asociada a compromiso ganglionar: neuropatía craneal, mielopatía y compromiso del eje hipotálamo hipofisario.

La recuperación espontánea del compromiso sensitivo de la paciente alejó la sospecha diagnóstica de mielopatía por déficit de B12. Las imágenes observadas en la RM de columna dorsal, por otra parte, muestran un patrón de compromiso más global y anterior, compatible con NS, a diferencia del compromiso de cordón posterior y anterolateral característico del déficit de vitamina B12. Finalmente, la aparición de la sintomatología medular al mismo tiempo de la afectación de otros sitios, como el compromiso del séptimo par izquierdo o el eje hipotálamo-hipofisario, sugieren que el compromiso medular se relaciona con la enfermedad inflamatoria y no con el déficit vitamínico.

En huéspedes susceptibles, ciertos antígenos ambientales o del propio individuo desencadenan la formación de granulomas, involucrando una cascada inflamatoria con participación de las células de la inmunidad adquirida tanto celular como humoral¹. Dada la fisiopatología de la sarcoidosis, las probabilidades de presentar

de manera simultánea o secuencial otras enfermedades autoinmunes es mayor que en la población sana. Un trabajo retrospectivo multicéntrico realizado entre 2017 y 2021 en China que incluyó 154 pacientes con sarcoidosis, demostró una prevalencia de enfermedades autoinmunes mayor a la de los controles (12.3% vs. 5%), siendo la más frecuente la tiroiditis de Hashimoto y en segundo lugar el síndrome de Sjogren⁹.

En un estudio prospectivo de un hospital turco con 42 pacientes con sarcoidosis, Kobak y col. describieron la presencia de ANA positivo en un 28% de ellos, con títulos que no superaron los 1/320¹⁰. Este valor fue ligeramente mayor al del estudio chino de Shi y col. en donde se encontró un 18.8% de positividad de ANA⁹. Sin embargo, la presencia de títulos significativamente elevados como el de nuestra paciente, sin cumplir criterios clasificatorios de ninguna otra enfermedad autoinmune, obligan a un seguimiento estricto.

El compromiso hipotálamo-hipofisario está presente en un 10 al 25% de los casos de NS⁴. Una RM de la zona sin alteraciones aleja en primera instancia el compromiso granulomatoso por la NS, pero no puede descartar una inflamación sutil. El descenso de la prolactina con el uso de corticoides apoya la asociación de la hiperprolactinemia con la NS aunque no la confirma.

Mientras que estudios recientes demuestran recuperación neurológica completa en solo un tercio de los pacientes, la parálisis facial aislada suele responder a cursos cortos de bajas dosis de GC con resolución absoluta en hasta un 80% de los casos⁴. Cuadros más graves, como el de nuestra paciente, suelen requerir la combinación con otros inmunosupresores, incluso con terapias dirigidas más novedosas como infliximab y adalimumab⁸.

Presentamos este caso por la sintomatología neurológica florida inicial que obligó a descartar otras causas más frecuentes y por la evolución favorable incluso previo al inicio de un esquema de primera línea.

Agradecimientos: Agradecemos a los Servicios de Cirugía de Tórax del Hospital Pirovano, Cirugía de Tórax y Anatomía Patológica del Hospital Tornú, y al doctor Manuel Pérez Akly del Servicio de Imágenes del Hospital Italiano, sin quienes el diagnóstico de la paciente no hubiese sido posible.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Drent M, Crouser ED, Grunewald J. Challenges of sarcoidosis and its management. *N Engl J Med* 2021; 385: 1018-32.
2. Heerfordt C. Über Eine 'febris uveoparotidea subchronica' an der glandula parotis der uvea des auges lokalisiert und häufig mit paresen cerebrospinaler nerver kompliziert. *Arco Ophthalmol* 1909; 70: 254-73.
3. Ibitoye RT, Wilkins A, Scolding NJ. Neurosarcoidosis: a clinical approach to diagnosis and management. *J Neurol* 2017; 264:1023-8.
4. Bradshaw MJ, Pawate S, Koth LL, Cho TA, Gelfand JM. Neurosarcoidosis: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021; 8: e1084.
5. Sève P, Pacheco Y, Durupt F, et al. Sarcoidosis: A clinical overview from symptoms to diagnosis. *Cells* 2021; 10: 766.
6. González EL, Vigliano C, Cáneva J. Sarcoidosis. Presentación clínica y pronóstico. *Medicina (B Aires)* 2010; 70: 499-502.
7. Stern BJ, Royal W 3rd, Gelfand JM, et al. Definition and consensus diagnostic criteria for neurosarcoidosis: from the Neurosarcoidosis Consortium Consensus Group. *JAMA Neurol* 2018; 75: 1546-53.
8. Voortman M, Drent M, Baughman RP. Management of neurosarcoidosis: a clinical challenge. *Curr Opin Neurol* 2019; 32: 475-83.
9. Shi TY, Wen XH, Shi XH, et al. Associations between sarcoidosis, autoimmune diseases, and autoantibodies: a single-center retrospective study in China. *Clin Exp Med* 2022; 22: 277-83.
10. Kobak S, Yilmaz H, Sever F, Duran A, et al. The prevalence of antinuclear antibodies in patients with sarcoidosis. *Autoimmune Dis* 2014: 351852.