

## Paquimeningitis craneal hipertrófica y estenosis traqueal idiopáticas, ¿coincidencia o asociación?

Drs. Rafael Muci-Mendoza, Jeanine Obage<sup>1</sup>

e-mail: rafael@muci.com; rafaelmuci@gmail.com

### RESUMEN

*La paquimeningitis hipertrófica idiopática crónica y la estenosis traqueal subglótica idiopática son raras condiciones de origen desconocido. En ambas existe un proceso inflamatorio fibrótico que afecta respectivamente, la duramadre y la tráquea. La paquimeningitis hipertrófica idiopática crónica en forma típica, causa parálisis progresiva de nervios craneales, cefaleas, hipertensión intracraneal o disfunción cerebelosa. En la estenosis traqueal subglótica idiopática, usualmente limitada a la región subglótica y los dos primeros anillos traqueales, los síntomas son variables incluyendo disnea progresiva, sibilancias y estridor notables sobre el cuello. La paquimeningitis hipertrófica idiopática crónica ocurre en pacientes de todas las edades y el examen de elección para detectarla es la resonancia magnética cerebral, en tanto que la estenosis traqueal subglótica idiopática suele afectar mujeres jóvenes o maduras y es mejor evidenciada mediante tomografía computarizada. El diagnóstico es uno de exclusión. Deben descartarse enfermedades infecciosas como tuberculosis y lúes, y otras como sarcoidosis, carcinomatosis meníngea o vasculitis. Suelen responder inicialmente a los corticosteroides pero puede haber recurrencia al suspenderlos. La evolución a largo plazo es incierta. Este trabajo informa acerca de una paciente en quien ambas condiciones se dieron cita, discutiéndose sus manifestaciones clínicas, radiológicas y patológicas. Aunque considerada esencial para el diagnóstico, en nuestro caso no se realizó una biopsia meníngea. Planteamos la posibilidad de una asociación entre ambas condiciones,*

*por su inicio simultáneo con recaídas, por su condición de inflamación crónica y recurrente y su respuesta a los corticosteroides.*

*Palabras clave. Paquimeningitis hipertrófica crónica idiopática. Estenosis traqueal subglótica idiopática. Parálisis de sexto nervio craneal. Neuropatía óptica.*

### SUMMARY

*Chronic idiopathic hypertrophic paquimeningitis and chronic subglottic tracheal stenosis are rare conditions of unknown origin. In both there is a fibrotic inflammatory process affecting, respectively the dura mater and the trachea. The chronic idiopathic hypertrophic paquimeningitis in its typical presentation causes progressive paralysis of cranial nerves, headaches, intracranial hypertension or cerebellar dysfunction. In the chronic subglottic tracheal stenosis, usually limited to the subglottic region and the two first tracheal rings, its symptoms are variable including progressive shortness of breath, wheezing and stridor notable on the neck. The chronic idiopathic hypertrophic paquimeningitis occurs in patients of all ages and the test of choice for diagnosis is the brain magnetic resonance image, while the chronic subglottic tracheal stenosis usually affect young or mature women and is best evidenced by computerized tomography scan. The diagnosis is one of exclusion. Infectious diseases such as tuberculosis and lues, and others as sarcoidosis, meningeal carcinomatosis or vasculitides should be discarded. Often initially respond to corticosteroids but may have recurrences when stopped. The evolution in the long term is uncertain. This paper reports on a patient with both conditions, discussing their clinical, radiological and pathological manifestations. Although considered essential for the diagnosis, in our case was not performed a meningeal biopsy. We postulate the possibility of an association between*

<sup>1</sup> Academia Nacional de Medicina. Sesión Ordinaria correspondiente al jueves 14 de abril de 2011. Unidad de Neuro-Oftalmología del Hospital Vargas de Caracas. Cátedra de Clínica y Terapéutica Médica B. Escuela de Medicina José María Vargas. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.

*these two conditions, based in their simultaneous onset, the occurrence of relapses in both diseases, its condition of recurrent and chronic inflammation, and its response to corticosteroids.*

*Key words. Chronic idiopathic hyperthrophic pachymeningitis. Chronic idiopathic subglotic tracheal stenosis. Abducens nerve palsy. Compressive optic neuropathy.*

## INTRODUCCIÓN

La paquimeningitis hipertrófica idiopática crónica (PHIC) y la estenosis traqueal subglótica idiopática (ETSI) son raras entidades; más aún parece serlo la presencia de ambas condiciones ocurriendo en el mismo paciente. Constituyen procesos fibróticos inflamatorios que compromete la duramadre y la región subglótica de la tráquea y sus dos primeros anillos. Numerosas entidades patológicas producen engrosamiento de la paquimeninge, siendo ellas enfermedades infecciosas específicas como la tuberculosis y la sífilis, granulomatosas como la vasculitis de Wegener y sarcoidosis, y neoplásicas como las carcinomatosis meníngeas. Por tanto, se trata de un diagnóstico de exclusión (1,2). Comunicamos el caso de una paciente que en forma simultánea presentó ambas condiciones con buena respuesta a los corticosteroides.

### Paciente y su caso clínico

Femenino de 35 años quien desde el año 2000, a los 22, comenzó a notar que al realizar algún esfuerzo presentaba disnea, disfonía, tos y cansancio constante –no percibía sibilancias-. Se realizó un diagnóstico de asma bronquial y fue tratada con prednisona 50 mg diarios por un período no especificado presentando mejoría. Al suspenderla recurrieron los síntomas por lo que de nuevo se le instituyó el fármaco, asociándolo con corticosteroides inhalados. En forma mensual y recurrente se presentaban los mismos síntomas y repitiéndose el mismo tratamiento esteroideo vía oral, parenteral o inhalatorio. La persistencia de los síntomas le llevó a un otorrinolaringólogo quien diagnostica estenosis traqueal subglótica idiopática con reducción de la luz de un 95 %. En marzo de 2006 es referida al Servicio Otorrinolaringología del Hospital Vargas de Caracas donde le realizan dilatación quirúrgica de la estenosis presentando franca mejoría. Un año más tarde, en marzo de 2007, al levantarse presentó dolor ocular derecho opresivo, de moderada intensidad, sin

irradiación y sin acentuación con los movimientos oculares pero sí, con disminución progresiva de la visión, fotofobia y enrojecimiento conjuntival; a los 15 días mejoró con ibuprofeno. Al 5° día notó endodesviación del ojo derecho y se quejó de diplopía horizontal especialmente evidente a la dextroversión. Acudió a oftalmólogo en su localidad quien la evalúa y no encontrando una causa oftalmológica le refiere a neurólogo. Una resonancia magnética cerebral mostró un “engrosamiento meníngeo”. Un estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) fue informado como normal. Recibe gabapentina durante 5 meses con mejoría del dolor ocular. Los síntomas laríngeos recurrieron aunque con menor intensidad, por lo que es nuevamente admitida para realizar una segunda dilatación laríngea. Posteriormente la intervienen quirúrgicamente en dos ocasiones y permanece hospitalizada durante tres meses recibiendo corticosteroides vía endovenosa y oral mejorando la visión y desapareciendo la visión doble.

A fines del mismo año, se queja de parestesias en hemicara derecha y hormigueo en el cuero cabelludo y reaparece el dolor ocular con las mismas características, siendo esa vez tratada con ácido valproico por tres meses con lo que mejora completamente la sintomatología. Un segundo estudio del LCR es informado como normal. Luego de un período asintomático, entre 2008 y 2009 recurre el dolor ocular derecho en múltiples oportunidades, siendo de menor intensidad, aliviado con analgésicos y sin afectación de la agudeza visual. En octubre de 2009 necesita de otra dilatación laríngea que por severo cuadro inflamatorio conduce a una traqueostomía transitoria. En enero de 2010 reaparece el dolor ocular irradiado al maxilar superior y occipital derechos y cervical bilateral asociado a diplopía horizontal y visión borrosa. Es atendida en nuestra Unidad el 17 de mayo de 2010, pero 15 días antes, mientras dormía despierta repentinamente a la 1.00 AM presentando parestesias en hemicara y hemicuerpo derecho de 2 horas de duración, además taquicardia, frialdad de las 4 extremidades a predominio derecho y disnea, que cedieron espontáneamente. Recibe prednisona y mejora y se asocia 50 mg de azatioprina al tratamiento.

Los hallazgos del examen clínico mostraron un área visual sensorial aferente normal con agudeza visual bilateral lejana de 20/15 y cercana de J1+, visión cromática normal y ausencia de defecto pupilar aferente relativo; por su parte, en el área óculomotora eferente se apreció ortotropía en posición primaria de la mirada. Mínima limitación de la abducción derecha

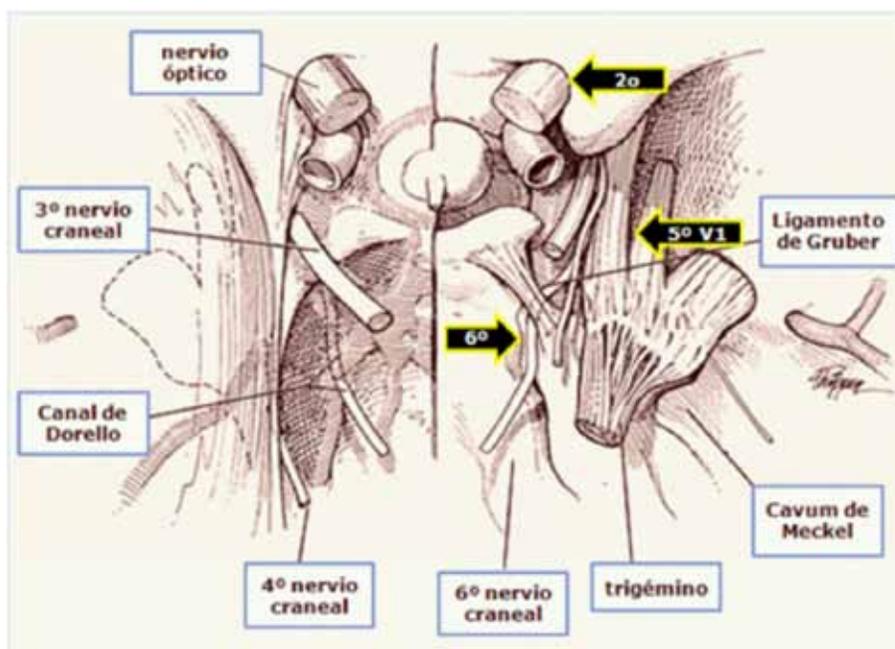


Figura 1. Base craneal. A la izquierda cubierta por la duramadre; a la derecha, removida la duramadre. En el centro la hipófisis. Se muestra a la derecha la afectación de tres nervios craneales en nuestra paciente, 2º, 6º en el canal de Dorello, y 5º (V1).

con diplopía horizontal binocular a la dextroversión tanto para lejos como para cerca. Sensibilidad corneana y resto de la evaluación de las 3 ramas trigeminales estaba conservada. Normal función del nervio facial.

Luego de 11 meses de tratamiento continuo con prednisona en esquema piramidal se ha mantenido libre de síntomas.

Estudios complementarios: evaluación inmunohematológica normal (AAN, anti-DNA, complemento y sus fracciones, factor reumatoide, c y p-ANCA, anticuerpos antifosfolipídicos). Velocidad de sedimentación globular 45 mm. Prueba de edrofonio para miastenia del 25.03.09, normal. Electroencefalograma del 13.03.09 con "trazado lento de grado ligero". Potenciales evocados visuales y del tallo cerebral del 13.06.09 con latencias normales. Estudio del LCR del 25.06.2007, negativo para reacción meníngea o células neoplásicas, VDRL, anticuerpos anti EBV-VCA (virus cápside) IgG e IgM, anticuerpos anti-CMV IgG e IgM, anti herpes virus 1 y 2 IgG e IgM, criptococo, cisticercos y cultivo de hongos. Segundo estudio de LCR del 25.06.07 normal con presión de apertura de 25 cm H<sub>2</sub>O y de cierre de 12. Tercer estudio de LCR del 29.10.08 normal con cultivo para hongos negativo. Resonancias magnéticas

cerebrales simples y potenciadas con Gadolinium® del 11.06.2007, 16.07.2007, del 12.06.2008 evidencian variable engrosamiento de las meninges del borde derecho del tentorio y meninges pericerebelosas.

Epicrisis: transitando la cuarta década de la vida, inició su enfermedad en marzo de 2007 con episodios de dolor ocular derecho y disminución de la agudeza visual por probable compromiso compresivo del nervio óptico, esodesviación ocular y diplopía horizontal derecha por paresia del sexto nervio craneal y, en ocasiones parestesias en el territorio de la rama oftálmica del trigémino V1. Todo en relación probable con síndrome de la fisura esfenoidal superior (Figura 1). El cuadro se repitió en múltiples oportunidades. Asimismo, episodios de disnea a los esfuerzos interpretados inicialmente como asma bronquial y posteriormente comprobada un proceso estenosante subglótico y mejorado con el empleo de corticoesteroides. Hallazgos del examen neurooftalmológico consistieron solo en diplopía horizontal a la dextroversión. En diversas resonancias magnéticas cerebrales simples realizadas en 2006, 2007 y 2008 se evidenció notable engrosamiento de las meninges del borde derecho del tentorio y pericerebelosa, y en la tráquea, proceso estenosante subglótico recurrente.

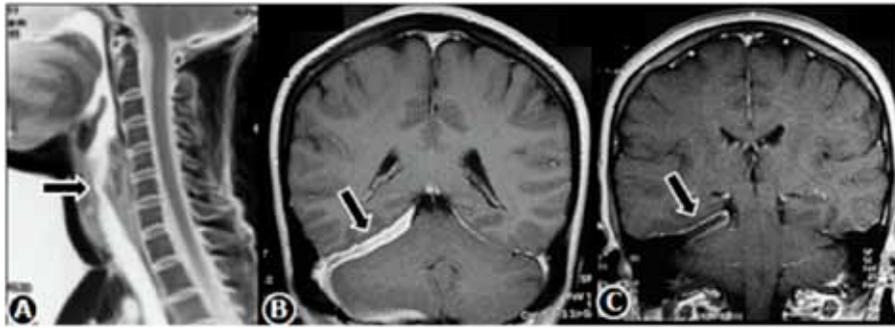


Figura 2. Resonancias magnéticas: (A). Estenosis traqueal subglótica. Proyección sagital; (B). Cerebral en proyección coronal y potenciada con Gadolinium®: paquimeninge tentorial y pericerebelosa engrosada; (C). Disminución del grosor por efecto corticosteroide oral.

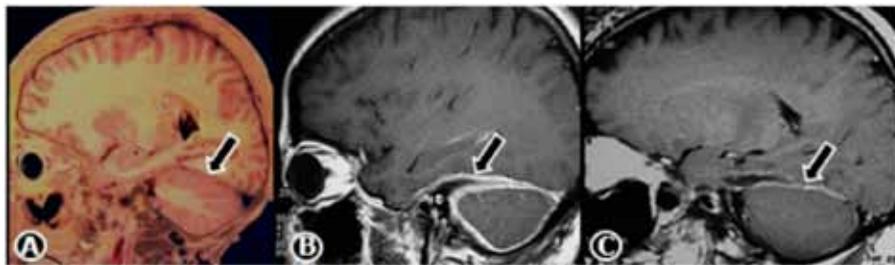


Figura 3. Secciones cerebrales parasagitales para mostrar la duramadre. (A). Anatómica; (B). Resonancia magnética contrastada: Paquimeningitis tentorial y pericerebelosa; y (C). Reducción del grosor posterior a tratamiento con corticosteroides.

El cuadro fue interpretado como estenosis traqueal subglótica y paquimeningitis hipertrófica crónica idiopáticas.

### DISCUSIÓN

La paquimeningitis hipertrófica idiopática crónica (PHIC) es un raro proceso inflamatorio y fibrótico de origen desconocido que afecta la paquimeninge o duramadre. Fue descrita por primera vez en las meninges espinales por Charcot y Joffroy en 1869 (3); los informes iniciales insistieron en la etiología luética o tuberculosa. Posteriormente en 1949, Naffziger y Stern (4) describió el primer caso idiopático.

Su expresión clínica está dominada por la cefalea, ataxia y las parálisis de nervios craneales de evolución crónica y recurrente. Aunque todos los nervios craneales pueden comprometerse, existen dos patrones de compromiso relacionados con las principales áreas donde asienta: por una parte, la fisura esfenoidal

superior y el seno cavernoso (nervios craneales III, IV, V y VI); y por la otra, la región adyacente a la pirámide petrosa y tienda del cerebelo (nervios craneales V, VII, VIII, IX y X y senos venosos). Menos frecuente es la disfunción del sistema nervioso central manifestada por convulsiones, temblor, psicosis, alteración de la conciencia, ceguera cortical o déficit motor. La afectación del eje hipotálamo-hipofisario se expresa con diabetes insípida o hipopituitarismo.

Algunos pacientes muestran elevación de los reactantes de la fase aguda de la inflamación: velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva (PCR). Los hallazgos del LCR suelen ser negativos o evidenciar discretos cambios inflamatorios. En la serie de Kupersmith y col., se halló una VSG elevada en 41 % de los pacientes; la química del LCR fue variable y no diagnóstica, pero la proteinorraquia estuvo elevada en 50 %. En su trabajo recomienda biopsia de la duramadre cuando a despecho del tratamiento, el paciente se deteriore clínicamente o la neuroimagen empeore (5). La neuroimagen

es invaluable en el diagnóstico de esta entidad. La tomografía computarizada revela lesiones durales hiperdensas con un patrón de potenciación homogéneo con el medio de contraste yodado. Sin embargo, la resonancia magnética es el método de elección para identificar las lesiones y para excluir tumores u otro tipo de patología. Las paquimeninges hipertróficas se muestran iso o hipointensas con relación al parénquima cerebral en la imagen en T1 y muy hipointensas en T2. Luego de la administración del gadolinio, la duramadre se potencia intensamente con un patrón lineal, nodular o mixto. Las regiones posteriores de la dura son las más afectadas, destacándose la mitad posterior de la hoz del cerebro, la duramadre pericerebelosa y la tienda del cerebelo.

Desde el punto de vista histopatológico la duramadre aparece engrosada, compuesta por tejido fibroso denso especialmente en su superficie, mostrando infiltración celular inflamatoria constituida especialmente por linfocitos y, en menor cantidad, macrófagos y células plasmáticas. En la forma idiopática suelen encontrarse células gigantes, necrosis caseosa o granuloma epitelioides. Los estudios inmunohistoquímicos identifican a linfocitos como B o T y no son monoclonales.

El tratamiento adecuado es aún materia de debate. Es la regla que todos los pacientes inicialmente respondan favorablemente a los corticosteroides en dosis elevadas administradas en formas de pulsos de metilprednisolona, obteniendo algunas remisiones duraderas; otros requieren tratamientos prolongados con prednisona oral a la dosis de 1 mg/kg al día, pero cerca de la mitad experimentan recaídas. Con la disminución del proceso inflamatorio como consecuencia del tratamiento, la potenciación anormal de la paquimeninges dural disminuye o desaparece (Figuras 2 y 3). En aquellos pacientes resistentes a los corticosteroides se ha sugerido el empleo de azatioprina, ciclofosfamida y aun, pulsos orales semanales con 12,5 mg de metotrexato oral (6).

Hasta el presente la patogénesis de la PHIC permanece elusiva. Se ha descrito su cercana relación con enfermedades autoinmunes como la vasculitis asociada a ANCA (granulomatosis de Wegener), la artritis reumatoide y otras enfermedades adquiridas del tejido conectivo (7). En 2001 Takuma y col., (8) describieron la presencia de anticuerpos p-ANCA en algunos casos de PHI.

En conclusión, dado que la paquimeningitis hipertrófica idiopática es una entidad rara, sus manifestaciones clínicas y su comportamiento en

las imágenes son muy característicos. La cefalea, la neuropatía craneal múltiple y la potenciación de la duramadre en la resonancia magnética contrastada de cerebro, llevan fácilmente al diagnóstico. La biopsia de la duramadre es necesaria para su confirmación y para la exclusión de otras causas de engrosamiento dural. Los esteroides a altas dosis son el tratamiento de elección y cuando la respuesta es pobre se pueden adicionar otros inmunosupresores como la ciclofosfamida, la azatioprina o el metotrexato. Sin embargo, la patogénesis de este trastorno sigue siendo oscura y la respuesta final al tratamiento, impredecible.

Por su parte, la ETSI es una seria y a veces peligrosa condición. En general tiene un inicio insidioso, manifestándose con disnea, que dependiendo de su severidad, será al esfuerzo o de reposo, estridor laríngeo, tos metálica, ronquera, bronquitis, neumonitis recurrentes y cianosis (9). Es el resultado de la fibrótica de la vía respiratoria subglótica que es su área más estrecha, pues es un anillo no expansible y no plegable. Puede ser congénita o adquirida; la primera es usualmente asintomática, sobreviene y se diagnostica luego de una intubación traqueal difícil; la segunda suele ser, en un 90% de las veces, consecutiva a trauma por intubación endotraqueal; otras causas incluyen trauma externo, reflujo faringolaríngeo, traqueostomía, necrosis por radiación, infecciones crónicas como sífilis, tuberculosis, fiebre tifoidea y difteria, y otras condiciones crónicas como granulomatosis de Wegener, policondritis recidivante, sarcoidosis, esclerodermia, lupus sistémico y tumores como los condromas (10-13). El establecimiento del diagnóstico se inicia si se tiene un elevado indicio de sospecha para la condición, especialmente en casos considerados como asma bronquial refractaria. En pacientes con síntomas crónicos es de importancia practicar una espirometría y flujo respiratorio, pues ni la tomografía computarizada ni la resonancia magnética informada como normal elimina la condición del diagnóstico diferencial. Dada la arquitectura circular de la subglotis sobre la cual el epitelio respiratorio es capaz de regenerar, puede recurrirse a tratamientos como resección quirúrgica laringotraqueal, o diversas técnicas por vía endoscópica como dilatación, inyección intralesional de corticosteroides, colocación de stent o escisión con láser de CO<sub>2</sub> (13-17). Desde el punto de vista histológico se encuentra inflamación y fibrosis confinado a la lámina propia sin comprometer el cartílago o el tejido conectivo peritraqueal (18).



Colofón

Varios hechos en la historia clínica de nuestra paciente nos conducen a pensar que más que una coincidencia, las dos entidades nosológicas presentadas por ella, podrían constituir una asociación; 1) El inicio en un corto lapso de dos condiciones inflamatorias crónicas de evolución recurrente expresadas a dos niveles, meníngeo y traqueal. 2) Transcurridos once años, una evolución clínica sin evidencia de una causa tumoral, bacteriana o inmunológica. 3) La respuesta favorable de ambas condiciones al tratamiento corticosteroideo. 4) Aunque la paciente no aceptó la realización de una biopsia para comprobación del diagnóstico y descarte de otras causas, la histopatología que domina ambas afecciones es la propia de un proceso inflamatorio crónico y recurrente que conduce a la fibrosis.

**REFERENCIAS**

1. Goyal M, Malik A, Mishra NK, Gaikwad SB. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis: Spectrum of the disease. *Neuroradiology*. 1997;39:619-623.
2. Mamelak AN, Kelly WM, Davis RL, Rosenblum ML. Idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis. Report of three cases. *J Neurosurg*. 1993;79:270-276.
3. Charcot JM, Joffroy A. Deux cas d'athrophie musculaire progressive avec lésions de la substance grise et des faisceaux antérieurs latéraux de la melle épinière. *Arch Physiol Norm Pathol*. 1869;2:354-367, 629-649, 744-769.
4. Naffziger HC, Stern WE. Chronic pachymeningitis: Report of a case and review of the literature. *Arch Neurol Psychiatry*. 1949;62:383-411
5. Riku S, Kato S. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. *Neuropathology*. 2003;23:335-344.
6. Bosman T, Simonin C, Launay D, Caron S, Destée A, Defebvre L. Idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis treated by oral methotrexate: A case report and review of literature. *Rheumatol Int*. 2007;20:713-788.
7. Kupersmith MJ, Martin V, Heller G, Shah A, Mitnick HJ. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. *Neurology*. 2004;62:686-694.
8. Takuma H, Shimada H, Inoue Y, Ishimura E, Himuro K, Miki T, et al. Hypertrophic pachymeningitis with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (p-ANCA), and diabetes insipidus. *Acta Neurol Scand*. 2001;104:397-401.
9. Al-Otair H, BaHammam A. Unusual cause of respiratory distress misdiagnosed as refractory asthma. *Ann Thorac Med*. 2006;1:28-30.
10. Ziereke, Malya G, Kawazynaki M. Stenosis of the larynx and trachea, diagnostic and treatment. *Otolaryngol Pol*. 2001;55:512-520.
11. Penta J, Cicara. Laryngotracheal reconstruction in subglottic stenosis, an ancient problem still present. *Otolaryngeal Head Neck Surg*. 2001;126:397-400.
12. Teitel AD, MacKenzie CR, Stern R, Paget SA. Laryngeal involvement in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthrit Rheumat*. 1992;22:203-214.
13. Dedo HH, Caltan MD. Idiopathic progressive subglottic stenosis, findings and treatment in 52 patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001;110:305-311.
14. Conley JJ. Reconstruction of the subglottic air passage. *Ann Otol Rhinol Laryngeal*. 1953;62:477-485.
15. Cobb WB, Sudderth JF. Intralesional steroids in laryngeal stenosis, A preliminary report. *Arch Otolaryngol*. 1972;96:52-56.
16. Curruth JA, Morgan NJ, Nielson MS, Phillips JJ. Treatment of Laryngeal stenosis using the CO2 laser. *Clin Otolaryngol*. 1986;11:145-147.
17. Mc Caffrey TV. Management of subglottic stenosis in the adult. *Ann Otol Rhino Laryngol*. 1991;100:90-99
18. Beddow E, Rice AJ, Sheppard MN, Goldstraw P. Idiopathic tracheal and bronchial stenosis in two pediatric patients. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:1829-1832.