

NEUROSARCOIDOSIS (NS)

NUEVOS CONCEPTOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS

Joan Mañá
Servei de Medicina Interna
Hospital Universitari de Bellvitge
Universitat de Barcelona



Conflicto de intereses: ninguno

OBJETIVOS

- Revisar las manifestaciones clínicas y de imagen
- Revisar los criterios diagnósticos actuales
- Revisar el estado actual del tratamiento
- Presentación de una casuística de 3 centros: prevalencia, manifestaciones clínicas, imagen y tratamiento

INTRODUCCIÓN

- Frecuencia 5-10% de los pacientes con sarcoidosis
- Predilección por las meninges de la base del cráneo
- Manifestación inicial de la enfermedad asociada a otras afectaciones sistémicas de sarcoidosis (sintomáticas o descubiertas en las exploraciones complementarias)
- Dificultad diagnóstica en caso de presentación neurológica aislada
- RM (craneal, medular)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Mono / multineuritis craneal (parálisis facial periférica – bilateral, neuritis óptica)
- Meningitis aséptica. LCR: linfocitosis 77%, hiperproteíorraquia 69%, hipoglicorraquia 33%, bandas oligoclonales LCR 31% (suero y LCR 23%), ↑ECA LCR 17%
- Hidrocefalia con hipertensión intracraneal
- Convulsiones, focalidad neurológica, cefalea (lesiones ocupantes de espacio únicas o múltiples)
- Encefalopatía
- Accidente vascular cerebral (inflamación granulomatosa perivascular)

Stern, Semin Respir Crit Care Med 2010
Judson, Presse Med 2012



MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Manifestaciones psiquiátricas, trastornos de memoria
- Afectación hipotálamo-hipofisaria:
 - diabetes insípida
 - panhipopituitarismo
 - polidipsia primaria, aumento apetito
 - hipersomnias
 - trastorno libido
 - hiperprolactinemia (amenorrea, galactorrea)
 - trastorno temperatura corporal
- Afectación medular (mielopatía, radiculopatía)
- Neuropatía periférica sensitivo-motora
- Miopatía (nodular / difusa / asintomática)
- Neuropatía de fibra pequeña

*Stern, Semin Respir Crit Care Med 2010
Judson, Presse Med 2012*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Neuropatía de fibra pequeña (NFP)

■ Síntomas sensitivos:

- olor
- parestesias
- intolerancia al tacto de las sábanas
- síndrome de las piernas inquietas

■ Síntomas de disfunción autonómica:

- hipo o hiperhidrosis
- diarrea o estreñimiento
- incontinencia o retención urinaria
- gastroparesia
- síndrome seco
- visión borrosa
- flush facial
- ortostatismo
- disfunción sexual

Hoitsma, Lancet 2002

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Diagnóstico de la neuropatía de fibra pequeña (NFP)

- Historia clínica / examen físico
- EMG y potenciales evocados convencionales
- Test sensitivos cuantitativos: Termotest
- Potenciales evocados dolorosos
- Respuesta sudomotora por estímulos láser y térmicos
- Estudio del sistema nervioso autonómico
- Biopsia de piel (reducción de la densidad fibras nerviosas intraepidérmicas)
- Densidad de las fibras nerviosas corneales
- Test de screening (*Small Fiber Neuropathy Screening List*)
www.ildcare.nl/index.php?id=100

Importancia del diagnóstico de NFP: tratamiento con IGIV

Hoitsma, Respir Med 2011

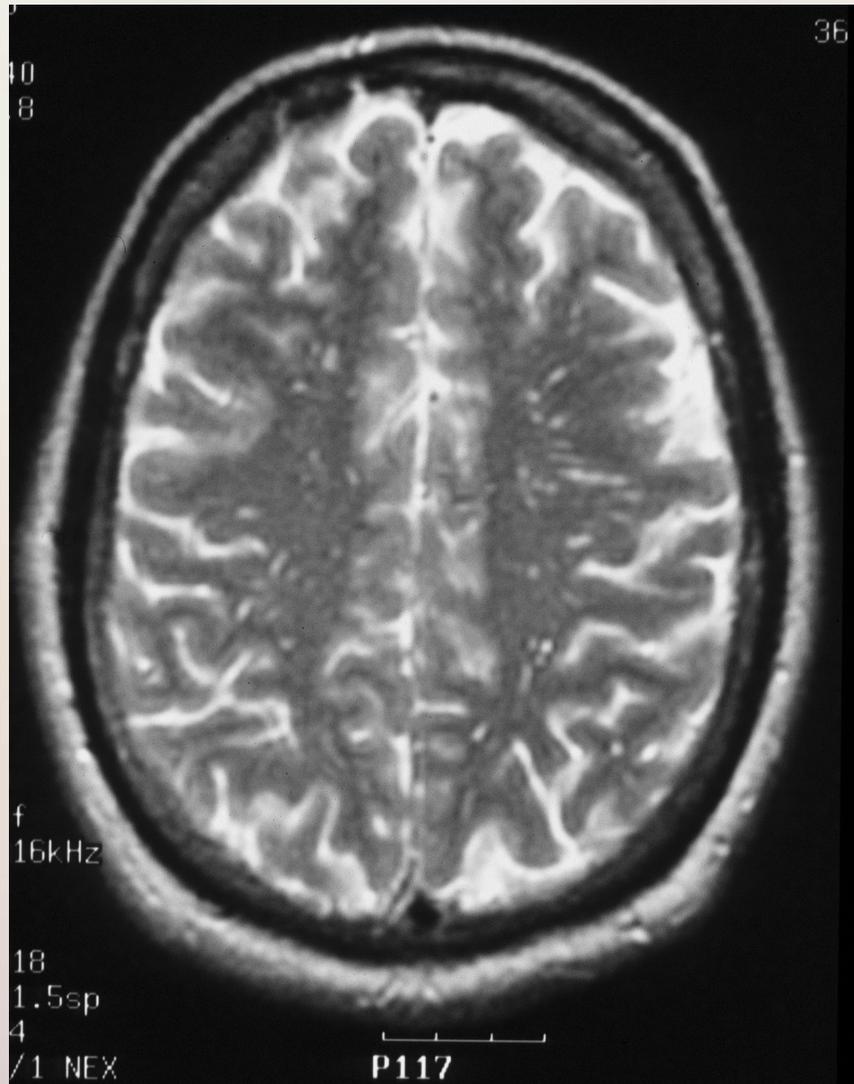
Parambil, Respir Med 2011

Brines, WASOG North American Conference, Cleveland 2012

RESONANCIA MAGNÉTICA

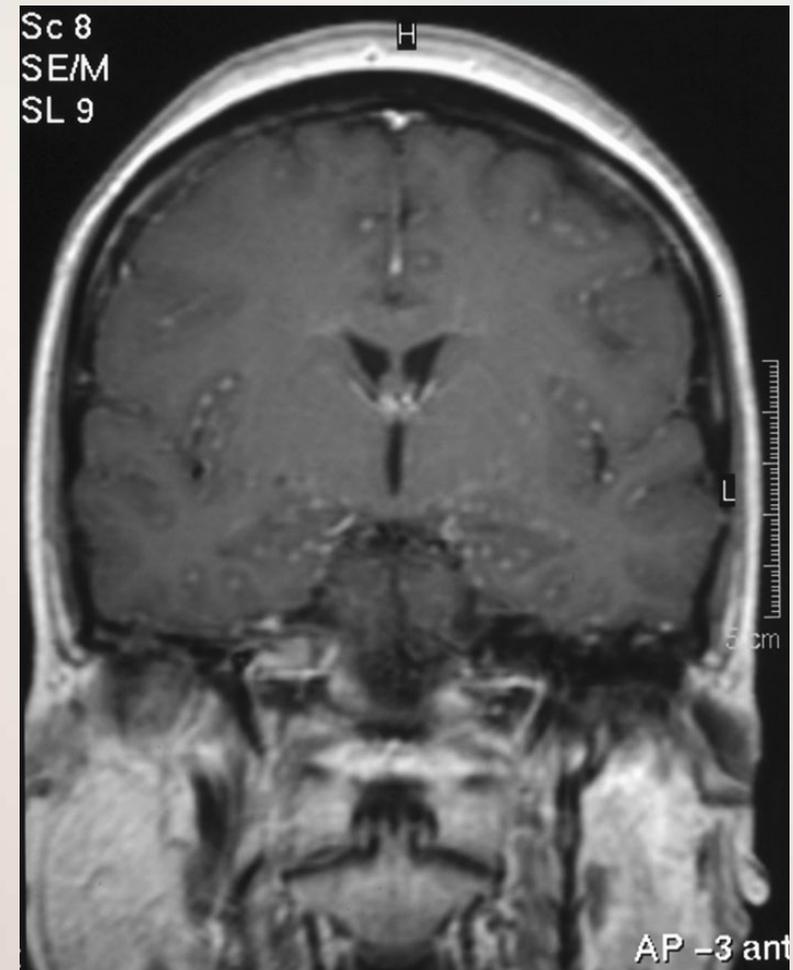
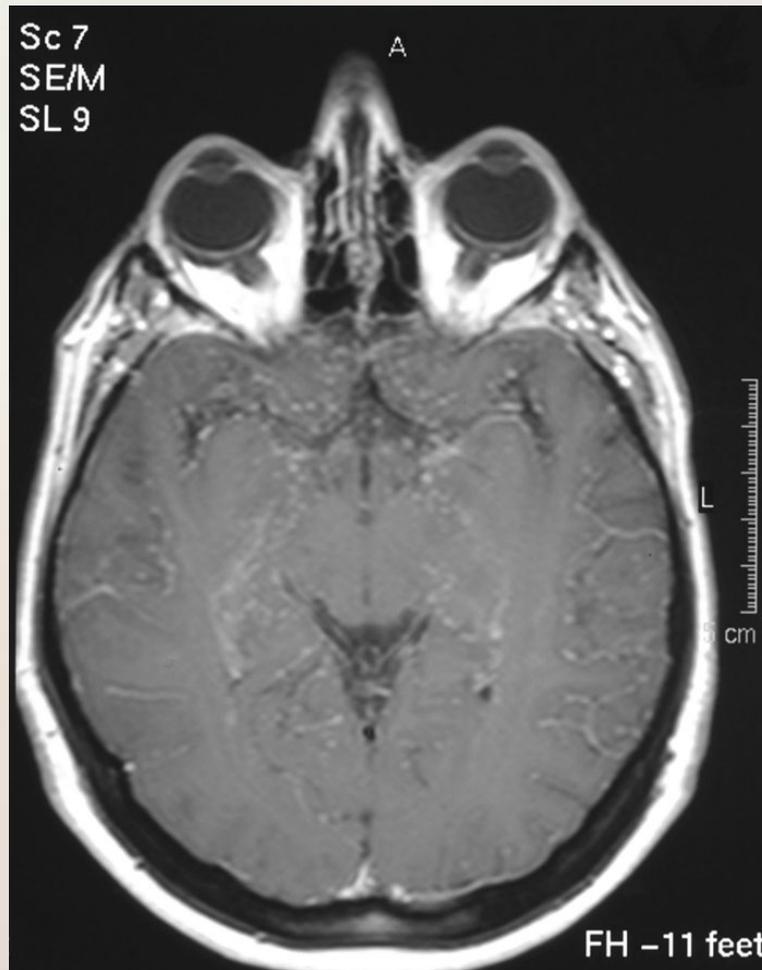
- Lesiones hiperintensas en sustancia blanca periventricular y subcorticales (T2), en general no hipercaptantes de gadolinio
- Captación leptomenígea de gadolinio (difusa o focal), predominio basal
- Engrosamiento e hipercaptación de gadolinio de pares craneales
- Lesiones ocupantes de espacio hipercaptantes de gadolinio (próximas a leptomeninges)
- Nódulos parenquimatosos únicos o múltiples
- Afectación hipotálamo – hipofisaria - quiasma óptico
- Hidrocefalia

RESONANCIA MAGNÉTICA



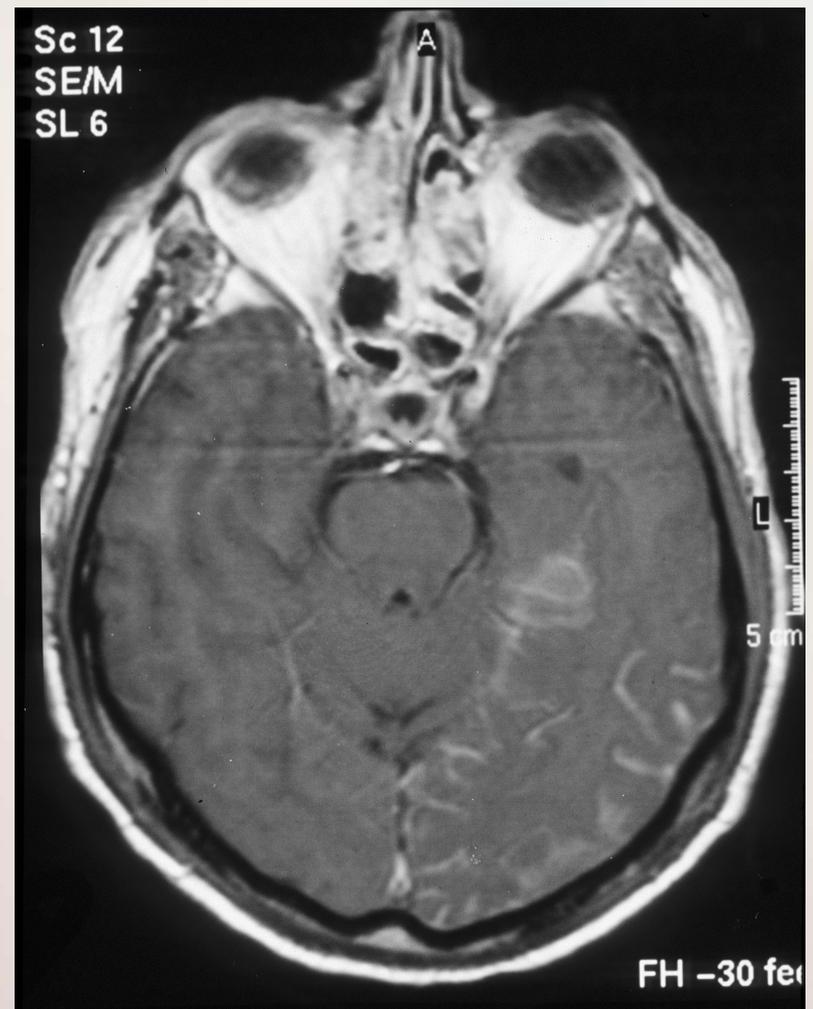
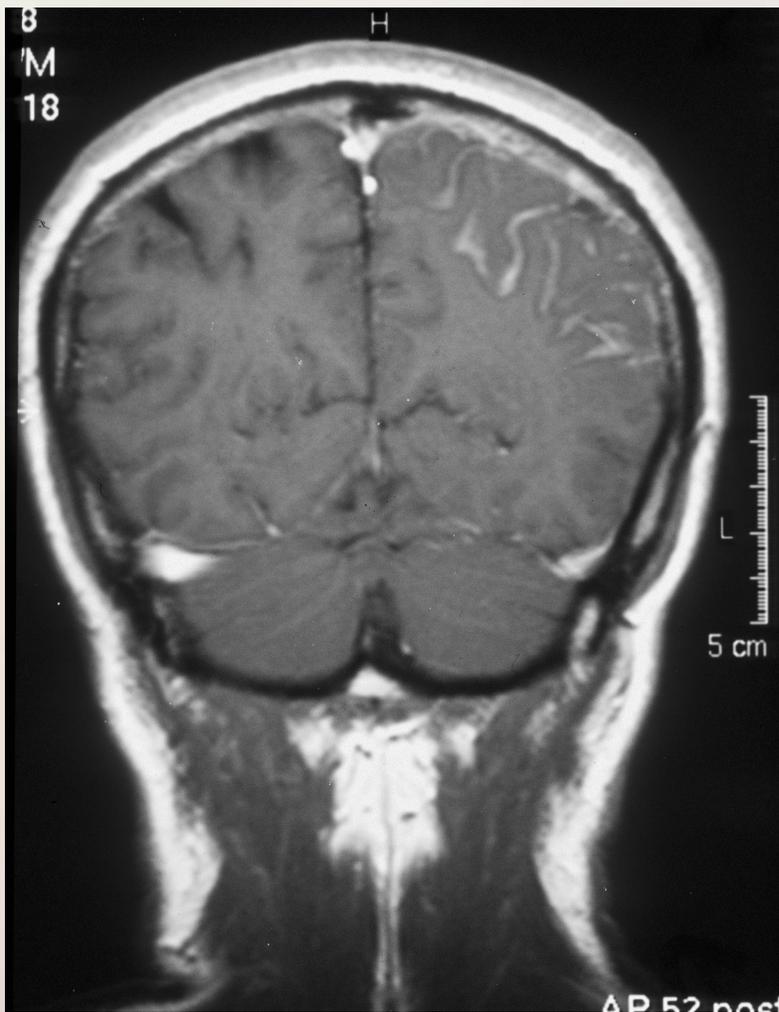
Lesiones hiperintensas no
hipercaptantes periventriculares y
subcorticales

RESONANCIA MAGNÉTICA



Captación meníngica difusa de gadolinio

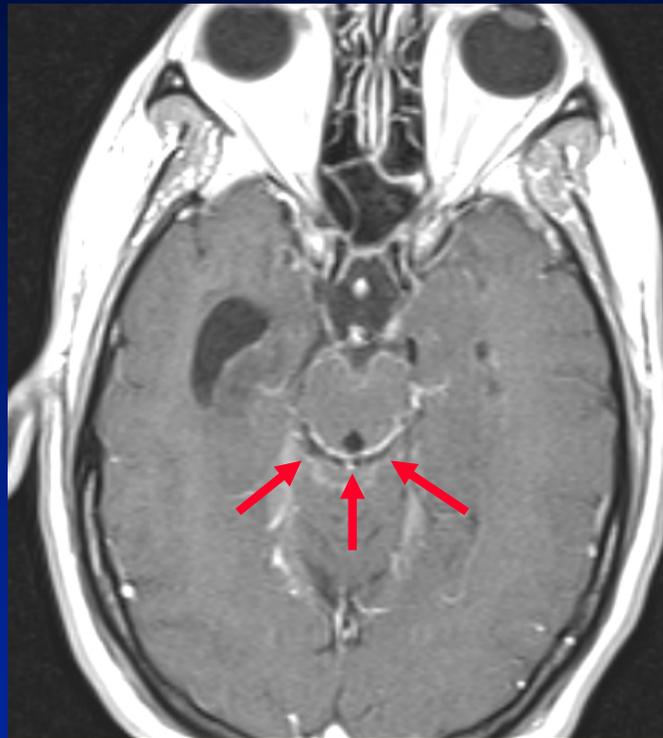
RESONANCIA MAGNÉTICA



Captación meníngea focal de gadolinio

RESONANCIA MAGNÉTICA

Neurosarcoidosis: basilar meningitis



Presented by M. Judson, WASOG 2005

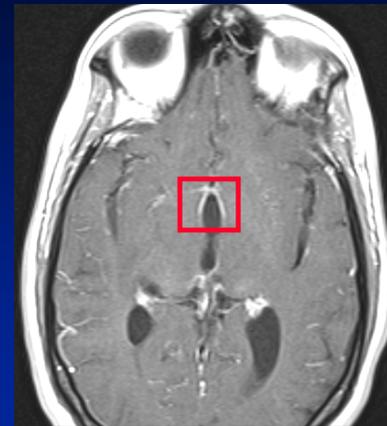
RESONANCIA MAGNÉTICA

Neurosarcoidosis: abnormal enhancement, 4th ventricle



Presented by M. Judson, W

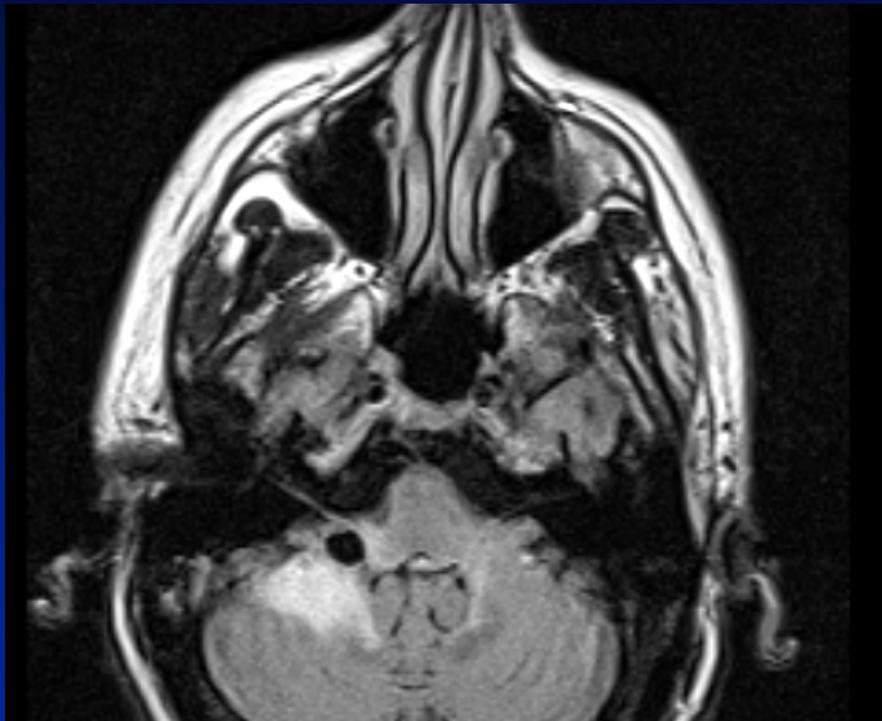
Neurosarcoidosis: abnormal enhancement, 3rd ventricle



Presented by M. Judson, W ASOG 2005

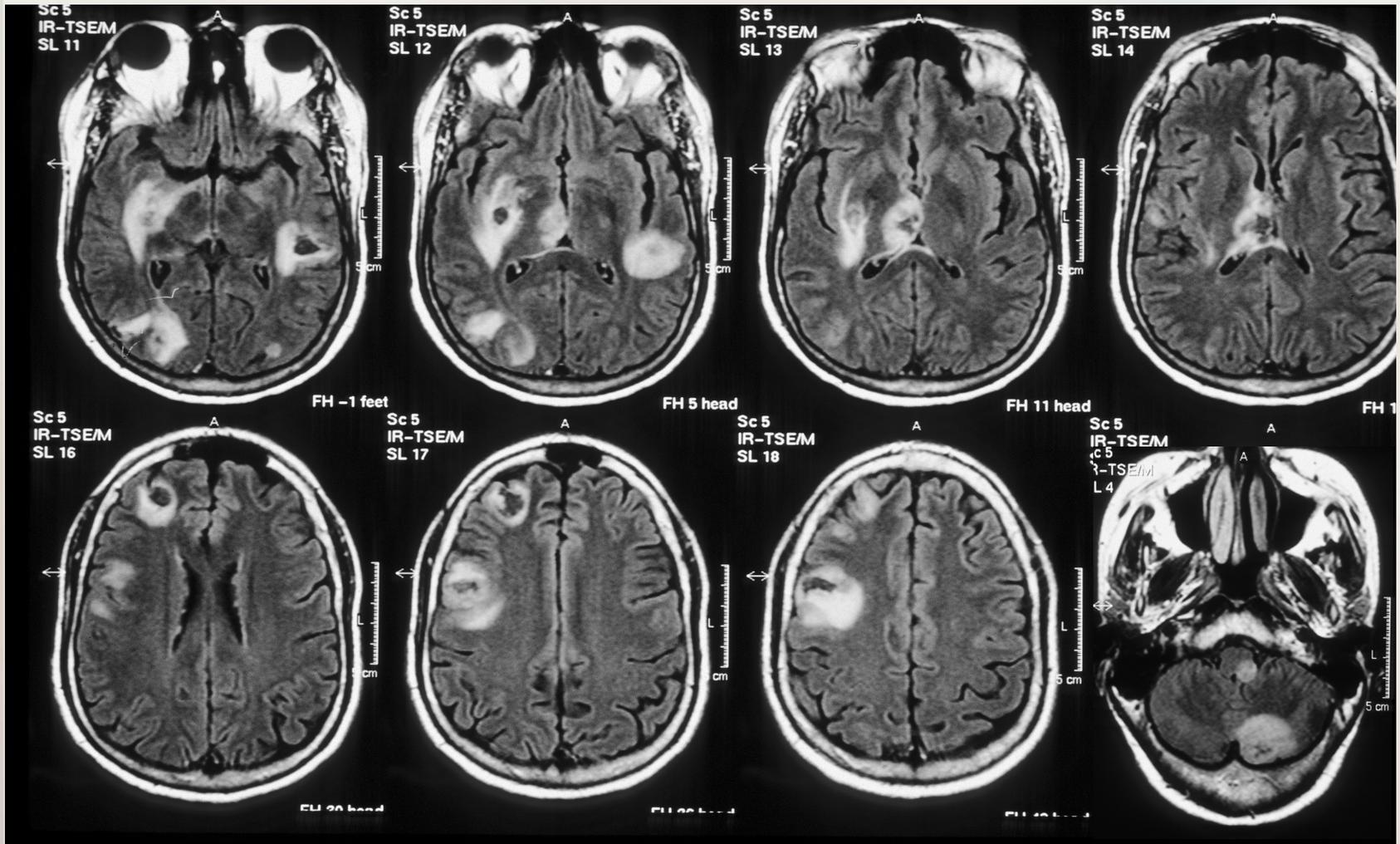
RESONANCIA MAGNÉTICA

Neurosarcoidosis: Cerebellar lesion



Presented by M. Judson, WASOG 2005

RESONANCIA MAGNÉTICA



Múltiples lesiones ocupantes de espacio

RESONANCIA MAGNÉTICA



Afectación medular

Stern, Semin Respir Crit Care Med 2010

EXPLORACIONES NEUROMUSCULARES

- EMG
- RM muscular
- Biopsia de nervio periférico
- Biopsia muscular

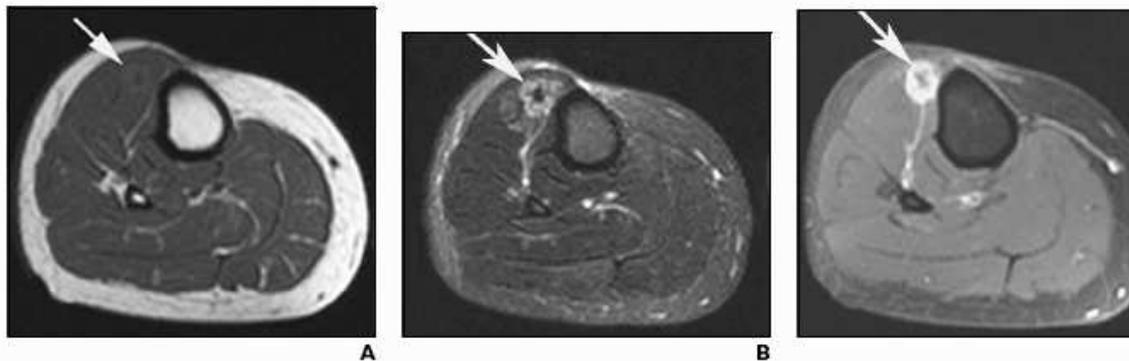
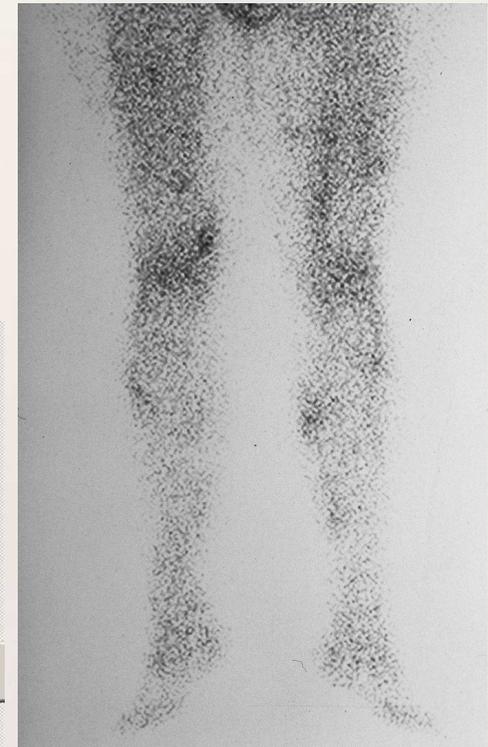


Fig. 6—51-year-old woman with painful palpable calf nodules.
A, T1-weighted axial image of right calf (TR/TE 550/9) shows donut-shaped lesion, nearly isointense with muscle, with low signal intensity centrally (white arrow).
B, T2-weighted axial image (4,550/54), same level. Lesion showed mild increase in signal intensity compared with surrounding muscle, with low signal intensity centrally not as bright as fluid (white arrow).
C, T1-weighted axial image (616/9) with fat saturation after IV administration of gadopentetate dimeglumine. Periphery of lesion enhances (white arrow), but central "donut star" does not.



(galio)

Miopatía nodular

DIAGNÓSTICO (NS)

adaptado de Zajicek, QJM 1999

Posible

Presentación clínica y evaluación diagnóstica (LCR y/o RM) compatibles con NS
Exclusión de otros diagnósticos alternativos
No hay confirmación histológica de sarcoidosis sistémica

Probable

Presentación clínica y evaluación diagnóstica (LCR y/o RM) compatibles con NS
Exclusión de otros diagnósticos alternativos
Evidencia de sarcoidosis sistémica:

2 biopsias positivas (no en sistema nervioso)

o

1 biopsia positiva y 2 indicadores indirectos: tórax (Rx y/o TC), nuclear (galio o PET/TC), ↑ECA

o

S. Löfgren (sin histología) + parálisis facial periférica

Hoitsma, Lancet Neurol 2004

Stern, WASOG North American Conference, Cleveland 2012

DIAGNÓSTICO (NS)

adaptado de Zajicek, QJM 1999

Definitivo

Presentación clínica y evaluación diagnóstica (LCR, RM) compatibles con NS

Exclusión de otros diagnósticos alternativos

Confirmación histológica a nivel de sistema nervioso (central o periférico)

o

Criterios de “probable” NS y el paciente presenta una buena respuesta a inmunoterapia durante un periodo de observación de 6 meses

Hoitsma, Lancet Neurol 2004

Stern, WASOG North American Conference, Cleveland 2012

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL (NS)

Table 1 Differential Diagnosis of Neurosarcoidosis

Inflammatory/Idiopathic/Rheumatologic	Infectious	Neoplastic
Multiple sclerosis	Fungal meningitis	CNS lymphoma
Neuromyelitis optica	Histoplasmosis	Leptomeningeal metastasis
Lymphocytic hypophysitis	Tuberculous meningitis	Germ-cell tumors
Idiopathic pachymeningitis	Tuberculoma	Craniopharyngioma
Rasai-Dorfman disease	Toxoplasmosis	Primary CNS neoplasia
Wegener granulomatosis	Neurobrucellosis	Glioma
Sjögren related vasculitis	CNS Whipple disease	Meningiomas
CNS lupus	Neurosyphilis	
Primary CNS angitis	Neuroborreliosis	
Vogt-Koyanagi-Harada disease	HIV infection	
	HIV infection	
	CMV ventriculitis	
	CMV polyradiculopathy	
	PML	
	Cryptococcal meningitis	

CMV, cytomegalovirus; CNS, central nervous system; HIV, human immunodeficiency virus; PML, progressive multifocal leukoencephalopathy.

Stern, Semin Respir Crit Care Med 2010

TRATAMIENTO (NS)

- **Prednisona** 1 mg/kg/día, v.o., pauta decreciente en 2 años (parálisis facial periférica: tanda corta)
- **Bolus metilprednisolona** 500-1000 mg IV/día/3 días; 500-1000 mg / semanal / 8 semanas
- **Metotrexato** 10-25 mg, v.o., semanal
- **Bolus ciclofosfamida** 500 mg IV / 4 semanas
- **Infliximab** 5 mg/kg IV semanal (semanas 1, 2 y cada 4-8 semanas)
- Hidroxicloroquina 200-400 mg/día
- Azatioprina 50 mg/8h, v.o.
- Shunt ventricular (hidrocefalia)
- NFP: IGIV 2 gr/kg, mantenimiento 1 gr/kg/2-4 semanas

*Stern, Semin Respir Crit Care Med 2010
Parambil, Respir Med 2011
Judson, Presse Med 2012*

TRATAMIENTO (NS)

Terushkin et al

The Neurologist • Volume 16, Number 1, January 2010

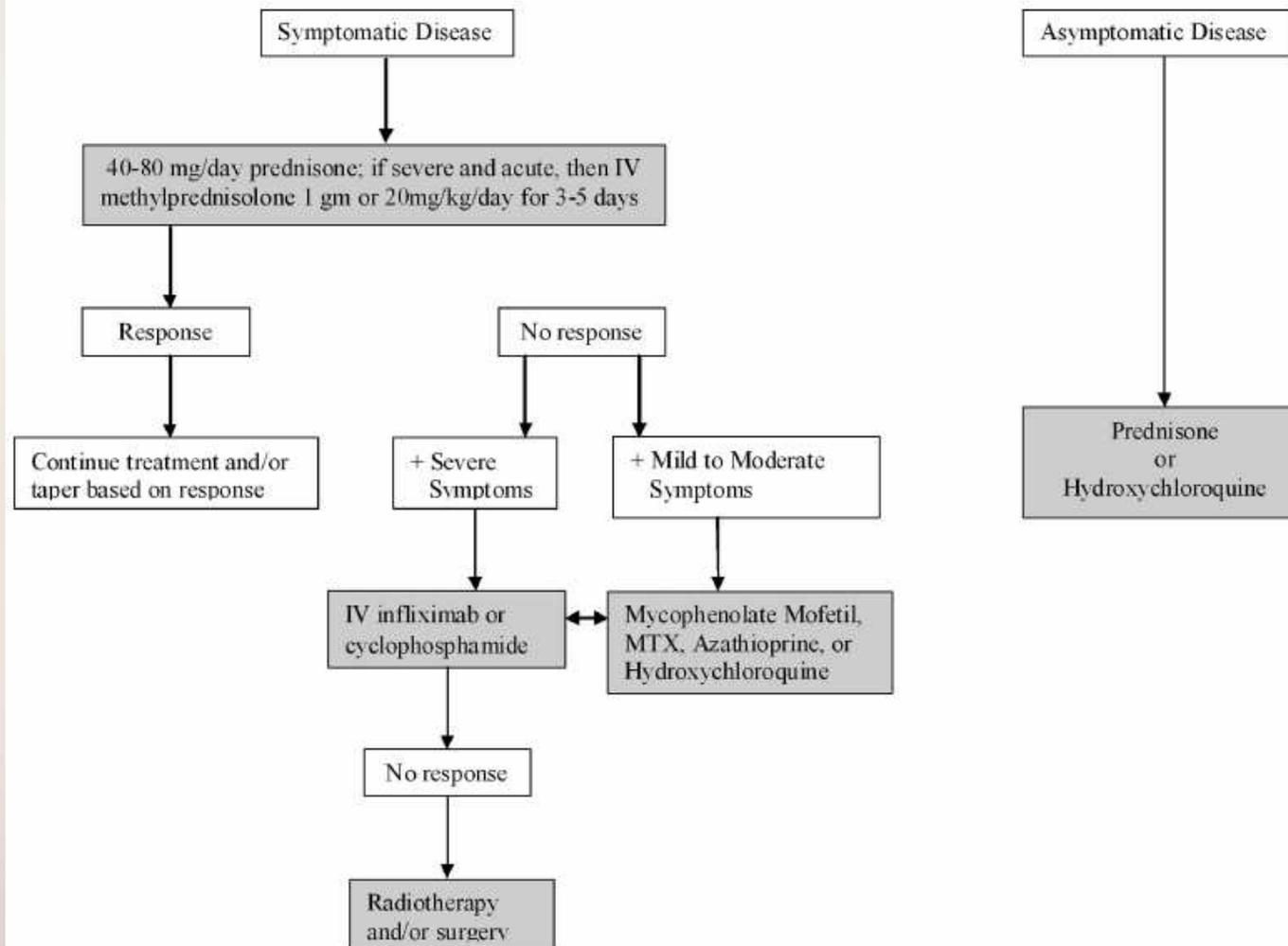
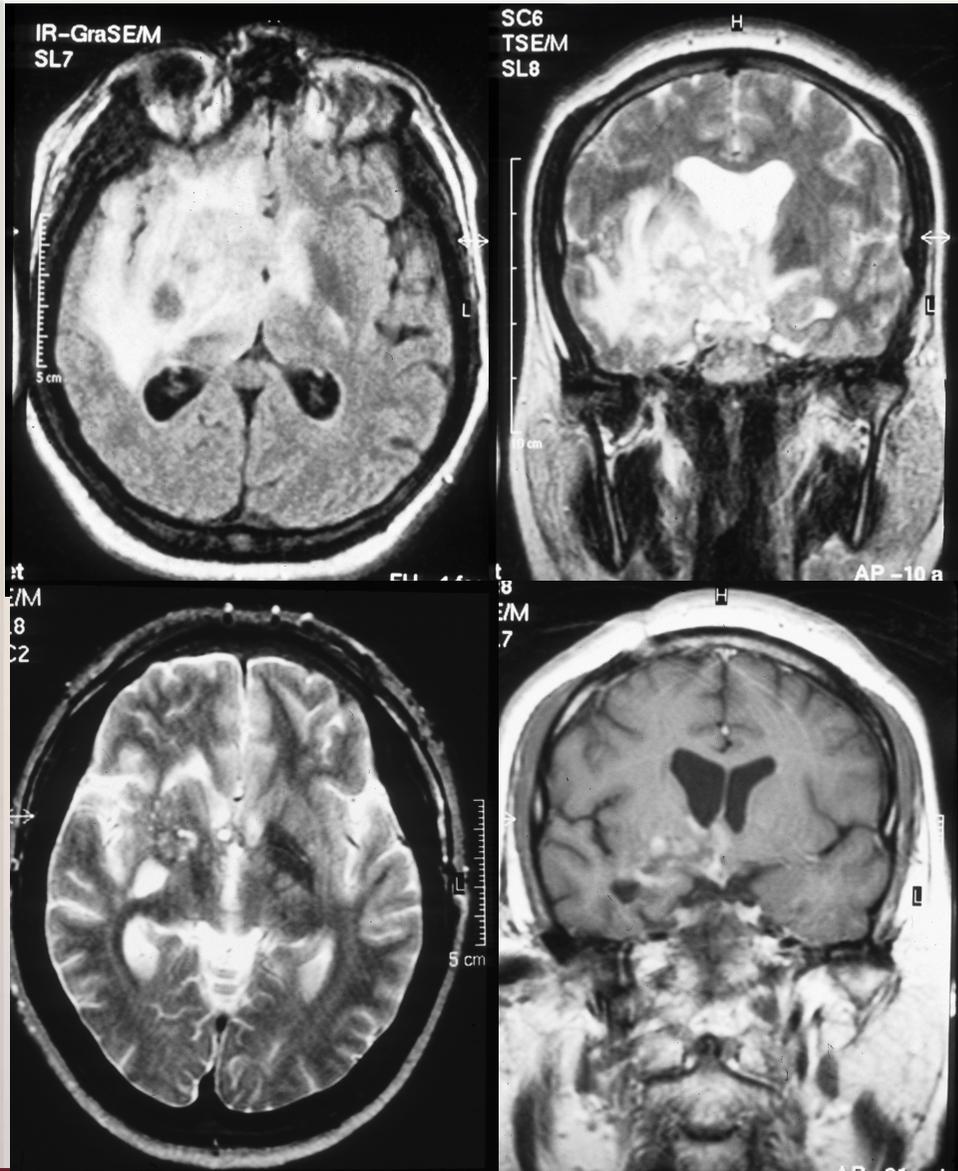


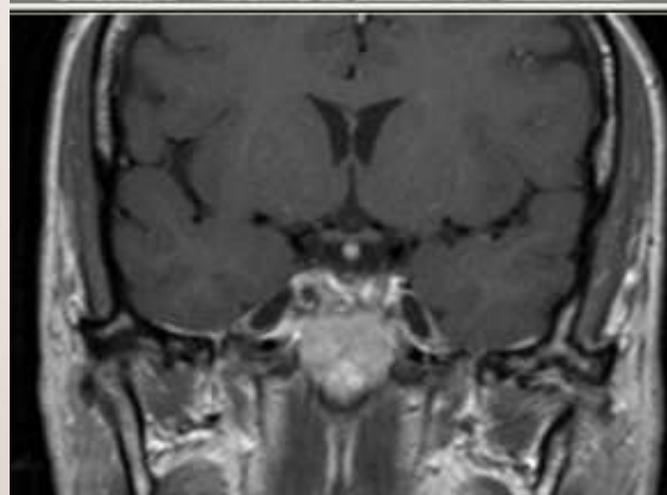
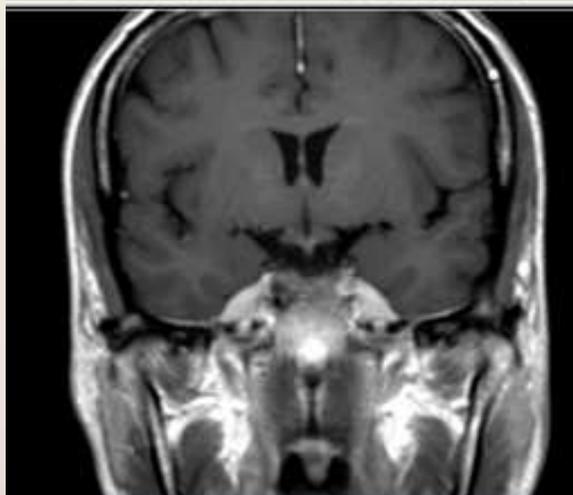
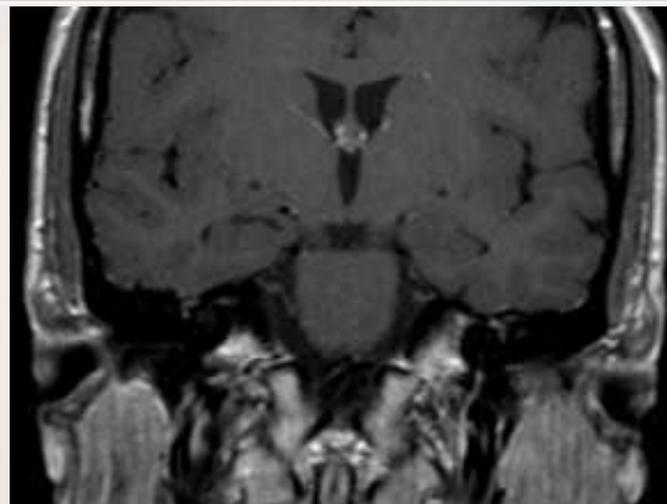
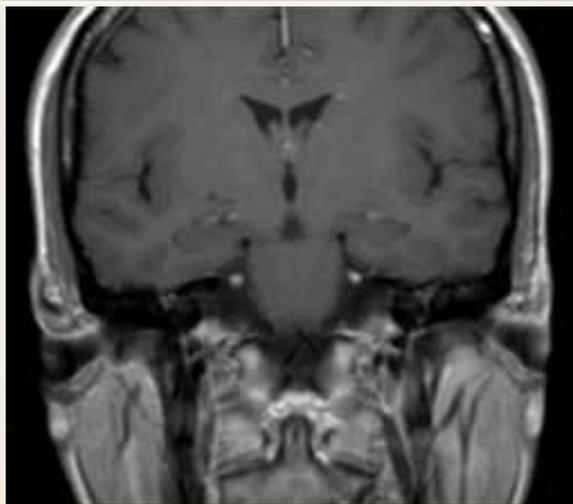
FIGURE 11. Therapeutic algorithm.

RESONANCIA MAGNÉTICA



Afectación hipotálamo-hipofisaria. Pre y postratamiento (bolus I.V. de metil-prednisolona)

RESONANCIA MAGNÉTICA



Captación de gadolinio en cavum de Meckel y N. trigémino bilateral, pre y postratamiento con bolus I.V. de metil-prednisolona y prednisona oral

RESONANCIA MAGNÉTICA

Case MH



Before cyclophosphamide

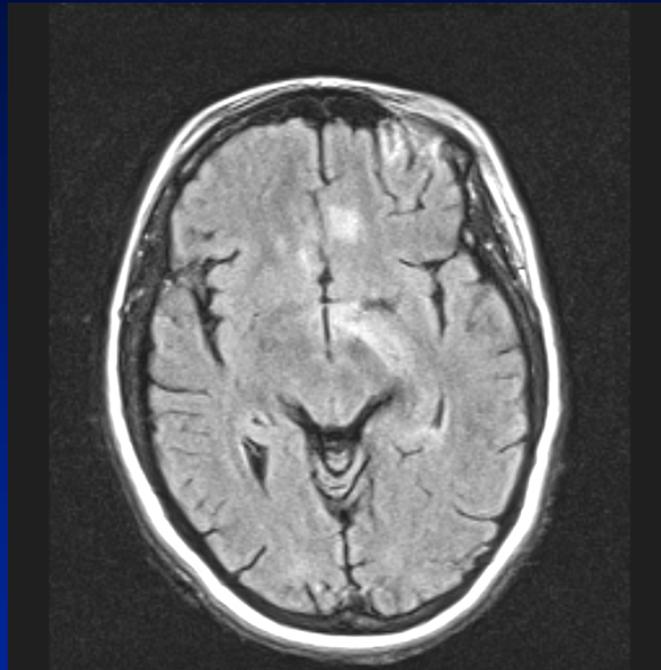


After cyclophosphamide

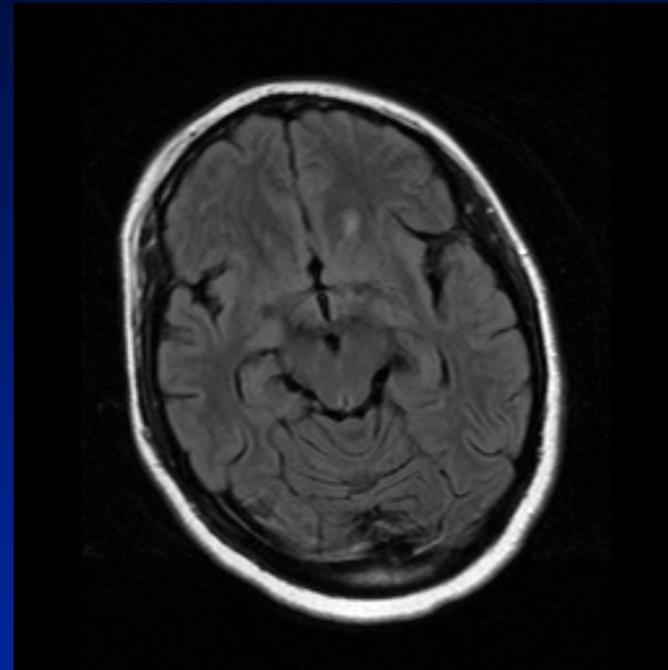
Presented by M. Judson, WASOG 2005

RESONANCIA MAGNÉTICA

Case KP



Before infliximab

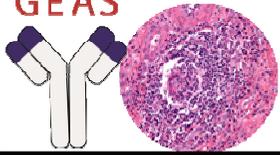


After infliximab

Chest 2005; 127: 1064

Presented by M. Judson, WASOG 2005

GEAS



Registro SARCOGEAS-SEMI

Análisis preliminar de 3 cohortes de pacientes:



Hospital de
Bellvitge, Barcelona
(n= 445)

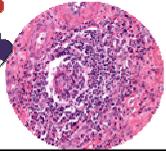


Hospital do Meixoeiro,
Vigo
(n= 192)



Hospital Clínic,
Barcelona
(n= 82)

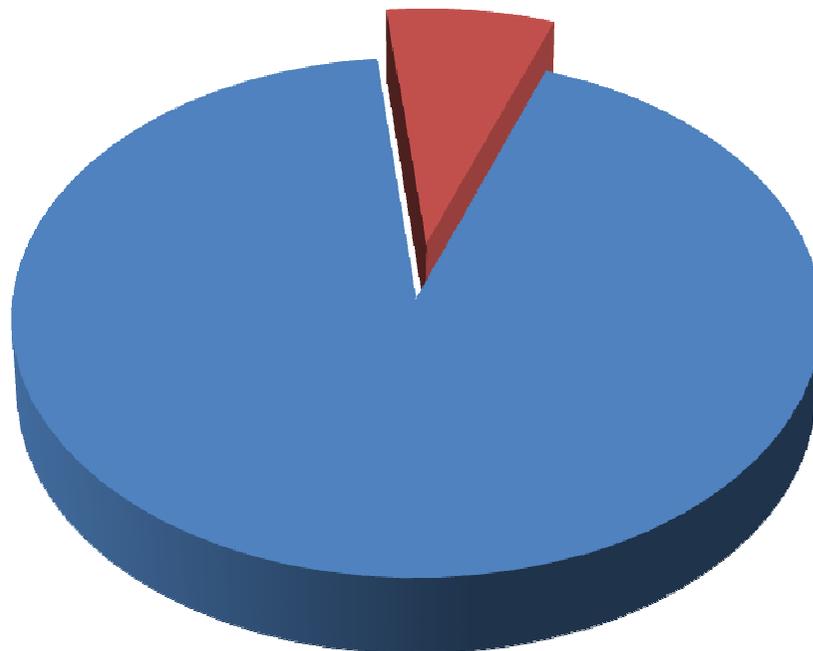
N = 719



Registro SARCOGEAS-SEMI

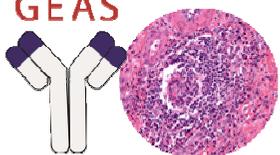
Prevalencia de neurosarcoidosis

52 pacientes (7.2%)

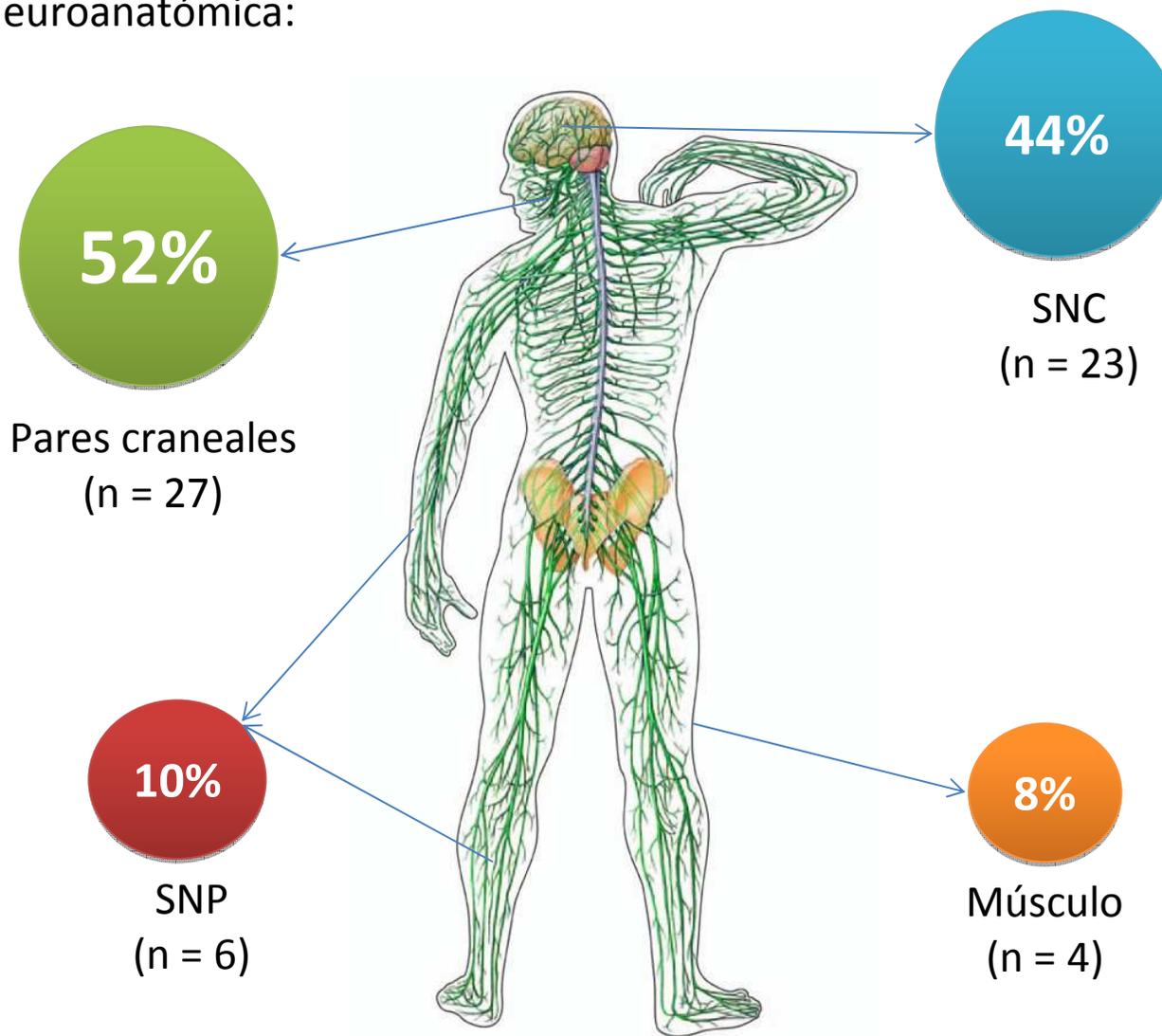


*30 mujeres, 22 hombres
Edad media dx = 50 años*

- No NRL
- Neurosarco

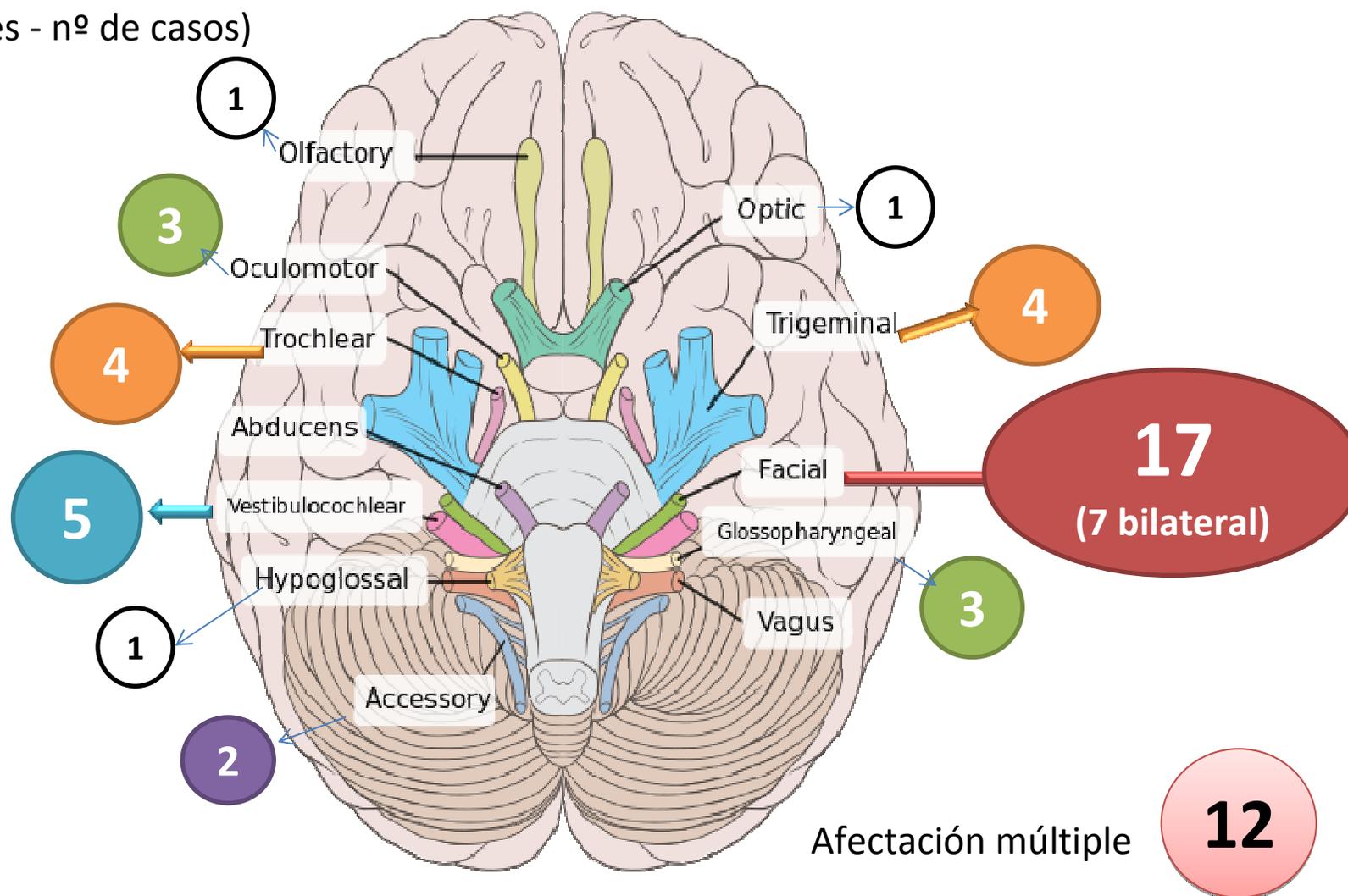


Distribución neuroanatómica:





Afectación de pares craneales
(27 pacientes - nº de casos)





Registro SARCOGEAS-SEMI

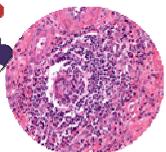
Afectación del sistema nervioso central (cuadro clínico)

N = 23 pacientes



CUADRO CLÍNICO*	Nº casos	% respecto a la afectación del SNC
Síndrome meníngeo	9	39%
Convulsiones	7	30%
Focalidad motora/sensitiva	7	30%
Encefalopatía difusa	6	26%
Hidrocefalia con hipertensión endocraneana	3	13%
Manifestaciones psiquiátricas	2	9%
Panhipopituitarismo	1	4%
Mielitis	0	0%

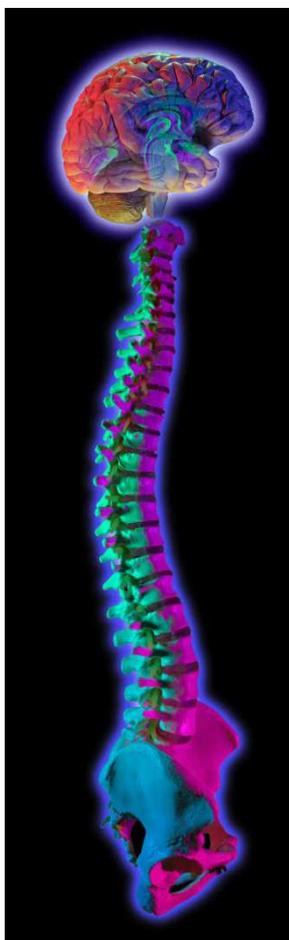
**Los pacientes pueden presentar más de una manifestación clínica*



Registro SARCOGEAS-SEMI

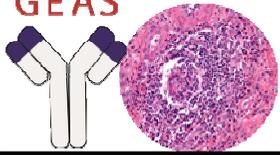
Afectación del sistema nervioso central (resultados RM cerebral)

N = 33 pacientes

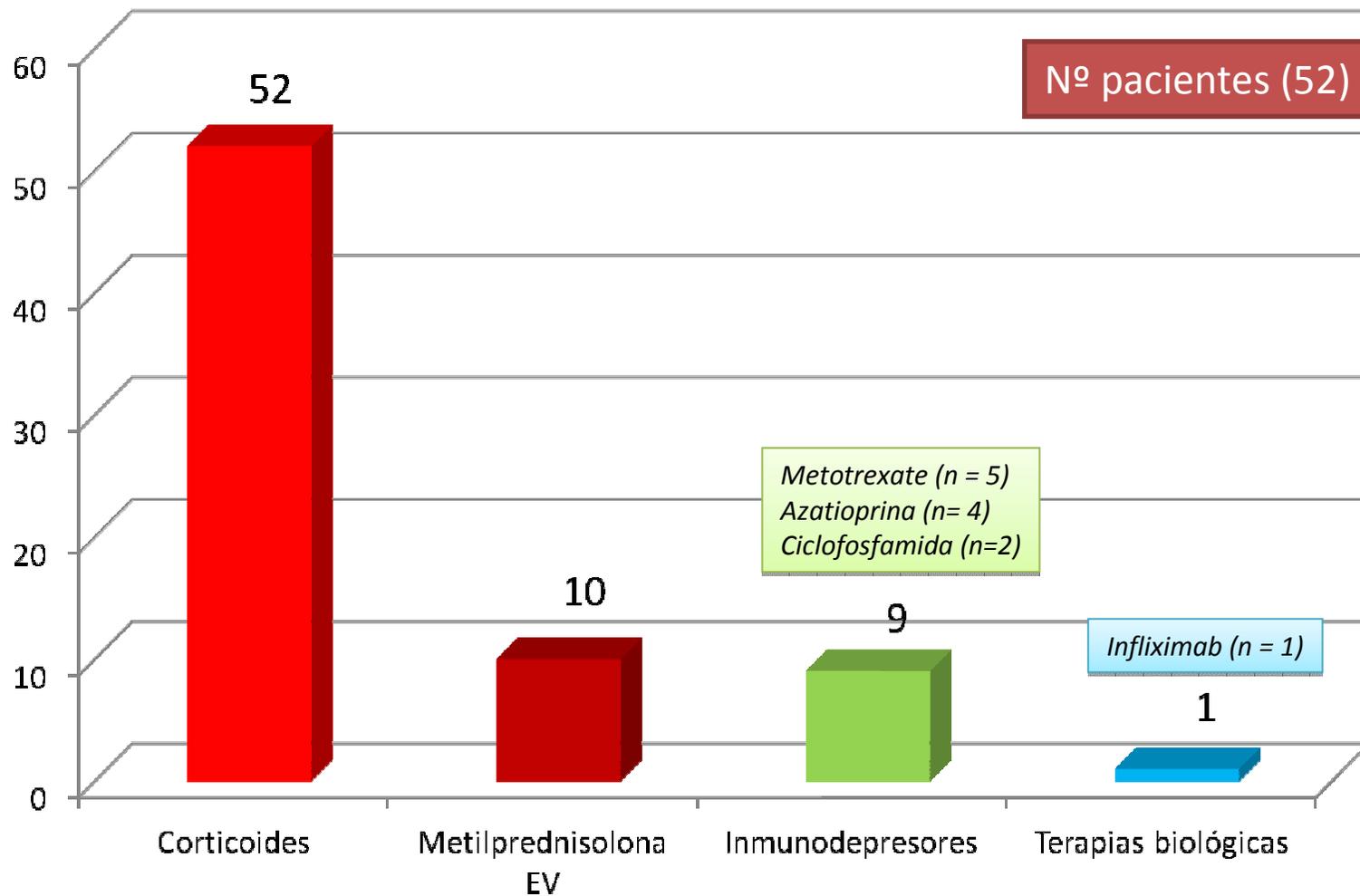


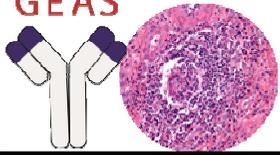
Alteraciones RM cerebral	Nº casos	%
Captación meníngea	17	51%
Lesiones focales múltiples	12	36%
-Supratentoriales	7	
-Periventriculares	10	
-Infratentoriales	1	
Lesiones ocupantes de espacio	4	12%
-Múltiples cerebrales	3	
-Unica meníngea	1	
Afectación hipotálamo-hipofisaria*	4	12%
Hidrocefalia	3	9%
Silla turca vacía	1	3%

*Hallazgos radiológicos asintomáticos en 3 pacientes



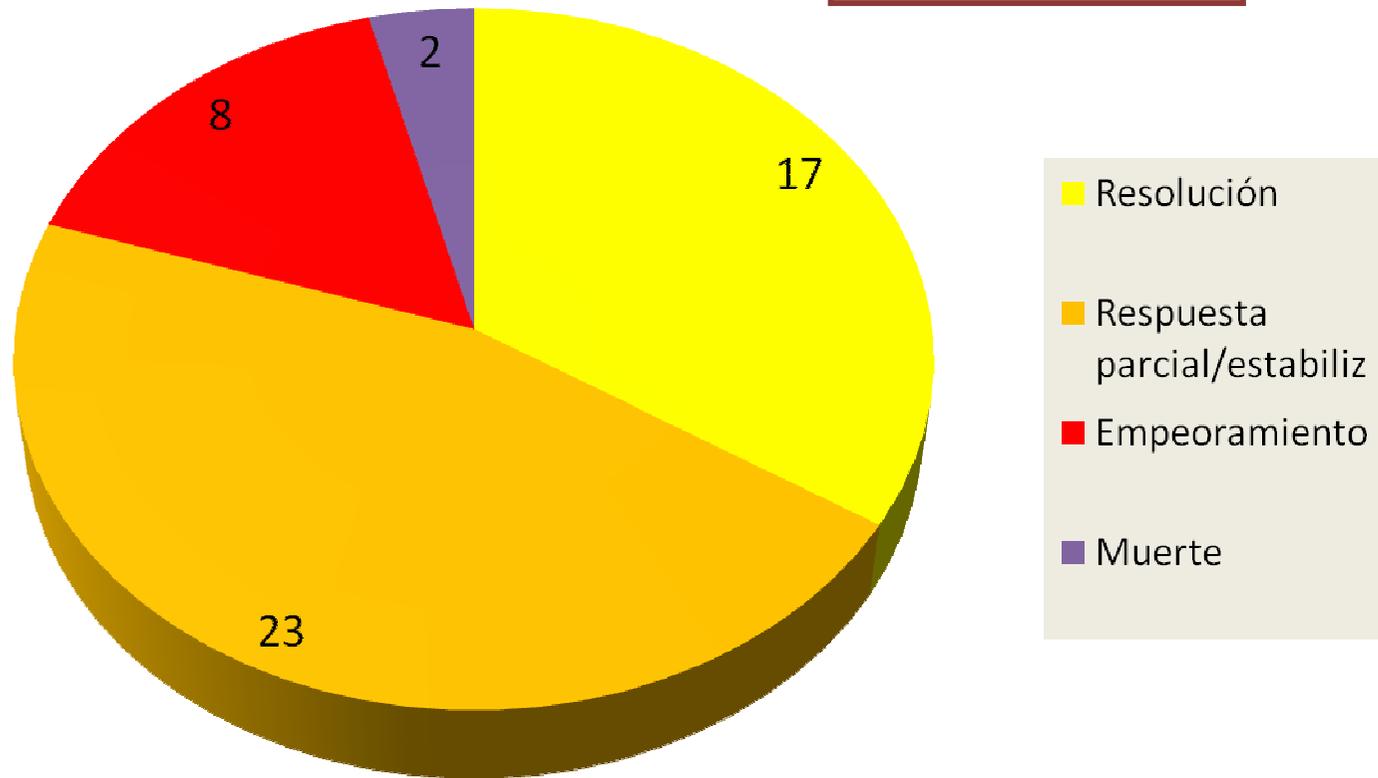
Manejo terapéutico





Evolución

Nº pacientes (50)



CONCLUSIONES

- La prevalencia de NS en nuestras series es similar a la descrita en la literatura
- En la mayoría de los pacientes la NS se presentó concomitantemente con la sarcoidosis sistémica, mientras que sólo en una minoría se presentó de forma aislada
- La parálisis facial periférica y la afectación meníngea fueron las manifestaciones más frecuentes
- La RM craneal con gadolinio es la exploración complementaria más útil
- Los corticoides a dosis altas son el tratamiento de elección
- En caso de fracaso terapéutico deben probarse otros inmunosupresores (especialmente MTX / infliximab) acompañados de dosis bajas de corticoides
- La afección del SNC es indicativa de mal pronóstico