



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



CONFERENCIA CLÍNICO-PATOLÓGICA

Mujer de 25 años con lesión pseudotumoral talámica posvacunal



A 25 years-old woman with a postvaccine thalamic pseudotumoral lesion

V. Montalván*, M. Gallo y E. Rojas

Departamento de Neurología, Hospital Guillermo Almenara, Lima, Perú

Recibido el 24 de febrero de 2015; aceptado el 14 de julio de 2015

Disponible en Internet el 19 de agosto de 2015

Una mujer mestiza de 25 años de edad, residente en Lima, presentó fiebre de 40 °C y faringoamigdalitis aguda de 4 días de duración, 3 semanas después de recibir una vacuna contra el virus de la hepatitis B y el virus influenza. Tres días después del cese de la fiebre, apareció un dolor lancinante en la región lumbar, seguido de parestesias en ambos miembros inferiores, que progresaron en sentido ascendente hasta alcanzar la región perineal en 3 días, junto con una paraparesia que limitaba su deambulación inicialmente. La debilidad progresó hasta impedir la bipedestación y, 2 semanas después, se añadió una retención urinaria. En el examen físico se corroboró la paraparesia con hipotonía e hiperreflexia, además de un nivel de hipoestesia en el dermatoma D12. En el líquido cefalorraquídeo (LCR) se halló una pleocitosis de 180 células/mm³ (80% mononucleares y 20% polimorfonucleares); la glucorraquia fue de 83 mg/dl y las proteínas 55,7 mg/dl; el Papanicolaou del LCR mostraba un infiltrado de linfocitos atípicos lisados; se obtuvieron 2 bandas oligoclonales de IgG y los anticuerpos antiacuoparina 4 en suero fueron negativos. Una resonancia magnética (RM) cerebral fue normal. En la RM medular se observó una lesión hiperintensa en las imágenes ponderadas en T2 y FLAIR, desde el segmento D4 hasta el cono medular (fig. 1).

Veintidós días después de que comenzaran los síntomas neurológicos, se administraron «bolus» de metilprednisolona

de 1 g/24 h durante 5 días, observándose una gran mejoría clínica y del LCR a la semana del tratamiento con corticoides endovenosos. La paciente fue dada de alta, sin corticoterapia oral, y con un leve déficit motor (4/5) en el miembro inferior izquierdo.

Regresó transcurridos 2 meses, ya que presentaba parestesias y hemiparesia izquierda que progresó a hemiplejía en pocos días. La paciente también tenía debilidad axial que impedía la sedestación, dismetría y disidiadococinesia izquierdas, voz escandida y paresia del III par craneal izquierdo. En la RM cerebral se observó una imagen hiperintensa en secuencias de T2 y FLAIR en tálamo derecho, con aspecto tumefacto y edema, que no se realizaba tras la administración de contraste. Asimismo, se observaron lesiones en protuberancia y pedúnculo cerebral izquierdo (fig. 2). Persistía la lesión medular longitudinalmente extendida desde D4 hasta el cono.

A los 9 días de iniciado el nuevo episodio de síntomas neurológicos, se administró de nuevo metilprednisolona, con mejoría clínica desde el cuarto día de tratamiento.

Durante la segunda semana de hospitalización, se realizó una biopsia estereotáxica de la lesión talámica cuyos resultados sugirieron enfermedad desmielinizante tipo esclerosis múltiple (EM) (fig. 3).

Dra. Marla Gallo Guerrero: Nos encontramos frente a una paciente con 2 episodios con semiología neurológica compleja, originados en áreas distintas del sistema nervioso central (SNC), uno de los cuales corresponde al de una mielitis transversa (MT) longitudinalmente extensa y el otro a lesiones tumefactas pseudotumorales del

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: montalvan.neurologia@gmail.com (V. Montalván).

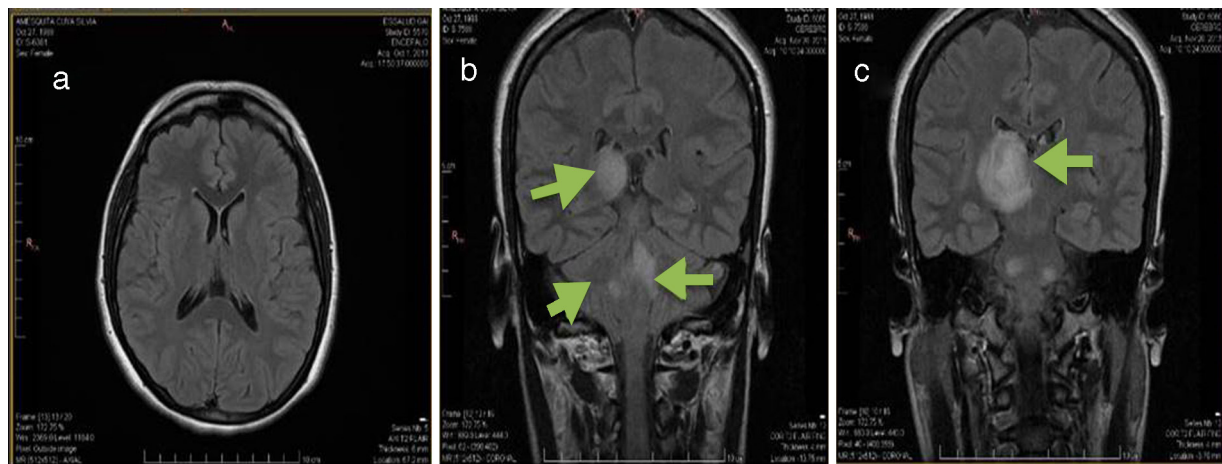


Figura 1 Resonancia magnética cerebral en secuencia T2-FLAIR: a) primer estudio realizado en la paciente, sin evidencia de lesiones (corte axial); b y c) estudio realizado 2 meses después (corte coronal) que muestra una lesión en tálamo derecho, protuberancia y pedúnculos cerebrales (flechas).

encéfalo. Se plantea el diagnóstico de encefalomiелitis aguda diseminada (EMAD) por su relación temporal con las vacunaciones, el curso clínico benigno durante el seguimiento y la extensión de las lesiones en la RM. Esta enfermedad forma parte de los trastornos neurológicos desmielinizantes postinfecciosos regresivos benignos (BRPIND), caracterizados por presentarse después de una infección o vacunación, con desmielinización de la sustancia blanca y gris, y con un curso benigno y autolimitado¹⁻⁷.

Dr. Víctor Montalván Ayala: La EMAD es una enfermedad inflamatoria desmielinizante del SNC, tradicionalmente considerada monofásica, con manifestaciones clínicas pleomorfas que incluyen encefalopatía con síndromes focales y multifocales del SNC⁸. Los desencadenantes más frecuentes de EMAD son los agentes infecciosos y las vacunaciones. Entre los primeros destacan las infecciones inespecíficas del tracto respiratorio y los virus de la varicela, parotiditis, herpesvirus, hepatitis A, enterovirus, influenza, Coxsackie o parainfluenza, entre otros⁸. Las vacunaciones más comúnmente implicadas son las del virus de la rabia, sarampión, parotiditis, rubéola y hepatitis B (VHB)^{6,8}.

El diagnóstico de esta enfermedad ha representado históricamente un problema, puesto que suele confundirse con otras enfermedades desmielinizantes, como la EM y sus formas pseudotumorales, cuya terapéutica y significación pronóstica son distintas.

Dra. Marla Gallo Guerrero: Estoy de acuerdo con el comentario del Dr. Montalván. De hecho, ante los primeros síntomas correspondientes a una MT extendida longitudinalmente nos planteamos la posibilidad de un episodio medular de neuromielitis óptica. Posteriormente, con la presencia de un segundo episodio clínico y lesiones confluentes y tumefactas en la RM cerebral, se planteó una EM pseudotumoral como diagnóstico diferencial.

Dr. Víctor Montalván Ayala: La relación temporal entre el estímulo infeccioso o vacunal y el inicio de los síntomas neurológicos es muy sugestivo del diagnóstico de la EMAD⁸.

Se ha asociado la EMAD con la vacuna contra el VHB e influenza. La Organización Mundial de la Salud (OMS) indica que debe transcurrir un periodo máximo de 3 meses entre la vacunación y el inicio de los síntomas para diagnosticar una EMAD asociada a vacunación, aunque se han documentado latencias más cortas para las formas postinfecciosas⁸.

Alrededor del 75% de los casos muestran el antecedente de fiebre entre 2 y 30 días antes del inicio de los síntomas neurológicos. El déficit neurológico puede tener presentación aislada como encefalitis, cerebelitis, neuritis óptica o miелitis, o con mayor frecuencia, presentación multifocal que se desarrolla de forma progresiva. Los hallazgos del examen físico son mayoritariamente signos piramidales



Figura 2 Resonancia magnética medular. Lesión hiperintensa extensa desde el segmento D4 hasta D9 con realce después de la inyección del contraste (flecha).

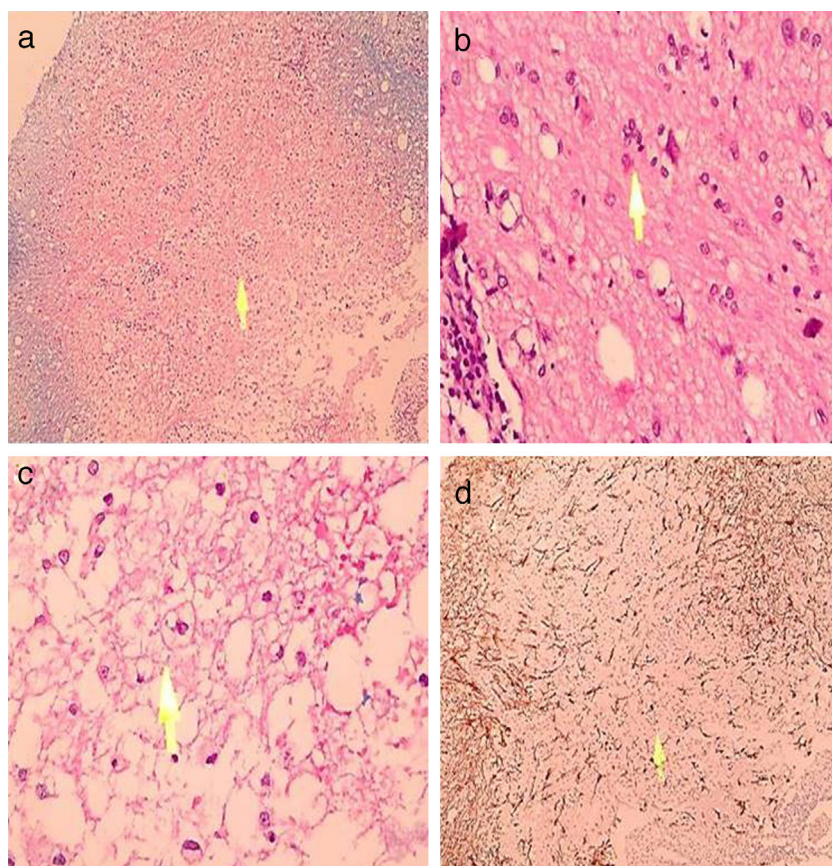


Figura 3 Estudio anatomopatológico cerebral del tálamo izquierdo: a y b) tejido nervioso con áreas de desmielinización ocupadas por macrófagos, gliosis reactiva y satelitosis; c) fragmentos de mielina en el interior del citoplasma de macrófagos con la coloración *Luxol Fast Blue* (flecha); y d) fibras axonales preservadas (flechas) en el test de inmunohistoquímica para la detección de proteína ácida gliofibrilar (GFAP).

(60-95%), compromiso de nervios craneales (22-89%), ataxia (18-65%) e hipotonía (34-47%), entre otros^{1,9,10}.

Esta paciente presentó una MT como primer episodio clínico. En casos de EMAD posvacunal suele ser una lesión longitudinalmente extendida^{4,11}. Se ha descrito que el 50% de MT presentan paraplejía, el 80-94% parestesias o disestesias y la mayoría alteración esfinteriana¹². Una vez descartadas las causas mecánicas e infecciosas de MT, el diagnóstico diferencial debe incluir la EMAD y neuromielitis óptica⁴. Las lesiones medulares secundarias a EM suelen ser menos extensas y limitadas a un solo segmento medular¹¹. Durante mucho tiempo, el síndrome encefalítico fue considerado un criterio para diagnosticar EMAD. Sin embargo, se documenta solo en el 55% de los casos¹³.

En los últimos años, se ha propuesto una clasificación de la EMAD basada en el curso clínico^{6,7,14}. La encefalomiелitis diseminada recurrente (EDR) se caracteriza por un segundo episodio clínico al menos 3 meses después del cese de la progresión de los síntomas neurológicos, con compromiso lesional localizado en las mismas áreas anatómicas observadas en el primer episodio clínico. Por otro lado, en la encefalomiелitis diseminada multifásica (EMDM) se producen una o más recaídas que comprometen áreas anatómicas del SNC distintas a las del primer episodio clínico. En el caso presentado, hubo 2 episodios con un intervalo de 2 meses de estabilidad clínica. Tradicionalmente, la EMDA ha sido

considerada una enfermedad monofásica, pero entre un 25 a un 33% de los pacientes presentan recaídas posteriores¹⁴.

La aparición de signos y síntomas dentro de un periodo de 3 meses o durante el tratamiento con esteroides, podría considerarse parte del cuadro clínico inicialmente monofásico^{5-7,9,10,14}. Esto ocurre frecuentemente ante la suspensión del tratamiento. Cabe resaltar que en nuestra paciente se observó mejoría en la sintomatología tras la administración de corticosteroides por vía endovenosa; sin embargo, cursó con una recaída posterior. En ninguno de los 2 cursos de metilprednisolona administrados a la paciente, se continuó con corticosteroides orales. En la literatura disponible, se sugiere el uso de metilprednisolona de 10 a 30 mg/kg/día hasta una dosis máxima de 1 g/día o dexametasona a dosis de 1 mg/kg por vía endovenosa durante 3 a 5 días seguido de esteroides por vía oral durante 4 a 6 semanas con tasas de recuperación del 50 al 80%^{6-8,10}. El objetivo del tratamiento con corticosteroides endovenosos seguido de terapia oral no es otro que el de acelerar la mejoría clínica, disminuir las secuelas y reducir la tasa de recaídas.

Dr. Edgard Rojas Huerto: La RM es considerada como la herramienta más importante en el diagnóstico de enfermedades desmielinizantes y la más útil en casos de EMAD^{1-3,8}. En varios estudios^{6,7,13,15} sobre EMAD se describen lesiones múltiples de la sustancia blanca, habitualmente

yuxtacorticales y con menor frecuencia periventriculares. Además, también se observan lesiones infratentoriales, tanto en el tronco encefálico como en el cerebelo, hasta en un 60% de los casos, mientras que las lesiones en la médula espinal representan el 12%. Es frecuente el compromiso de la sustancia gris hasta en el 50% de los casos, y en particular del tálamo, corteza cerebral y ganglios basales, a diferencia de lo que suele observarse en la EM. En un estudio prospectivo¹³ se observó que el 23% de los pacientes con EMAD presentaban lesiones grandes, confluyentes y tumefactas, resultados que concuerdan con los observados en otros trabajos⁷. Otros autores reportan lesiones de más de 2 cm de longitud hasta en el 72% de los casos de EMAD^{2,14}. También se ha descrito realce en anillo de las lesiones con la administración de contraste en el 18% de los casos⁷.

Dra. Marla Gallo Guerrero: Para descartar con más seguridad la enfermedad de Devic, se realizaron estudios para la detección de anticuerpos antiacuoprina-4 (NMO-IgG) en suero y LCR, con resultados negativos. La seropositividad para NMO-IgG en un paciente con MT extendida longitudinalmente es altamente predictiva de neuromielitis óptica, que puede asociarse con anomalías en la RM cerebral⁴.

Además de la pleocitosis y proteinorraquia, en el LCR se encontraron 2 bandas oligoclonales IgG. Estas son positivas entre el 37,5 y el 58% de los pacientes con la EMAD, generalmente con tendencia a la normalización¹⁶. En un estudio retrospectivo observacional y multicéntrico llevado a cabo en adultos se encontró pleocitosis linfocitaria (entre 50 y 180 cél/mm²) y elevación de las proteínas (50 a 100 mg/dl) del LCR como hallazgo más constante en pacientes con EMAD⁹.

Dr. Edgard Rojas Huerto: En el seguimiento de esta paciente no se demostró la aparición de nuevas lesiones a los 8 meses, datos que hicieron menos probable el diagnóstico de EM^{5,9,10}.

El pronóstico de la EMAD en términos funcionales es favorable. El tiempo estimado de recuperación en los diferentes estudios revisados varía de 1 a 6 meses^{6,13}. Entre el 70 y el 90% de los pacientes mejoran completamente o presentan leves secuelas al cabo de 2 años^{1,3,6,7,14,16-18}. Las tasas de mortalidad y discapacidad en pacientes con EMAD son actualmente menores que en el pasado, principalmente por 2 motivos: 1) la eficacia de las estrategias de vacunación contra el sarampión ha disminuido los casos de EMAD postinfecciosa letal por este virus, y 2) el uso temprano de altas dosis de corticosteroides, al menos como tratamiento empírico de EMAD, ha mostrado ser beneficioso para los pacientes⁸.

Dr. Víctor Montalván Ayala: Se debe considerar una biopsia de la lesión cerebral en los casos de enfermedad con lesiones inusuales observadas en la RM que sugieran procesos expansivos neoplásicos. En la paciente presentada, la posibilidad de que la lesión tumefacta del tálamo derecho fuese una neoplasia cerebral era poco probable, pues según el cuadro clínico y los estudios de RM cerebral (fig. 1) había aparecido recientemente. Sin embargo, se realizó una biopsia estereotáxica de la lesión, con la finalidad de reunir información que pudiera distinguir entre la EM pseudotumoral y la EMAD, aun cuando sabíamos que no existen guías detalladas de clasificación histopatológica que permitan establecer el diagnóstico de EMAD de manera inequívoca.

Dr. Edgard Rojas Huerto: Las formas pseudotumorales de EM suelen tener una evolución tórpida progresiva y mortal a diferencia de la EMAD¹⁹. En una revisión se refiere que la MT longitudinalmente extensa, a diferencia de lo observado en pacientes con EM, se describe con mayor frecuencia en pacientes con EMAD o enfermedad de Devic⁴. En estos trastornos la lesión suele ocupar más de 2 tercios de la sección transversal de la médula espinal, suele ser central y se observa con frecuencia la captación de contraste alrededor de una pequeña área isointensa, correspondiente a sustancia gris rodeada de edema¹¹.

Dr. Víctor Montalván Ayala: En el estudio anatomopatológico se describen las características de la lesión que, para algunos autores, suele consistir tanto en la EM como en la EMAD, en la presencia de áreas de desmielinización ocupadas por macrófagos, gliosis reactiva y satelitosis, así como fragmentos de mielina en el citoplasma de macrófagos y detección de proteína ácida gliofibrilar^{8,20}.

De manera particular, los estudios anatomopatológicos correspondientes a la EMAD suelen mostrar lesiones menos confluentes y comúnmente restringidas al área perivascular, a diferencia de la EM^{8,20}. No obstante, sin una adecuada correlación clínico-patológica suelen ser insuficientes para diferenciar ambas enfermedades.

Diagnóstico clínico

Encefalomielitis aguda diseminada.

Dr. Víctor Montalván Ayala: ¿Cómo evolucionó la paciente?

Dra. Marla Gallo Guerrero: Actualmente, 8 meses después del alta, la paciente se encuentra asintomática, sin secuela alguna. Las imágenes de RM cerebral y medular de control evidencian la remisión de las lesiones previamente descritas; incluso la lesión pseudotumoral talámica derecha.

En conclusión, el diagnóstico de EMAD multifásica pseudotumoral se fundamenta en su relación temporal con las inmunizaciones previas, las características del cuadro clínico, su evolución benigna, los hallazgos de las neuroimágenes y los parámetros del LCR. Aunque no siempre es necesario obtener material para el análisis histológico, en el presente caso se realizó una biopsia estereotáxica, y las características anatomopatológicas de la lesión cerebral también fueron congruentes con el diagnóstico clínico.

Diagnóstico definitivo: Encefalomielitis aguda diseminada multifásica posvacunal (forma pseudotumoral).

Bibliografía

1. Murthy S, Faden H, Cohen M, Bakshi R. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics*. 2002;110:e.21.
2. Marin SE, Callen DJ. The magnetic resonance imaging appearance of monophasic acute disseminated encephalomyelitis: An update post application of the 2007 consensus criteria. *Neuroimaging Clin N Am*. 2007;23:245-66.
3. Leake J, Albani S, Kao A, Senac M, Billman G, Nespeca M, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: Epidemiologic, clinical and laboratory features. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:756-64.
4. Elliot M, Frohman E, Wingerchuk D. Transverse myelitis. *N Engl J Med*. 2010;363:564-72.

5. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*. 2007;68 Suppl 2:S7–12.
6. Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, Shield L, Harvey AS, Kean MJ. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology*. 2001;56:1308–12.
7. Tenenbaum S, Chamois N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: A long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology*. 2002;59:1224–31.
8. Menge T, Hemmer B, Nessler S, Wiendl H, Neuhaus O, Hartung H, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: An update. *Arch Neurol*. 2005;62:1673–80.
9. Young NP, Weinshenker BG, Lucchinetti CF. Acute disseminated encephalomyelitis: Current understanding and controversies. *Semin Neurol*. 2008;28:84–94.
10. Dale RC, de Sousa C, Chong WK, Cox TC, Harding B, Neville BG. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain*. 2000;123:2407–22.
11. Choi K, Lee K, Chung S, Park JM, Kim YJ, Kim HS, et al. Idiopathic transverse myelitis: MR characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996;17:1151–60.
12. Krishnan C, Kaplin A, Pardo CA, Kerr D, Keswani S. Demyelinating disorders: Update on transverse myelitis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2006;6:236–43.
13. Pavone P, Pettoello-Mantovano M, Le Pira A, Giardino I, Pulvirenti A, Giugno R, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: A long term prospective study and meta-analysis. *Neuropediatrics*. 2010;41:246–55.
14. Mikaeloff Y, Adamsbaum C, Husson B, Vallée L, Ponsot G, Confavreux C, et al. MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination in childhood. *Brain*. 2004;127:1942–7.
15. Khong PL, Ho HK, Cheng PW, Wong VC, Goh W, Chan FL. Childhood acute disseminated encephalomyelitis: The role of brain and spinal cord MRI. *Pediatr Radiol*. 2002;32:59–66.
16. Jeffery DR, Mandler RN, Davis LE. Transverse myelitis. Retrospective analysis of 33 cases, with differentiation of cases associated with multiple sclerosis and parainfectious events. *Arch Neurol*. 1993;50:532–5.
17. O’Riordan JI, Gómez-Anson B, Moseley IF, Miller DH. Long term MRI follow-up of patients with post infectious encephalomyelitis: Evidence for a monophasic disease. *J Neurol Sci*. 1999;167:132–6.
18. Schwarz S, Mohr A, Knauth MB, Wildemann B, Storch-Hagenlocher B. Acute disseminated encephalomyelitis: A follow-up study of 40 adult patients. *Neurology*. 2001;56:1313–8.
19. Capello E, Mancardi GL. Marburg type and Balo’s concentric sclerosis: Rare and acute variants of multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2004;25 Suppl 4:S361–363.
20. Palace J. Acute disseminated encephalomyelitis and its place amongst other acute inflammatory demyelinating CNS disorders. *J Neurol Sci*. 2011;306:188–91.