

Título propio:



Universidad
Francisco de Vitoria
UFV Madrid

[2.^a EDICIÓN]



T Í T U L O D E E X P E R T O
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
EN LAS **ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES**

Módulo 1

Esclerosis múltiple

Lección 5

Variantes tumefactivas y agresivas de la esclerosis múltiple

Dras. Cristina Ramo Tello¹, Anna Massuet Vilamajó²

¹ Unidad de Esclerosis Múltiple y Neuroinmunología. Departamento de Neurociencias. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona; ² Instituto de Diagnóstico por la Imagen (IDI). Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

1. Introducción

Las variantes tumefactivas y agresivas de la esclerosis múltiple (EM) son la consecuencia de la aparición de una o varias lesiones desmielinizantes tumefactivas (LDT) en el sistema nervioso central (SNC). Es por ello que, antes de exponer los diferentes fenotipos de estas variantes, se hace necesario explicar qué entendemos por una LDT y cómo abordarla.

Enfrentarse a una persona con una lesión tumefactiva cerebral en la resonancia magnética (RM) es siempre un desafío y el deseo de realizar un rápido diagnóstico nos lleva en ocasiones hacer intervenciones innecesarias que provocan morbilidad y retrasan el tratamiento adecuado. El primer reto es el de alcanzar la certeza de que la lesión tumefactiva es de naturaleza desmielinizante y que no se trata de un tumor primario (linfoma, glioma/glioblastoma), secundario (metástasis) o un absceso cerebral.

1.1. Concepto de lesión desmielinizante tumefactiva

Existe un amplio consenso en considerar que las LDT son lesiones mayores de 2,0 cm de diámetro, tienen efecto masa, edema perilesional, realce anular con gadolinio en las secuencias potenciadas en T1 de la RM y pueden no parecer desmielinizantes, dado que radiológicamente simulan un tumor o una infección. Reciben también el nombre de pseudotumorales en alusión a su comportamiento clínico-radiológico más propio de las masas cerebrales. Conviene matizar que la placa desmielinizante en sí puede ser inferior a 2 cm y no por eso dejar de ser tumefactiva si cumple el resto de las características descritas⁽¹⁾ (**Figura 1**).

1.2. Presentación clínica de una lesión desmielinizante tumefactiva

Puede ser aguda o subaguda, y los síntomas dependerán de la zona o las zonas afectadas y del tamaño lesional. De esta forma, un paciente con una o varias LDT puede presentar dolor de cabeza, anomalías cognitivas, confusión mental, trastorno del lenguaje, alteraciones del comportamiento, alteraciones visuales, hemiparesia, trastorno de la marcha, crisis epilépticas, encefalopatía o síntomas de hipertensión intracraneal, entre otros.

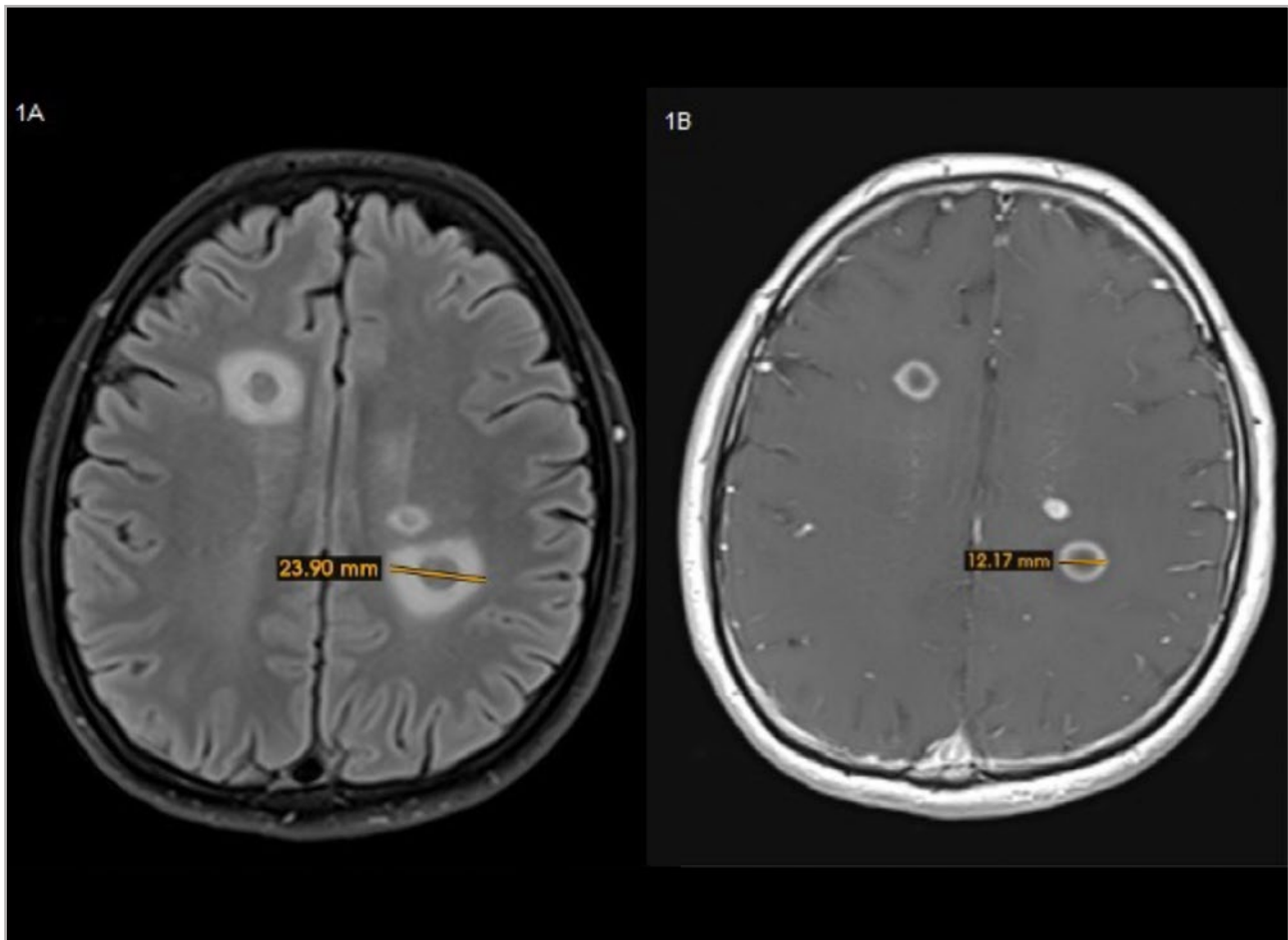


Figura 1. Caso propio. Paciente de 30 años con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR). Secuencia potenciada en T1 posgadolinio (1B) que muestra placas desmielinizantes < 2 cm, con criterios de lesión tumefactiva al mostrar edema perilesional extenso en la secuencia FLAIR (1A).

1.3. Diagnóstico por imagen de una lesión desmielinizante tumefactiva

Para hacer el diagnóstico de una LDT es necesario contar con imágenes de alta calidad y secuencias adecuadas, y con radiólogos experimentados que las interpreten, así como con una buena anamnesis clínica.

Algunas características radiológicas pueden ayudar a decantarse por una LDT en vez de por un absceso o tumor. Así, las LDT se localizan con mayor frecuencia en los lóbulos frontales y parietales –si bien pueden aparecer en cualquier parte del SNC, incluida la médula– y

el edema que provoca la lesión o su efecto de masa es escaso para el volumen de esta⁽²⁾; aunque se puede encontrar cualquier tipo de realce (anillos cerrados, difusos, homogéneos, punteados o concéntricos), el realce de contraste en anillo abierto con el borde abierto dirigido hacia la corteza o los ganglios basales es altamente sugestivo de desmielinización, con una especificidad del 84-94%⁽³⁾. Es también propio de las LDT la presencia de un borde hipointenso en las secuencias potenciadas en T2 que a menudo se corresponde con el área del realce en anillo y con restricción periférica en las secuencias de difusión, y la presencia de realce venular (**Figura 2**). En las secuencias de difusión (DWI) por RM las LDT suelen mostrar restricción de la difusión periférica; de mostrarla central, será inferior a la del absceso, lo que ayuda a distinguirlas (**Figura 2**), pero no es útil para hacer la distinción con una neoplasia⁽⁴⁾. Inusualmente para lo que es una desmielinización, una LDT puede afectar cortical.

Las imágenes de perfusión en la RM o técnicas como la espectroscopia todavía no se han definido bien y pueden no ser concluyentes. En la perfusión, las LDT suelen mostrar valores de volumen cerebral sanguíneo claramente inferiores a los de los tumores gliales y ligeramente inferiores a los de los linfomas⁽⁵⁾. En el estudio espectroscópico, la presencia de ratios de intensidad de resonancia mlIns/NAA en el TE corto $< 0,9$ y Cho/NAA en el TE largo $< 1,9$ descartarían patología tumoral. En ocasiones, además de tener ratios bajas puede que exista una elevación de los picos de glutamato/glutamina, que apoyan aún más el diagnóstico de LDT, que son muy difíciles de diferenciar de las neoplasias solo por los hallazgos de imagen^(6,7) (**Figura 2**).

Las lesiones desmielinizantes pueden mostrar un metabolismo incrementado en la tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa (FDG-PET), pero en menor grado que los tumores⁽⁸⁾.

Conviene buscar también la presencia de otras lesiones típicas de EM, incluyendo para ello una RM medular, para identificar lesiones asintomáticas que puedan apuntar hacia la etiología desmielinizante.

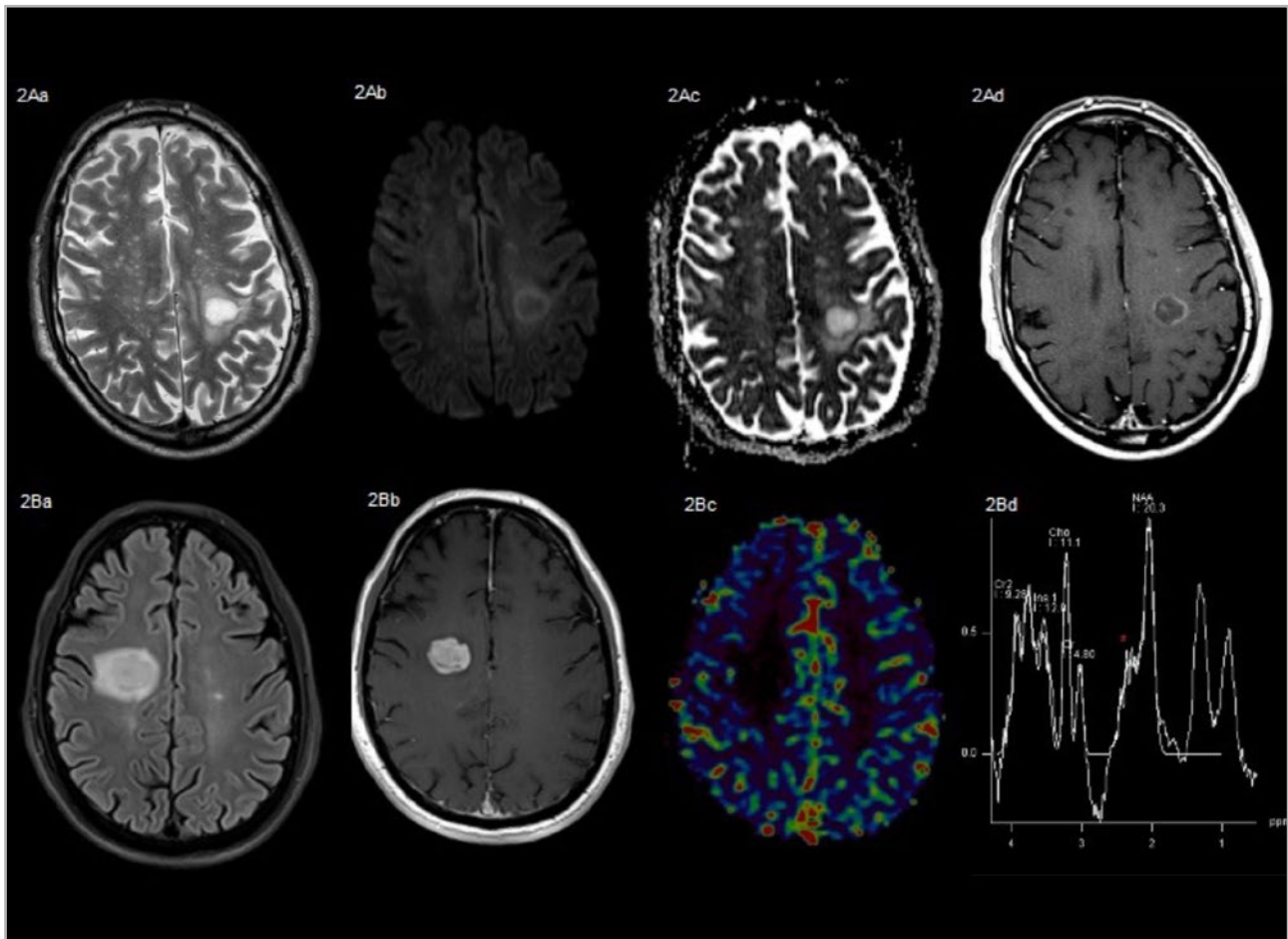


Figura 2. Casos propios. Paciente de 61 años sin antecedentes con lesión desmielinizante tumefactiva (LDT) en centro semioval izquierdo (2A) que muestra halo hipointenso en la secuencia potenciada en T2 (2Aa) que se corresponde con halo de restricción de difusión (2Ab mapa b1000 y 2Ac mapa ADC) y con un realce en anillo en la secuencia potenciada en T1 tras la administración intravenosa de contraste gadolinio. Además, se identifica captación nodular central que se corresponde con realce venular (2Ad). Paciente de 55 años sin antecedentes con LDT en centro semioval derecho (2B) con edema perilesional en la secuencia FLAIR (2Ba) con realce de contraste intravenoso de gadolinio nodular en la secuencia potenciada en T1 (2Bb) y ausencia de aumento de volumen cerebral sanguíneo en el estudio de perfusión (2Bc) y patrón espectroscópico en TE corto no tumoral, apreciándose valores de mIns, Cho y NAA conservados con pico de Glu/Glx (asterisco) (2Bd).

1.4. Diagnóstico de una lesión desmielinizante tumefactiva

Desde el punto de vista clínico, ante una lesión tumefactiva se debe hacer una anamnesis que permita detectar la existencia de síntomas neurológicos o sistémicos que ayuden a orientarla o no como desmielinizante. Antes de plantearse una biopsia cerebral o directamente una cirugía, hay que solicitar pruebas para excluir otras patologías como vasculitis, granulomas, infección o malignidad. Estas pruebas incluyen: 1) serologías de autoinmunidad como: anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti-DNA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), antígenos nucleares extraíbles (anti-ENA), factor reumatoide, complemento, anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina, paraproteínas séricas, enzima convertidora de angiotensina (ECA), velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva, anticuerpos antiacuaporina 4 (NMO) y antimielina oligodendrocitaria (anti-MOG); 2) serologías para la detección de infecciones como virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B y C, toxoplasma, citomegalovirus, *Treponema* y *Borrelia*; y 3) marcadores tumorales séricos, radiografía de tórax, tomografía axial computerizada (TAC) con contraste de tórax, abdomen y pelvis, y una PET-TAC.

Debe realizarse una punción lumbar, si no está contraindicada. La presencia de bandas oligoclonales (BOC) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) que no existen en sangre o un índice de IgG/albúmina elevado predice altamente la probabilidad de tener una EM. De la misma manera, ayudará la presencia de un LCR inflamatorio, que muestre infección o cuya citología sea positiva.

1.5. ¿Cuándo biopsiar?

Si todo el estudio resulta negativo o si el estado del paciente no permite esperar a los resultados, surge el dilema de si hay que hacer una biopsia cerebral o una cirugía directa de la lesión tumefactiva, y de si hay que hacerlo antes de iniciar el tratamiento con corticoides. Antes de biopsiar hay que tener en cuenta que la histopatología puede ser mal interpretada en un alto porcentaje de casos, debido a que las LDT presentan áreas de hiper celularidad, necrosis, pleomorfismos, atipias y mitosis que puede ser confundidas con tumores del tejido nervioso y linfomas, cuando en realidad son placas desmielinizantes de EM.

La recomendación ante una lesión tumefactiva es tener presente la posibilidad de una LDT y, antes de hacer una biopsia cerebral, iniciar un tratamiento con corticoides (véase el tratamiento más adelante) que pueda dar opción a que se plantee el diagnóstico de LDT si se

produce una involución significativa de su tamaño. Es verdad que el uso de corticoides puede reducir el éxito del diagnóstico por biopsia de un linfoma cerebral, pero para ello se debe hacer el seguimiento de la respuesta clínica y radiológica en 6-8 semanas y, si hay una buena respuesta, obtener nuevas imágenes de vigilancia en 3 meses. Si la lesión parece atípica para LDT y las pruebas complementarias no han arrojado datos, es entonces razonable proceder a la biopsia⁽⁹⁾.

1.6. Tratamiento de una lesión desmielinizante tumefactiva

Existe un amplio acuerdo en que, al igual que en un brote de EM, el tratamiento de primera línea de una lesión tumefactiva que pudiera ser desmielinizante es la administración de 1 g de metilprednisolona intravenosa/24 h durante 3 o 5 días. La plasmaféresis es el tratamiento de segunda línea para aquellos pacientes en los que 1 o 2 ciclos de *bolus* de metilprednisolona no han resultado eficaces⁽¹⁰⁾. Para los pacientes con una respuesta subóptima a 5 intercambios de plasmaféresis o que siguen presentando actividad inflamatoria aguda persistente en la RM, se puede comenzar una terapia de tercera línea. Las opciones incluyen: 1) terapia citotóxica con agentes mielosupresores como ciclofosfamida (200 mg/kg/24 h durante 4 días por vía intravenosa); o 2) una dosis de carga inicial de rituximab (2 infusiones de 1.000 mg con un intervalo de 15 días entre ambas). Estos tratamientos de tercera línea no están respaldados por pruebas sólidas, pero se usan comúnmente en casos graves⁽¹¹⁾. La craniectomía descompresiva puede ser necesaria en aquellos casos en los que la vida esté amenazada.

Desarrollado el concepto, el diagnóstico y el tratamiento de una LDT, nos vamos a centrar ahora en las variantes tumefactivas y agresivas de la EM⁽¹²⁾.

2. Variantes tumefactivas y agresivas de la esclerosis múltiple

2.1. Esclerosis múltiple tumefactiva (EMT)

La EMT ¿es solo una variante atípica de EM que se presenta aleatoriamente con lesiones más grandes o se trata de una enfermedad en sí con una patología, una presentación clínica y una historia natural propias? Los resultados de un estudio reciente⁽¹³⁾ muestran que, aunque la EMT tiene al inicio sus propias características específicas, comparte características clínicas y radiológicas con la EM típica, lo que sugiere que debe considerarse una variante rara de EM en lugar de una enfermedad distinta. Estas conclusiones ya fueron aportadas por Luccinetti *et al.* hace 12 años, tras estudiar retrospectivamente el material de biopsia de 168 pacientes con LDT analizadas mediante RM, antes y después de la biopsia cerebral⁽¹⁴⁾. Por tanto, entendemos que la EMT es una variante atípica de EM caracterizada por la presencia de LDT solitarias o múltiples.

Se estima que la prevalencia de una EMT es de 1-3/1.000 casos de EM⁽¹⁵⁾ y predomina en el sexo femenino y en personas jóvenes, al igual que la EM. La causa que genera la aparición de una EMT no está aclarada, al no haber características histológicas que permitan distinguir la desmielinización de la LDT de la observada en otras lesiones típicas de EM. Se ha postulado que diferentes isoformas de la proteína básica de mielina pueden interferir con el funcionamiento normal y ser más susceptibles a la degradación y presentación de antígenos y, por lo tanto, los pacientes que han presentado una LDT tienen más probabilidades de experimentar LDT recurrente, en comparación con la población general con EM⁽¹⁶⁾.

Como se ha visto anteriormente, los síntomas de una LDT no son los prototípicos de una EM, lo que, unido a las características de la RM que tampoco lo son, provoca mucha incertidumbre, de forma que si el paciente no está diagnosticado de EM, la EM puede no ser el primer diagnóstico a poner en la tabla de diagnóstico diferencial, o incluso estando diagnosticado de EM van a caber dudas sobre la naturaleza de la lesión tumefactiva y más si aparece más allá de la sexta década de la vida (**Figura 3**), dado que se puede tener una EM pero un tumor o una infección también. A pesar de una presentación clínica o radiográfica atípica, lo más frecuente es que los pacientes que se presentan con una LDT acaben desarrollando tarde o temprano una EM convencional y que la LDT represente simplemente una parte de la clínica y el espectro radiográfico heterogéneos de la EM^(14,17).

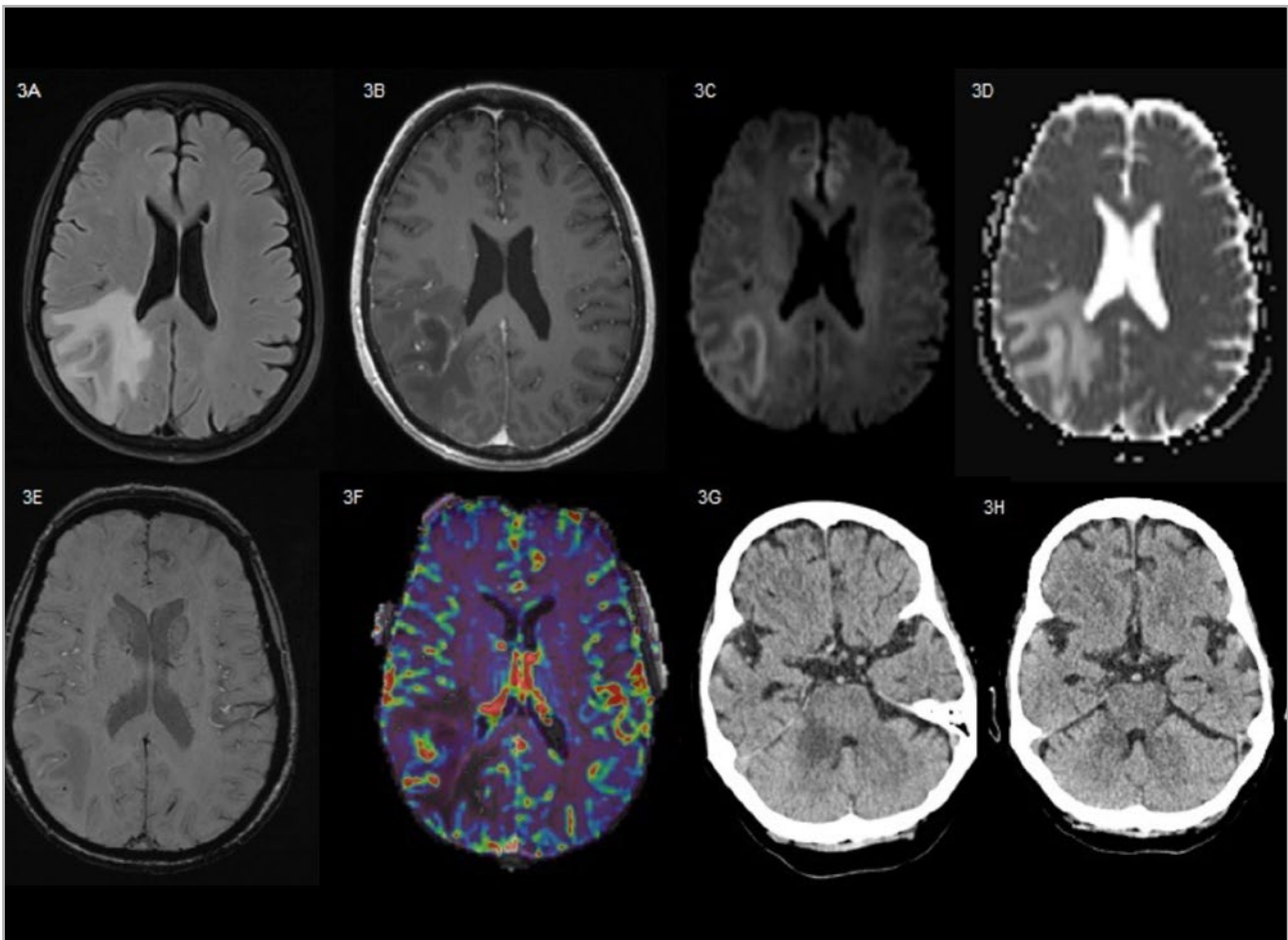


Figura 3. Caso propio. Paciente de 73 años que presenta lesión desmielinizante tumefactiva (LDT) parietal derecha. Secuencia FLAIR axial que muestra extensa lesión yuxtaparcortical parietal derecha con efecto masa y edema (3A) con realce de contraste intravenoso en la secuencia potenciada en T1 axial periférica en anillo semiabierto hacia la cortical (3B) y presencia de restricción de difusión marginal coincidiendo con la zona de realce (mapa b1000 3C y mapa ADC 3D) sin apreciarse vénulas en su interior en la secuencia Swi (3E) y con leve aumento del volumen cerebral sanguíneo en la perfusión que corresponde a cortical pero se interpretó como en la periferia de la lesión (3F). Por la edad de la paciente y los hallazgos de perfusión se orientó hacia patología tumoral primaria cerebral glial de alto grado con biopsia negativa que mostraba actividad desmielinizante. Cuatro años después, la paciente muestra nueva LDT en pedúnculo cerebeloso medio derecho visualizado en la tomografía computarizada (TC) sin contraste (3G) que responde al tratamiento disminuyendo de volumen y con resolución del efecto de masa en la TC craneal sin contraste de control (3H).

Por el momento, no hay pruebas suficientes para recomendar comenzar un tratamiento modificador de la evolución de la EMT después de una LDT, en ausencia de evidencia clínica o radiológica de diseminación en el espacio y el tiempo. De considerar al primer evento de LDT el equivalente a un síndrome clínico aislado (CIS), podría iniciarse una terapia modificadora de la enfermedad (TME) para evitar la conversión a EM. Se podría comenzar una TME si la LDT-CIS ha provocado una clínica severa, ha dejado secuelas incapacitantes o si existen marcadores que sugerían un alto riesgo de conversión a EM, como BOC positivas en LCR (que con frecuencia están ausentes en el primer brote) o lesiones típicas de EM asintomáticas. Ante la ausencia de evidencia, será el neurólogo responsable el que tenga que decidir⁽¹⁸⁾.

Si el paciente con una LDT ya está diagnosticado de EM, deberá iniciar tratamiento si no lo lleva o plantearse un cambio de TME. No hay evidencia de que tras una LDT un fármaco sea mejor que otro. Sí que parece haber acuerdo en que no sea fingolimod, dado el número de casos que han desarrollado LDT bajo este producto.

La presencia de lesiones de tipo LDT no parece tener un impacto negativo en el pronóstico general del paciente⁽¹⁴⁾ y cada vez hay más evidencia de que la EMT es más frecuente de lo que se cree⁽¹⁹⁾.

2.2. Lesiones desmielinizantes tumefactivas relacionadas con algunos tratamientos para la esclerosis múltiple

Se debe tener presente la posibilidad de una LDT cuando se produce un brote grave o atípico de EM poco después del inicio o de la interrupción de fingolimod (Gilenya®)⁽²⁰⁾ o de natalizumab (Tysabri®)⁽²¹⁾, o después del cambio de natalizumab a fingolimod⁽²²⁾, o durante y después del tratamiento con alemtuzumab (Lemtrada®)^(23,24) (**Figura 4**). No disponemos de factores de predicción de este efecto indeseado. Parece razonable evitar estos fármacos en una persona que ha presentado una LDT, dada la existencia de más fármacos, pero no hay clara evidencia.

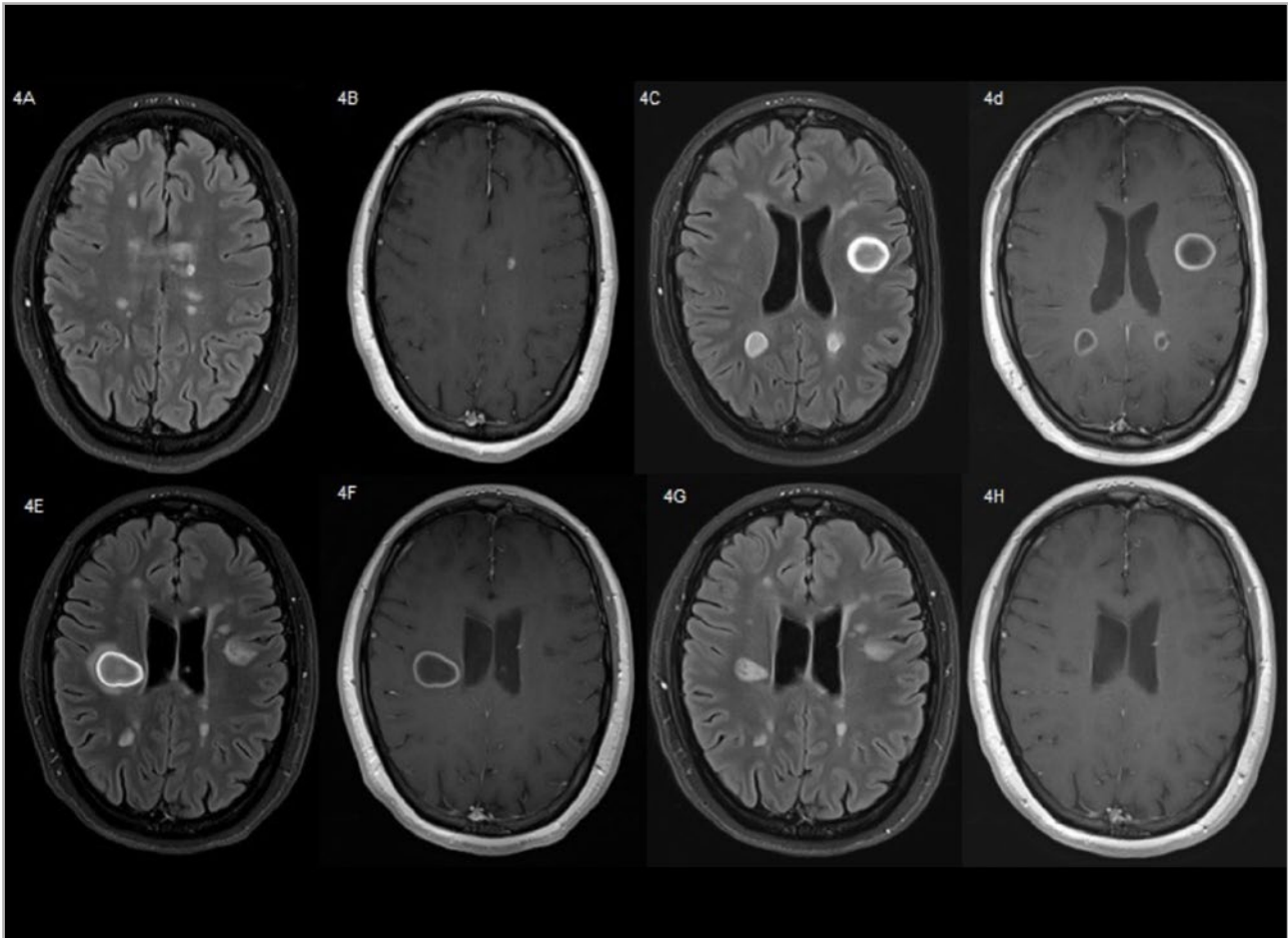


Figura 4. Caso propio. Paciente de 31 años con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) que presenta lesión desmielinizante tumefactiva (LDT) tras el tratamiento con alemtuzumab. Resonancias magnéticas (RM) cerebrales secuencia FLAIR y potenciada en T1 poscontraste a los 11 meses del primer ciclo que muestran alguna nueva lesión desmielinizante captante de contraste (4A y 4B). RM cerebrales secuencia FLAIR y potenciada en T1 poscontraste a los 24 meses del segundo ciclo que muestran aparición de múltiples nuevas lesiones desmielinizantes, en la sustancia blanca frontal opercular izquierda > 2 cm considerada LDT y subcortical parietal bilateral, ambas con captación de contraste en anillo (4C y 4D). RM secuencia FLAIR y potenciada en T1 poscontraste de control a los 2 meses que muestra aparición de una nueva LDT en corona radiata derecha con captación de contraste en anillo completo y reducción del tamaño de la LDT contralateral (4E y 4F). RM cerebral secuencia FLAIR y potenciada en T1 poscontraste de control a los 5 meses bajo tratamiento con natalizumab que muestra disminución del tamaño de las lesiones con resolución del realce de contraste (4G y 4H).

2.3. Lesiones desmielinizantes tumefactivas y enfermedades del espectro de la neuromielitis óptica y anticuerpos anti-MOG

La neuromielitis óptica (NMO) o los trastornos del espectro de la NMO (TENMO) son un grupo de enfermedades autoinmunes e inflamatorias del SNC, con especial afinidad por los nervios ópticos y el cordón medular. El descubrimiento de los anticuerpos aquaporina-4 (AQP4-ac) ha incrementado el conocimiento de las manifestaciones no opticoespinales de esta patología. Se han descrito casos de LDT en pacientes ya diagnosticados de TENMO, pero también como forma de debut. El inicio de esta entidad en forma de LDT única, sin afectación medular o del nervio óptico, es extremadamente rara pero hay que pensar en ella para pedir unos AQP4-ac que pueden evitar una biopsia cerebral e iniciar el tratamiento de fondo adecuado⁽²⁵⁾ (**Figura 5**). Se han descrito casos de pacientes con TENMO que bajo tratamiento con interferón beta han desarrollado una LDT.

También se han descrito LDT en personas con presencia de anticuerpos anti-MOG⁽²⁶⁾.

2.4. Otros trastornos neuroinflamatorios

La encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM) y su variante hemorrágica, la enfermedad de Weston-Hurst, de aparición característica en niños después de un proceso infeccioso o posvacunal, así como otros trastornos neuroinflamatorios como la neurosarcoidosis o la enfermedad de Behçet (que de forma poco frecuente inician su primera manifestación en el SNC), pueden presentarse como una LDT y deberá aplicarse el proceso diagnóstico y terapéutico descrito anteriormente. La descripción de estas enfermedades y su diagnóstico diferencial con la EM son motivo de otra lección.

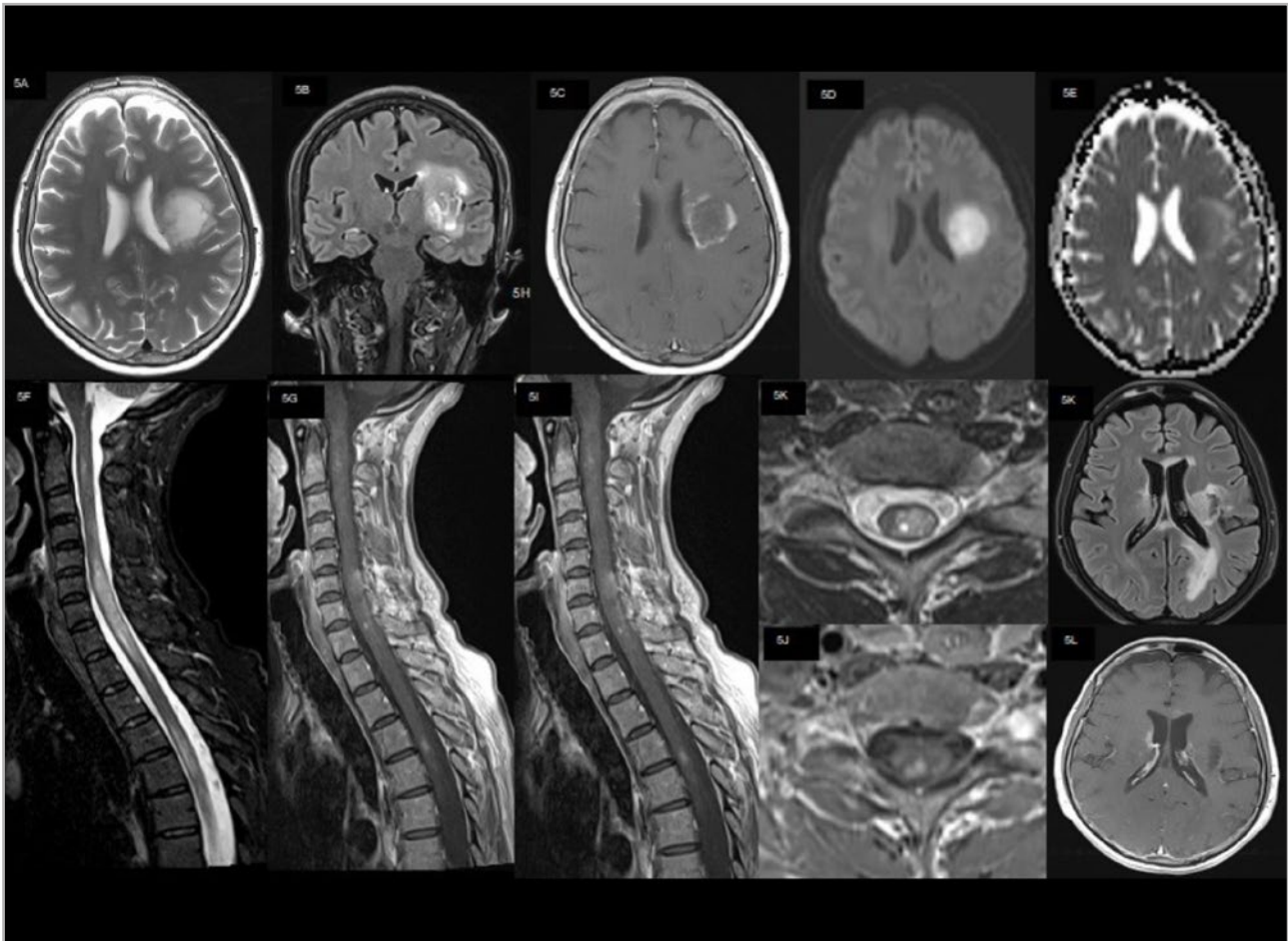


Figura 5. Paciente de 61 años sin antecedentes que se presenta con lesión desmielinizante tumefactiva (LDT) como inicio de una neuromielitis óptica (NMO). Secuencia potenciada en T2 axial y FLAIR poscontraste coronal (5A y 5B) que muestran extensa lesión en corona radiata y cápsula externa izquierda con halo hipointenso en la secuencia potenciada en T2. En la secuencia potenciada en T1 poscontraste (5C) se aprecia un realce anular casi completo. En la secuencia de difusión (5D y 5E) se aprecia una hiperintensidad en el mapa b1000 sin ser claramente una restricción de difusión, descartándose el absceso. Posteriormente, a los 10 meses, la paciente presentó lesión extensa longitudinal medular con tumefacción del cordón medular en la secuencia STIR en plano sagital (5F) con realce de contraste intravenoso irregular (5G, 5H y 5I) y presencia de lesión puntiforme brillante focal en la secuencia potenciada en T2 en plano axial (5J) específica de las mielitis por NMO. La lesión cerebral había evolucionado a un área de aspecto necrótico con gliosis marginal residual, traduciendo pérdida tisular en la secuencia FLAIR axial (5K) y sin realce de contraste en la secuencia potenciada en T1 poscontraste (5L).

2.5. Variantes hiperagudas de esclerosis múltiple

Son un grupo de enfermedades desmielinizantes autoinmunes muy raras, que no cuentan con unos criterios diagnósticos ampliamente aceptados, para las que cada vez hay más acuerdo en considerarlas variantes fenotípicas de la EM. Históricamente, se han caracterizado por un pronóstico infausto debido a una cascada inmunológica descontrolada, a una localización estratégica –por ejemplo, el tronco encefálico–, al tamaño y la extensión de las LDT, y al hecho de no contar con las actuales medidas de soporte vital. Debido a su baja frecuencia, la literatura disponible sobre estas enfermedades es confusa, incluso contradictoria, y hay un gran solapamiento entre ellas⁽²⁷⁾. Los procedimientos diagnósticos y terapéuticos son los descritos anteriormente para las LDT. Conviene matizar que pueden ser fulminantes y hay que valorar la inmunosupresión inmediata en el momento agudo. Para los pacientes que no cumplen criterios de EM, las modalidades terapéuticas a largo plazo deben considerarse caso por caso.

2.5.1. Esclerosis concéntrica de Baló (encefalitis periaxial concéntrica)

Es un subtipo raro de LDT con características radiológicas y patológicas características. Históricamente, se pensaba que la esclerosis concéntrica de Baló era irremediamente fatal y el diagnóstico se basaba en hallazgos *post mortem*, pero desde que se dispone de RM se detectan casos benignos con mayor frecuencia. En la RM se ve la característica presencia de un patrón laminar de capas concéntricas dispuestas a modo de anillos de intensidad variable que se alternan (bulbos de cebolla). Se aprecian mejor en las secuencias potenciadas en T1 con gadolinio y se localizan predominantemente en la sustancia blanca cerebral supratentorial, con preservación cortical. El patrón laminar de las lesiones probablemente refleja bandas alternantes de desmielinización y conservación relativa de la mielina, con pérdida axonal mínima. La desmielinización se parece mucho a la del patrón de lesión III que se observa en la EM⁽²⁸⁾. El LCR se caracteriza por una pleocitosis mononuclear y raramente se detectan BOC. El tratamiento de mantenimiento es el explicado para la EMT, si bien el alemtuzumab puede ser relativamente ineficaz porque la inmunidad humoral no juega un papel central en su patogenia⁽²⁹⁾ (**Figura 6**).

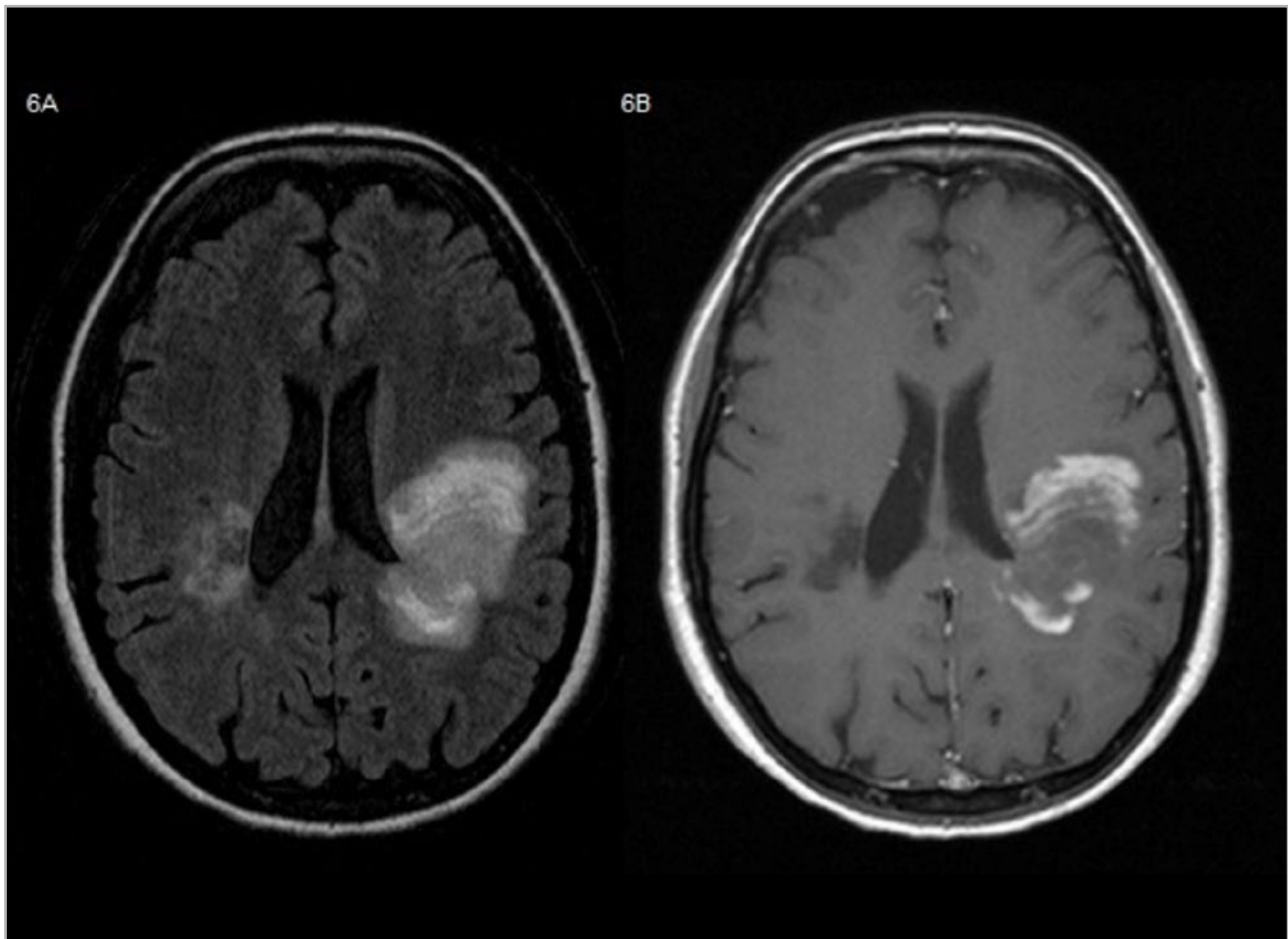


Figura 6. Caso propio. Paciente de 30 años con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) que se presenta con nuevo brote a expensas de una lesión desmielinizante tumefactiva (LDT) de tipo esclerosis concéntrica de Baló. Secuencia FLAIR axial (6A) que muestra lesión frontoparietal subcortical izquierda que muestra un patrón en anillos concéntricos de hiperintensidad e hipointensidad alterna con edema perilesional. En la secuencia potenciada en T1 poscontraste en axial (6B) se aprecia realce periférico siguiendo distribución en capas concéntricas, correlacionándose con las capas hiperintensas en FLAIR. Nótese la lesión contralateral de aspecto residual sin realce de contraste y con pérdida tisular central que condiciona leve dilatación retráctil de la porción posterior del cuerpo del ventrículo lateral derecho en relación con LDT previa tratada.

2.5.2. Enfermedad de Marburg (encefalitis periaxial esclerótica)

La enfermedad de Marburg es una variante aguda, fulminante, monofásica y poco frecuente de EM, consecuencia de una desmielinización progresiva continua. En la RM se observan lesiones desmielinizantes atípicas extensas. La patología muestra lesiones altamente destructivas con infiltración extensa de macrófagos, desmielinización masiva y lesión axonal con necrosis y cavitación evidentes⁽³⁰⁾. Se ha encontrado una relación con una isoforma inmadura de la proteína básica de mielina⁽³¹⁾ (**Figura 7**). Deberá tratarse como se ha explicado previamente para la EMT, pero se aconseja iniciar inmunosupresión inmediata, pues suele haber pobre respuesta a la plasmaféresis⁽³²⁾. Hay casos descritos de buena evolución con alemtuzumab⁽³³⁾.

2.5.3. Enfermedad de Schilder (esclerosis mielinoclástica difusa)

Poser et al. defendieron que la enfermedad de Schilder es una forma juvenil (9-14 años) de EM⁽³⁴⁾ y restringieron el uso de este término a los casos que cumplían los siguientes criterios: 1) trastorno mielinoclástico crónico, con formación de una o más placas groseramente simétricas, que miden por lo menos 2 × 3 cm, alrededor del centro semioval; 2) ausencia de otras lesiones demostrables mediante medios clínicos, paraclínicos o de imagen, 3) ausencia de afectación del sistema nervioso periférico; 4) función adrenal normal; 5) ácidos grasos de cadena muy larga (VLFA) normales; y 6) histología cerebral idéntica a la de las lesiones de la EM. Justificaron la frecuente ausencia de BOC a tratarse de un estadio precoz de la enfermedad o a una respuesta inmunológica dependiente de la edad. Es una forma muy poco frecuente de EM con pronóstico variable, al igual que el resto de las variables tumefactivas y formas hiperagudas de EM.

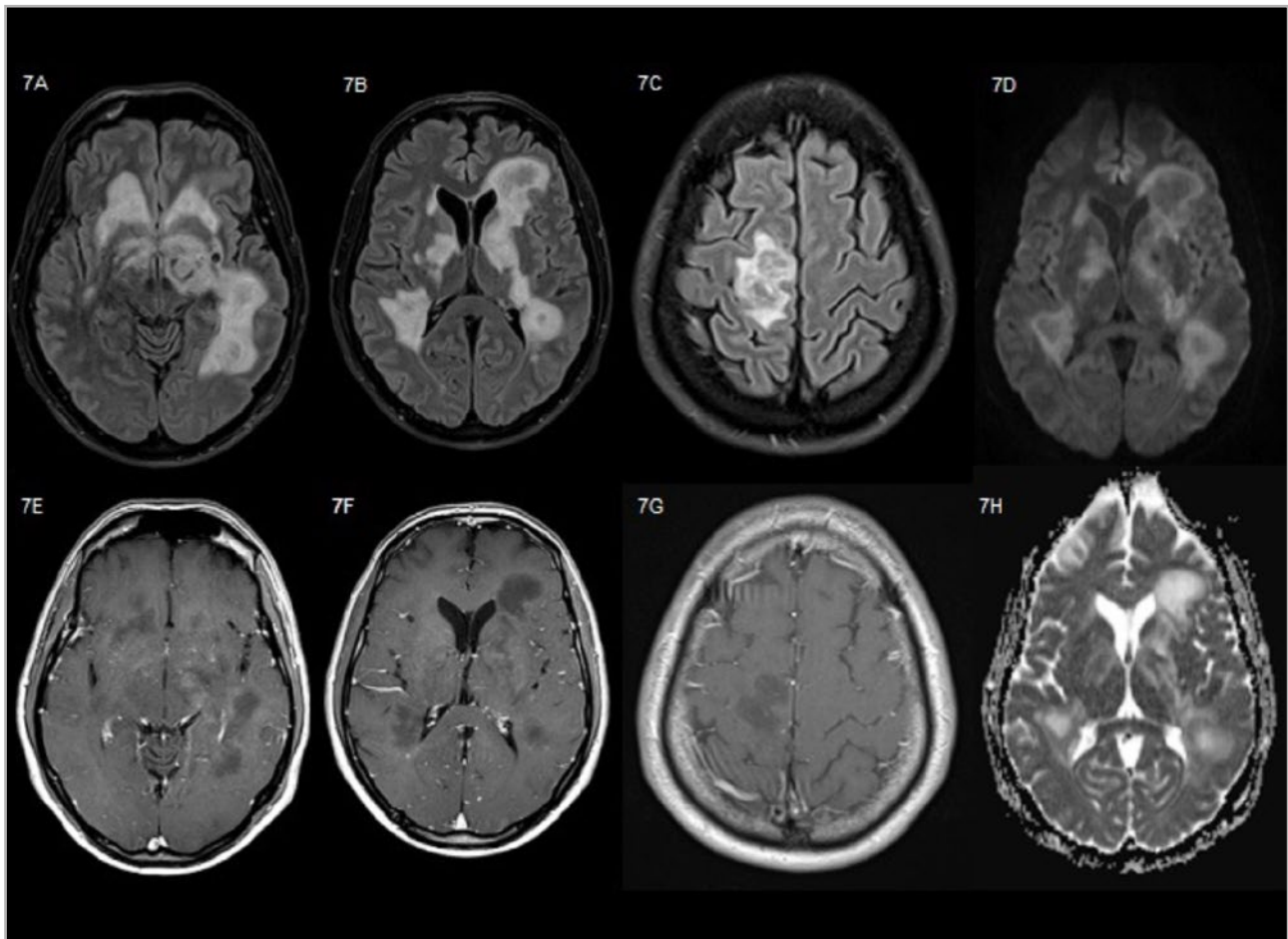


Figura 7. Caso propio. Resonancias magnéticas (RM) de paciente de 44 años sin antecedentes previos con enfermedad de Marburg. Secuencia FLAIR en axial (7A, 7B y 7C) que muestra extensas lesiones desmielinizantes afectando la sustancia subcortical blanca frontobasal bilateral con afectación mesencefálica, la sustancia blanca subcortical temporal izquierda periventricular bilateral subyuxtacortical parietal derecha, con leve efecto de masa. En la secuencia de difusión (7D y 7H) muestra una restricción de difusión periférica. En la secuencia potenciada en T1 poscontraste en axial (7E, 7F y 7G) se aprecia un sutil realce marginal en algunas de las lesiones.

Conclusiones

- Hay que hacer lo posible por distinguir radiológicamente una LDT de una neoplasia cerebral u otro proceso ocupante de espacio. Una LDT puede ser debida a una serie de afecciones desmielinizantes inflamatorias diferentes y la EM es el diagnóstico más común.
- Antes de biopsiar una lesión tumefactiva hay que pensar en la posibilidad de que se trate de una LDT y tratar con megadosis de corticoides.
- Las LDT son más frecuentes de lo que pensamos. La EM es la causa más común.
- Las decisiones de tratamiento para el largo plazo son difíciles de tomar en pacientes con LDT aisladas, que aún no cumplen criterios de EM o son seronegativos para un TENMO.
- Se debe hacer un estrecho seguimiento clínico y radiológico de los pacientes con LDT hasta tener garantía de que se ha adoptado una estrategia terapéutica adecuada y poder cambiar la actitud terapéutica si es necesario.
- Actualmente, el pronóstico de las LDT y las formas hiperagudas de EM es generalmente más favorable debido a su posibilidad diagnóstica mediante RM, a las técnicas de soporte vital y a la disponibilidad de fármacos. La mayoría de los pacientes recuperan una vida, al menos, parcialmente independiente.

Referencias bibliográficas

1. Patriarca L, Torlone S, Ferrari F, Di Carmine C, Totaro R, di Cesare E, Splendiani A. Is size an essential criterion to define tumefactive plaque? MR features and clinical correlation in multiple sclerosis. *Neuroradiol J*. 2016 Oct;29(5):384-9. [\[Pubmed\]](#)
2. Altintas A, Petek B, Isik N, Terzi M, Bolukbasi F, Tavsanlı M, et al. Clinical and radiological characteristics of tumefactive demyelinating lesions: follow-up study. *Mult Scler*. 2012 Oct;18(10):1448-53. [\[Pubmed\]](#)
3. Masdeu JC, Quinto C, Olivera C, Tenner M, Leslie D, Visintainer P. Open-ring imaging sign: highly specific for atypical brain demyelination. *Neurology*. 2000 Apr 11;54(7):1427-33. [\[Pubmed\]](#)
4. Given CA 2nd, Stevens BS, Lee C. The MRI appearance of tumefactive demyelinating lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Jan;182(1):195-9. [\[Pubmed\]](#)
5. Cha S, Pierce S, Knopp EA, Johnson G, Yang C, Ton A, et al. Dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging of tumefactive demyelinating lesions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001 Jun-Jul;22(6):1109-16. [\[Pubmed\]](#)
6. Majós C, Aguilera C, Alonso J, Julià-Sapé M, Castañer S, Sánchez JJ, et al. Proton MR spectroscopy improves discrimination between tumor and pseudotumoral lesion in solid brain masses. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009 Mar;30(3):544-51. [\[Pubmed\]](#)
7. Cianfoni A, Niku S, Imbesi SG. Metabolite findings in tumefactive demyelinating lesions utilizing short echo time proton magnetic resonance spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 Feb;28(2):272-7. [\[Pubmed\]](#)
8. Schiepers C, Van Hecke P, Vandenberghe R, Van Oostende S, Dupont P, Demaerel P, et al. Positron emission tomography, magnetic resonance imaging and proton NMR spectroscopy of white matter in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 1997 Feb;3(1):8-17. [\[Pubmed\]](#)
9. Hardy TA, Chataway J. Tumefactive demyelination: an approach to diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Sep;84(9):1047-53. [\[Pubmed\]](#)
10. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol*. 1999 Dec;46(6):878-86. [\[Pubmed\]](#)
11. Rubio-Guerra S, Massuet-Vilamajó A, Presas-Rodríguez S, Ramo-Tello C. Catastrophic demyelinating multifocal encephalitis. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021 Apr 7:S0213-4853(21)00042-6. Epub ahead of print. [\[Pubmed\]](#)
12. Ortega-Sierra MG, Delgado-Marrugo RD, Campo-Bedoya CC, Marín-Pérez G, Gómez-Caballero R, Hernández-Nieto BD, et al. Tumefactive multiple sclerosis: a rare but serious variable in multiple sclerosis. *Rom Neurosurg*. 2021;35(4):538-43. Disponible en: [\[Enalce\]](#)
13. Di Gregorio M, Torri Clerici VLA, Fenu G, Gaetani L, Gallo A, Cavalla P, et al. Defining the course of tumefactive multiple sclerosis: A large retrospective multicentre study. *Eur J Neurol*. 2021 Apr;28(4):1299-307. [\[Pubmed\]](#)

14. Lucchinetti CF, Gavrilova RH, Metz I, Parisi JE, Scheithauer BW, Weigand S, et al. Clinical and radiographic spectrum of pathologically confirmed tumefactive multiple sclerosis. *Brain*. 2008 Jul;131(Pt 7):1759-75. [\[Pubmed\]](#)
15. Frederick MC, Cameron MH. Tumefactive Demyelinating Lesions in Multiple Sclerosis and Associated Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016 Mar;16(3):26. [\[Pubmed\]](#)
16. Totaro R, Di Carmine C, Splendiani A, Torlone S, Patriarca L, Carrocci C, et al. Occurrence and long-term outcome of tumefactive demyelinating lesions in multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2016 Jul;37(7):1113-7. [\[Pubmed\]](#)
17. Sánchez P, Meca-Lallana V, Barbosa A, Manzanares R, Palmí I, Vivancos J. Tumefactive demyelinating lesions of 15 patients: Clinico-radiological features, management and review of the literature. *J Neurol Sci*. 2017 Oct 15;381:32-38. [\[Pubmed\]](#)
18. Hardy TA, Chataway J. Tumefactive demyelination: an approach to diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Sep;84(9):1047-53. [\[Pubmed\]](#)
19. Villarreal JV, Abraham MJ, Acevedo JAG, Rai PK, Thottampudi N, Fang X, Gogia B. Tumefactive multiple sclerosis (TMS): A case series of this challenging variant of MS. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Feb;48:102699. [\[Pubmed\]](#)
20. Sánchez P, Meca-Lallana V, Vivancos J. Tumefactive multiple sclerosis lesions associated with fingolimod treatment: Report of 5 cases. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Oct;25:95-98. [\[Pubmed\]](#)
21. Moghadasi AN, Baghbanian SM. Tumefactive demyelinating lesions in a patient with multiple sclerosis receiving natalizumab. *Acta Neurol Belg*. 2019 Mar;119(1):137-9. [\[Pubmed\]](#)
22. Jander S, Turowski B, Kieseier BC, Hartung HP. Emerging tumefactive multiple sclerosis after switching therapy from natalizumab to fingolimod. *Mult Scler*. 2012 Nov;18(11):1650-2. [\[Pubmed\]](#)
23. Wehrum T, Beume LA, Stich O, Mader I, Mäurer M, Czaplinski A, et al. Activation of disease during therapy with alemtuzumab in 3 patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2018 Feb 13;90(7):e601-e605. [\[Pubmed\]](#)
24. Hyun JW, Kim Y, Kim G, Kim SH, Kim HJ. Severe B cell-mediated disease activation despite two cycles of alemtuzumab in a patient with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2019 Dec;25(14):1942-5. [\[Pubmed\]](#)
25. Zhu N, Presas-Rodríguez S, Núñez-Marín F, Quirant-Sánchez B, Ramo-Tello C. Single pseudotumour lesion, a rare debut presentation of optic neuromyelitis spectrum disorder. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021 Jun;36(5):396-8. [\[Pubmed\]](#)
26. Ataka T, Kimura N, Matsubara E. A case of myelin oligodendrocyte glycoprotein-antibody-associated disease presenting with tumefactive demyelinating lesion. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Aug;43:102191. [\[Pubmed\]](#)
27. Zettl UK, Stüve O, Patejdl R. Immune-mediated CNS diseases: a review on nosological classification and clinical features. *Autoimmun Rev*. 2012 Jan;11(3):167-73. [\[Pubmed\]](#)
28. Stadelmann C, Ludwin S, Tabira T, Guseo A, Lucchinetti CF, Leel-Ossy L, et al. Tissue preconditioning may explain concentric lesions in Baló's type of multiple sclerosis. *Brain*. 2005 May;128(Pt 5):979-87. [\[Pubmed\]](#)



29. Xie JS, Jeeva-Patel T, Margolin E. Baló's concentric sclerosis - A rare entity within the spectrum of demyelinating diseases. J Neurol Sci. 2021 Sep 15;428:117570. [\[Pubmed\]](#)
30. Hu W, Lucchinetti CF. The pathological spectrum of CNS inflammatory demyelinating diseases. Semin Immunopathol. 2009 Nov;31(4):439-53. [\[Pubmed\]](#)
31. Wood DD, Bilbao JM, O'Connors P, Moscarello MA. Acute multiple sclerosis (Marburg type) is associated with developmentally immature myelin basic protein. Ann Neurol. 1996 Jul;40(1):18-24. [\[Pubmed\]](#)
32. Vakrakou AG, Tzanetakos D, Argyrakos T, Koutsis G, Evangelopoulos ME, Andreadou E, et al. Recurrent Fulminant Tumefactive Demyelination With Marburg-Like Features and Atypical Presentation: Therapeutic Dilemmas and Review of Literature. Front Neurol. 2020 Jun 30;11:536. [\[Pubmed\]](#)
33. Gobbin F, Marangi A, Orlandi R, Richelli S, Turatti M, Calabrese M, et al. A case of acute fulminant multiple sclerosis treated with alemtuzumab. Mult Scler Relat Disord. 2017 Oct;17:9-11. [\[Pubmed\]](#)
34. Poser CM, Goutières F, Carpentier MA, Aicardi J. Schilder's myelinoclastic diffuse sclerosis. Pediatrics. 1986 Jan;77(1):107-12. Erratum in: Pediatrics 1986 Jul;78(1):138. [\[Pubmed\]](#)

Caso clínico

Se trata de una mujer de 53 años de edad que en enero de 2013 acude al Servicio de Urgencias por haber sufrido en su domicilio una crisis comicial con relajación esfinteriana.

Antecedentes médicos

- Muy fumadora.
- En seguimiento desde hace muchos años por trastorno de la personalidad (ansiedad, depresión y agorafobia), en tratamiento con topiramato, duloxetina, alprazolam y olanzapina.
- Hipercolesterolemia en tratamiento con simvastatina.
- Rectorragias en 2011. Estudio con colonoscopia negativo.

Antecedentes médicos familiares

No refiere de interés.

Exploración

En urgencias se le observa disartria y trastornos prensiles de la mano, posibles crisis de ausencia vs. parciales complejas y lateropulsión derecha de la marcha.

Se realiza tomografía computarizada (TC) craneal (23 de enero de 2013), donde se observa: masa única parenquimatosa infiltrativa de densidad heterogénea, contornos parcialmente definidos y edema vasogénico-infiltración perilesional de 35 × 19 × 31 mm (AP × LL × CC), localizada en el tronco del cuerpo caloso y que se extiende hasta el centro semioval izquierdo. Tras la administración de contraste endovenoso, la lesión presenta un realce periférico con centro hipodenso sugestivo de área necrótica. Produce efecto masa sobre el parénquima cerebral adyacente y desplaza caudalmente el asta frontal del ventrículo lateral izquierdo. Los hallazgos descritos sugieren neoplasia primaria cerebral de alto grado, sin poder descartar

lesión metastásica. Lesión de coeficiente de atenuación similar al líquido cefalorraquídeo (LCR), bien definida, con calcificaciones en la periferia y que no presenta captación de contraste endovenoso, de $21 \times 21 \times 5$ mm (AP $\times$ LL $\times$ CC) localizada en la porción más posterior del tercer ventrículo, en la glándula pineal, sugestiva de lesión quística (**Figura 1**).

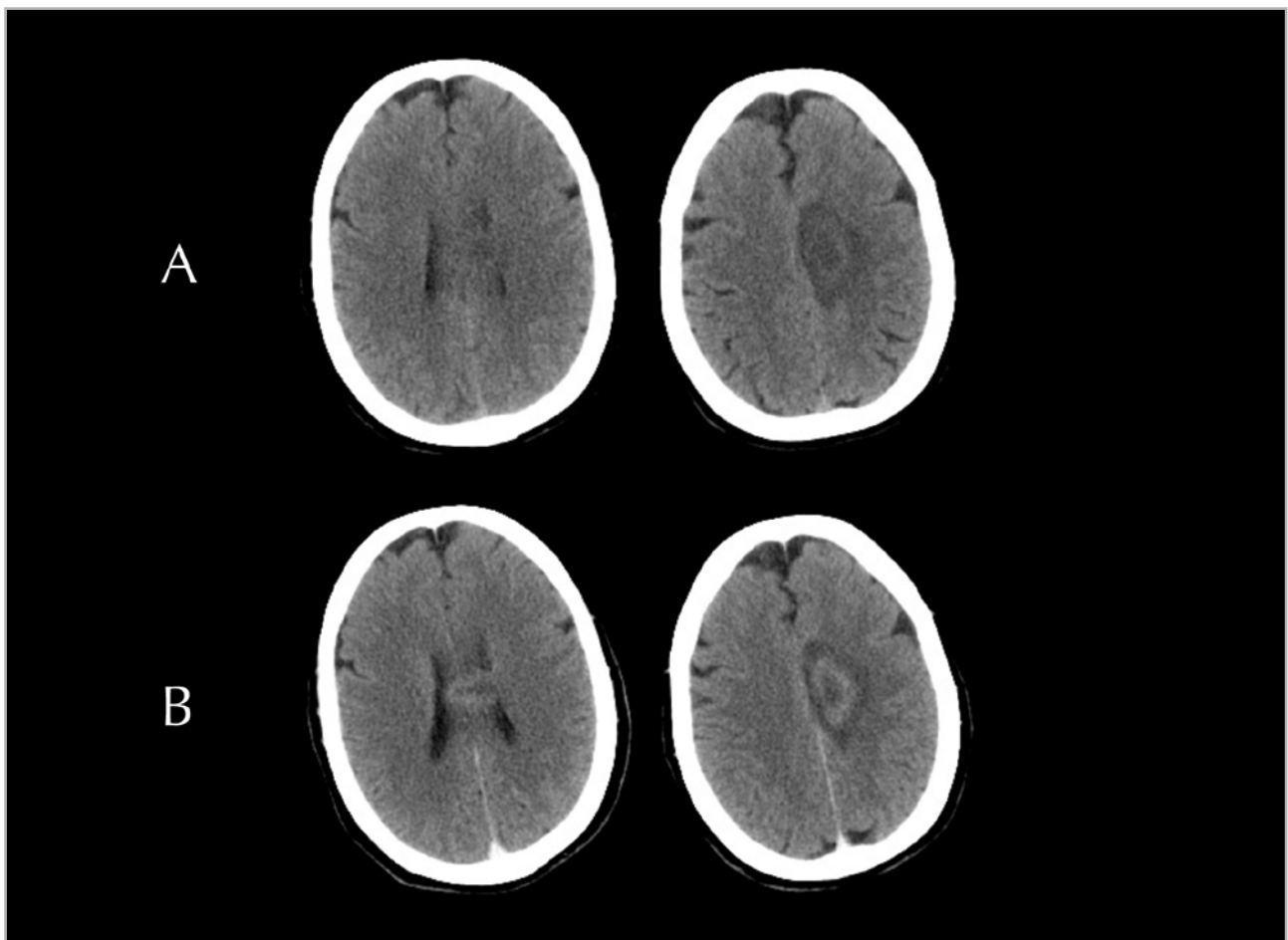


Figura 1. A: tomografía computarizada (TC) simple sin contraste; B: TC simple con contraste yodado endovenoso.

Dada la TC craneal, se solicita resonancia magnética (RM) cerebral (25 de enero de 2013), que muestra: tumoración en la circunvolución del cíngulo izquierdo con extensión al cuerpo calloso, de 29×17 mm (AP-LL). Captación anular con gadolinio que se correlaciona con halo de restricción de difusión. Presencia de hiperintensidad en FLAIR/T2 rodeando la lesión. Escaso efecto de masa. A valorar tumoración glial de alto grado, M1 y, menos probablemente, linfoma (**Figura 2**).

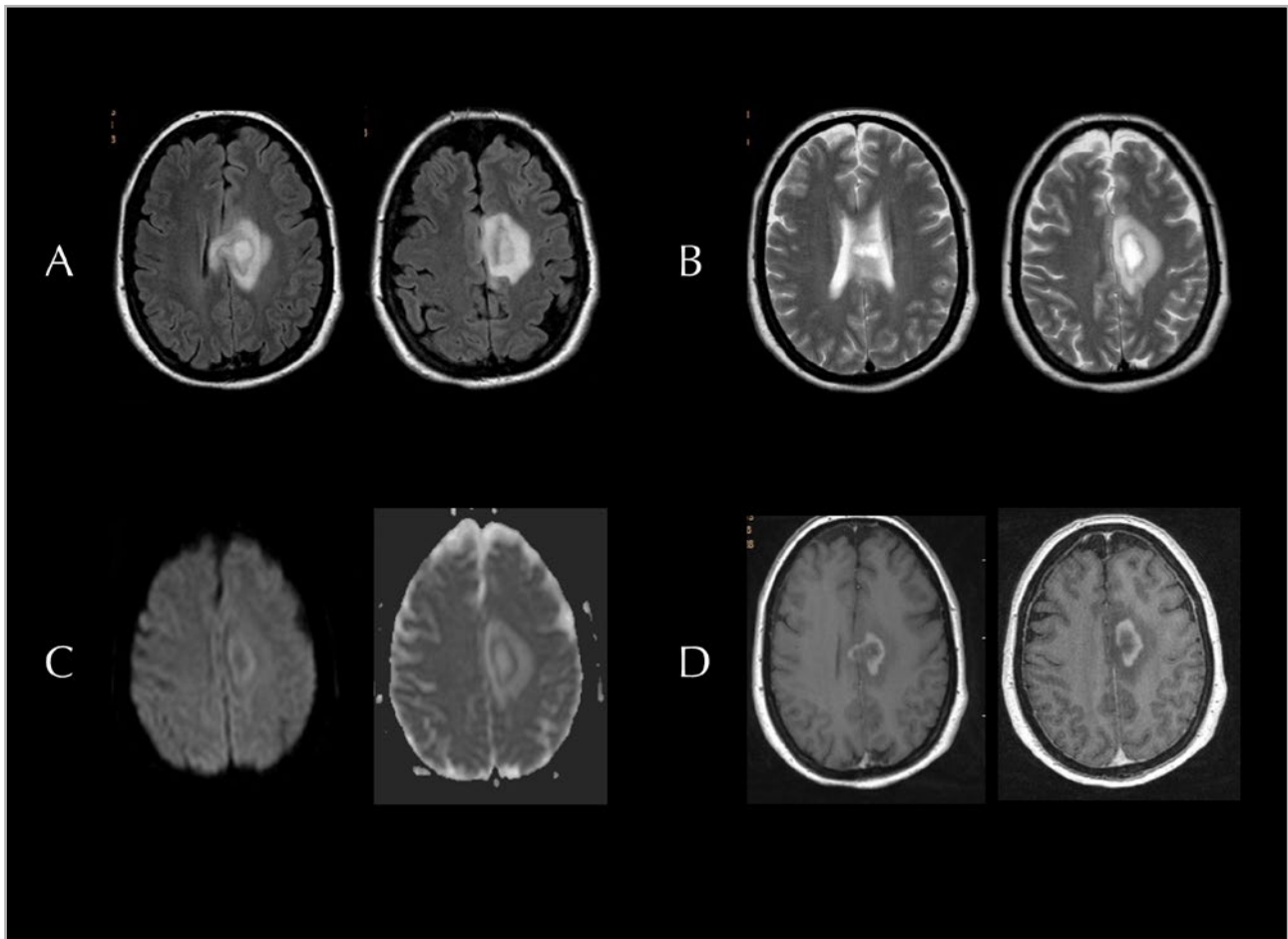


Figura 2. Resonancia magnética cerebral. A: secuencias FLAIR; B: secuencias potenciadas en T2; C: secuencias en difusión; D: secuencias potenciadas en T1 posgadolinio.

La paciente ingresa en neurocirugía con la sospecha de un tumor cerebral y empieza tratamiento con dexametasona 10 días antes de realizarle una biopsia cerebral.

Se realiza una biopsia cerebral (6 de febrero de 2013), guiada por imagen y asistida por neuronavegador y VG de la lesión ocupante de espacio frontal parasagital izquierda. La muestra presenta un marcado infiltrado histiocitario sin evidencia de componente linfoide que se acompaña de una proliferación astrocitaria de aspecto reactivo. No muestra necrosis ni hiperplasia microvascular. La inmunotinción para IDH1 es negativa. Se observan ocasionalmente células positivas para P53 y un Ki67 del 10%. La mayoría de las células astrocitarias presentan inmunotinción WT1 y, aunque se ha descrito que este marcador ayuda a catalogar la lesión como neoplásica, son varios los estudios que apuntan que también se observa positividad en algunos casos como astrocitosis reactiva. Por ello, dada la sospecha diagnóstica de malignidad,

creemos necesaria una nueva toma de muestra, porque es posible que la presente biopsia no sea representativa del centro de la lesión y, dada la presencia de abundantes macrófagos, no permite detectar la existencia de potenciales células neoplásicas aisladas. Aunque las tinciones de PAS y PASD son positivas en el citoplasma de células histiocitarias, el estudio ultraestructural no ha revelado que se trate de una enfermedad de Whipple.

Se realiza una TC abdominal (7 de febrero de 2013) que muestra: afectación pulmonar bilateral en forma de opacidades en vidrio deslustrado, inespecíficas (¿infeccioso?, ¿áreas de mínimo edema?, ¿pequeños focos hemorrágicos?), a valorar clínicamente.

Estando la paciente en tratamiento con dexametasona y evolucionando bien clínicamente, se solicita una RM cerebral que se realiza 6 semanas más tarde.

La RM cerebral del 21 de marzo de 2013 muestra una resolución parcial de la lesión del cíngulo y el cuerpo calloso izquierdo.

Dados los marcados cambios, se aconseja un nuevo control en un plazo aproximado de 4 meses. Se retiran los corticoides (**Figura 3**).

El 27 de julio de 2013 acude a urgencias por temblor, cefalea, decaimiento...

Se realiza una TC cerebral en la que, respecto a última exploración de RM, no se observan cambios valorables.

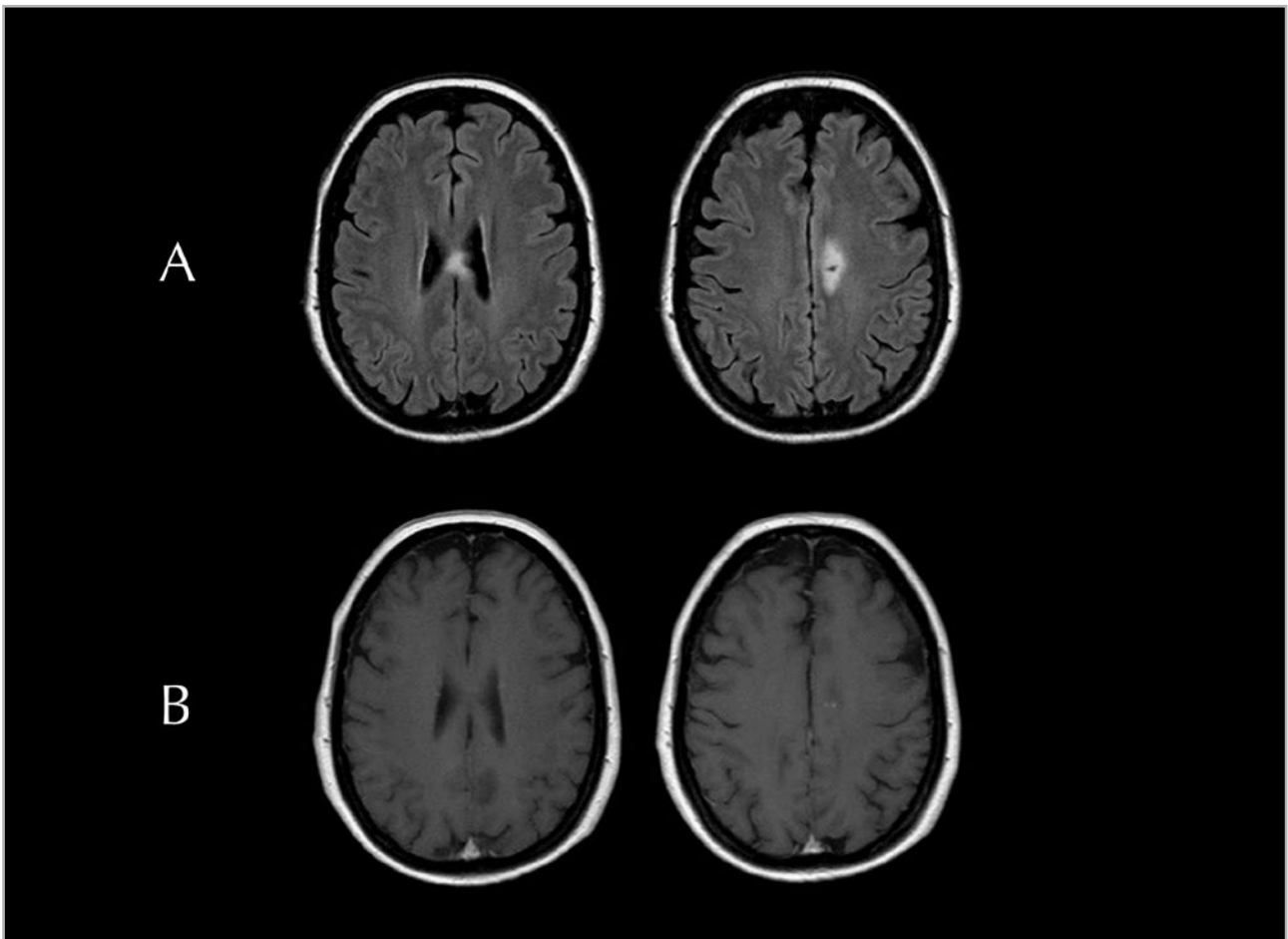


Figura 3. Resonancia magnética cerebral. A: secuencias FLAIR; B: secuencias potenciadas en T1 posgadolinio.

La paciente evoluciona favorablemente.

Se realiza una nueva RM cerebral el 16 de agosto de 2013, de control de la lesión en cíngulo-cuerpo calloso, que presenta una tendencia a la progresiva disminución de tamaño. Persiste una leve captación puntiforme de contraste intralesional (**Figura 4**).

La exploración neurológica en este momento sigue siendo completamente normal. Es diestra. No se observan alteraciones del lenguaje. Se siente cansada.

Se realizan potenciales evocados visuales (damero) (13 de enero de 2014) que muestran una muy leve alteración de la conducción de la vía óptica a nivel prequiasmático derecho.

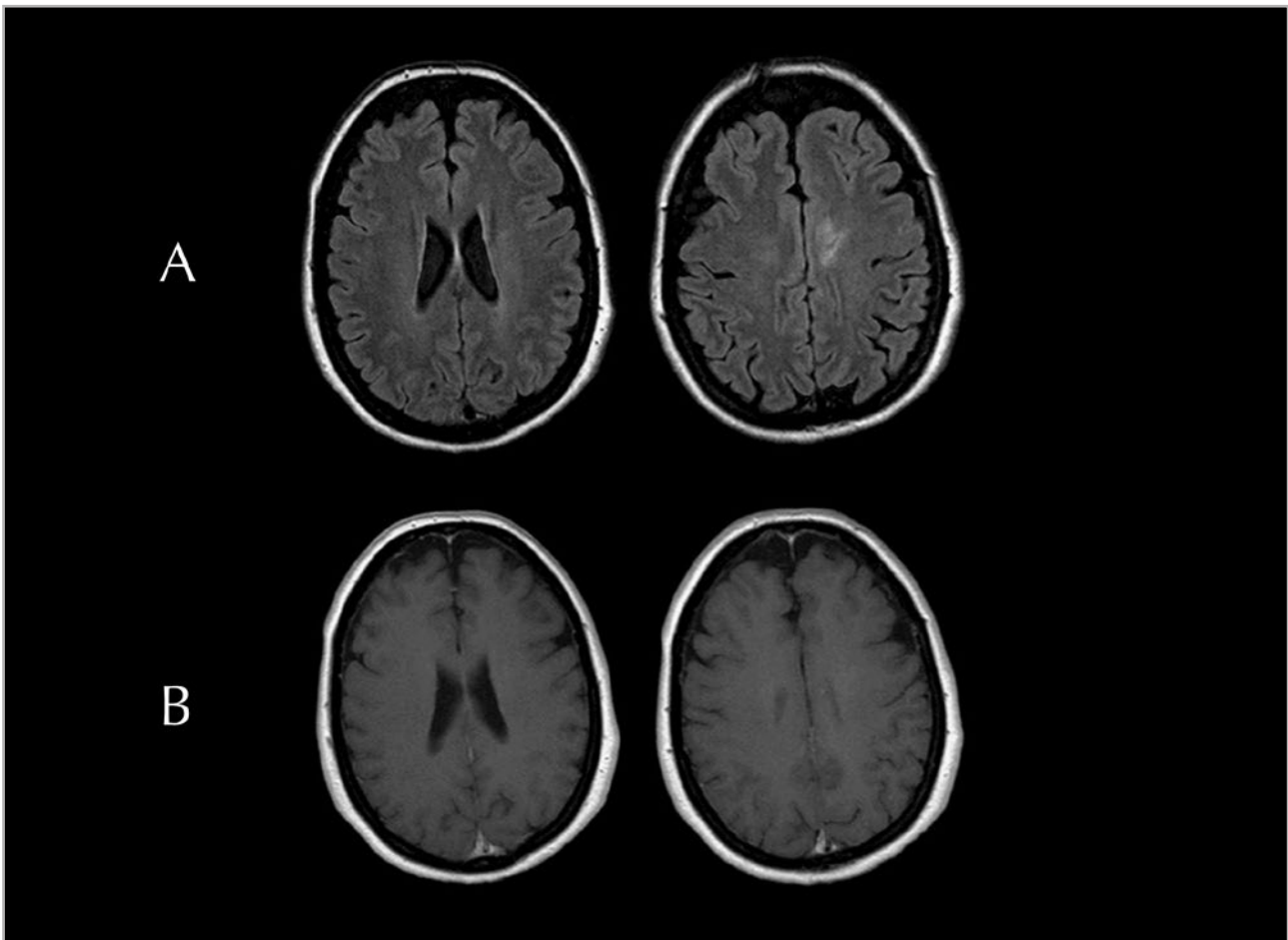


Figura 4. Resonancia magnética cerebral. A: secuencias FLAIR; B: secuencias potenciadas en T1 posgadolinio.

Se realiza una punción lumbar (18 de noviembre de 2013), con los siguientes resultados: bioquímica normal. Bandas oligoclonales negativas. Citología: muy ocasionales linfocitos.

De nuevo, se realiza una RM cerebral (23 de enero de 2014), donde se observa: estabilidad del área hiperintensa en FLAIR que afecta el cíngulo izquierdo y se extiende sutilmente por el cuerpo calloso, persistiendo una lesión residual secundaria al trayecto de la biopsia en el centro semioval izquierdo. Tras la administración de contraste, no se aprecia realce.

Se realiza también una RM medular completa (23 de enero de 2014), que resulta normal.

Se retira el tratamiento anticomicial.

En la exploración neuropsicológica realizada el 4 de junio de 2014 se detecta déficit de atención, una alteración de la memoria verbal debida a un déficit de codificación y disfunción ejecutiva, y puntuaciones en un nivel normal-bajo en velocidad motora, memoria visual y fluencia verbal. Se observa un deterioro cognitivo leve de perfil frontosubcortical y predominio atencional/frontal que podría estar relacionado con los antecedentes de la paciente (lesión pseudotumoral, síndrome depresivo, trastorno de la personalidad y tratamiento farmacológico).

Se realiza una nueva RM cerebral el 28 de mayo de 2015, sin cambios con respecto al examen previo.

De nuevo, la RM cerebral del 18 de mayo de 2017 no muestra cambios relevantes respecto a la previa. También persiste algún pequeño foco gliótico en la sustancia blanca supratentorial subcortical, sin cambios relevantes respecto al estudio previo y que es de aspecto totalmente inespecífico.

Se realiza un electroencefalograma (EEG) el 2 de mayo de 2019, valorable dentro de los límites de la normalidad para la edad de la paciente. No se observan grafoelementos compatibles con actividad epileptiforme intercrítica.

En la RM cerebral del 9 de mayo de 2019 no se aprecian lesiones de aspecto desmielinizante que sean de nueva aparición, persistiendo la imagen de aspecto residual en el hemisferio izquierdo que ya se apreciaba los estudios previos (**Figura 5**).

En la última visita de enero de 2022 la paciente llevaba 3 años de evolución y se encontraba con la misma calidad de vida que antes del debut de la lesión desmielinizante pseudotumoral. Sin tratamiento anticomitial y sin crisis epilépticas. Sin tratamiento inmunomodulador, no ha vuelto a desarrollar más lesiones desmielinizantes hasta el momento.

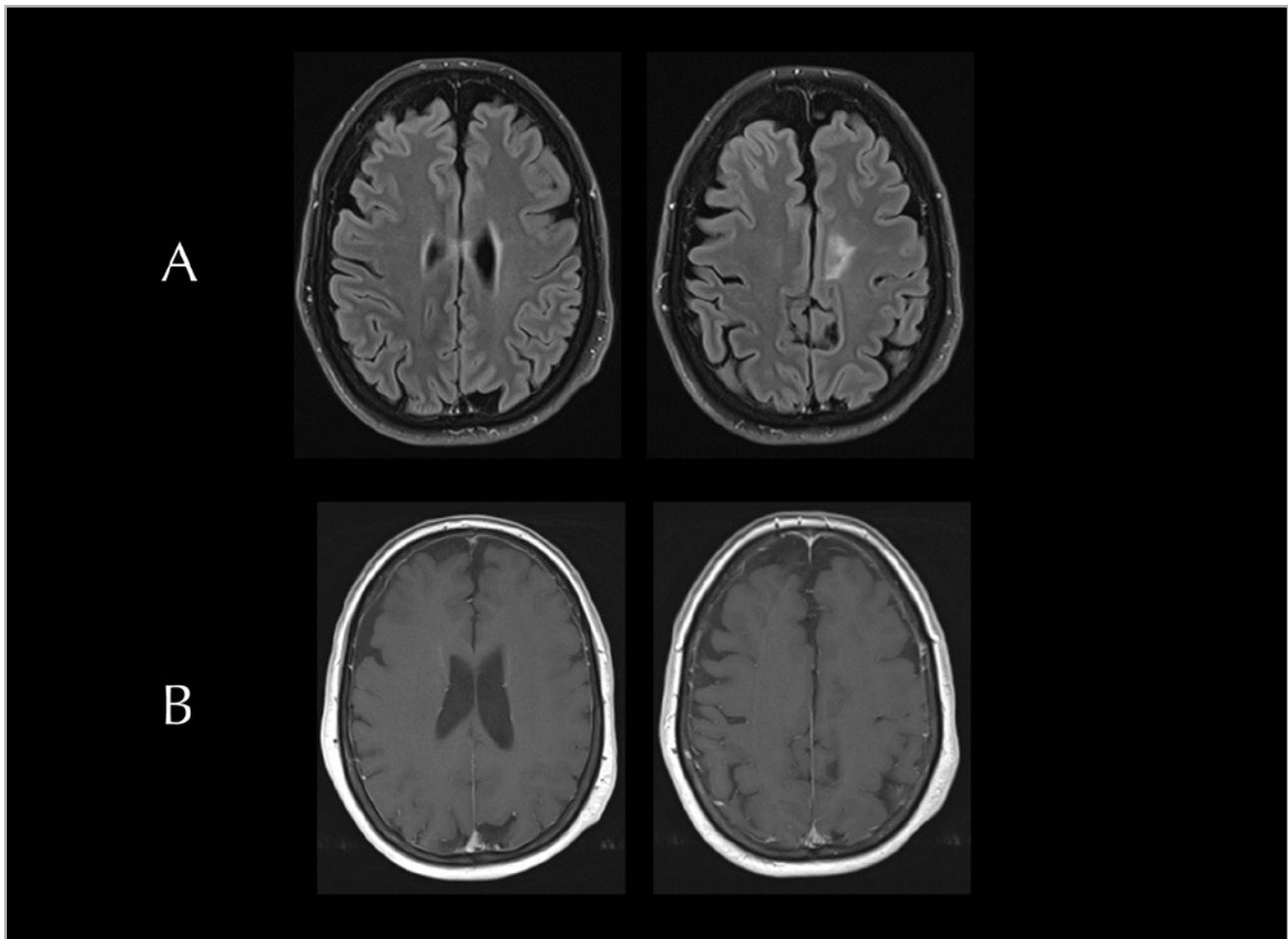


Figura 5. Resonancia magnética cerebral. A: secuencias FLAIR; B: secuencias potenciadas en T1 posgadolinio.

Comentarios

Este caso es un ejemplo del manejo bastante frecuente de una lesión desmielinizante tumefactiva (LDT) o pseudotumoral. Desde un hospital comarcal se remite directamente al Servicio de Neurocirugía a un paciente con la sospecha de tumor cerebral, donde se le realiza una biopsia cerebral. La biopsia no es concluyente. Se aconseja una segunda biopsia. En las pruebas de neuroimagen de control se observa la involución significativa de la lesión y surge el diagnóstico de LDT, por lo que se hace interconsulta a neurología, quien decide los pasos futuros a seguir. Afortunadamente, la biopsia cerebral no causó morbilidad en este caso.



Conclusiones

La recomendación tanto para neurocirujanos como para neurólogos es que, ante una lesión tumefactiva, hay que tener presente la posibilidad de que se trate de una LDT y, antes de hacer una biopsia cerebral, iniciar un tratamiento con corticoides que pueda dar opción a hacer el diagnóstico de LDT si se produce una involución significativa de su tamaño.