

11254

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE
I.S.S.S.T.E.

CORRELACION ENTRE HALLAZGOS
CLINICOS ELECTROFISIOLOGICOS
Y DE IMAGEN EN IRM EN PACIENTES CON
ESCLEROSIS MULTIPLE Y ENCEFALOMIELITIS
DISEMINADA AGUDA

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
NEUROLOGO PEDIATRA
P R E S E N T A
DR. ALEJANDRO REA ROSAS

NR 299.2005



MEXICO, D.F.

2005

0348528



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.


Dr. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ
SUB DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION




Dr. JUVENAL GUTIERREZ MOCTEZUMA
PROFESOR TITULAR DEL CUM




Dr. JUVENAL GUTIERREZ MOCTEZUMA
ASESOR DE TESIS


Dr. ALEJANDRO REA ROSAS
AUTOR



Agradecimientos:

A Lorena: Por su apoyo incondicional, ningún agradecimiento es suficiente. Te amo.

A Valeria y: Espero que el futuro me de oportunidad de reponer con calidad el tiempo que estuvimos alejados

A Martha: Por esperar

INDICE

RESUMEN-SUMMARY

I.- INTRODUCCIÓN	1
II.- OBJETIVO	9
III.- MATERIAL Y MÉTODOS	10
IV.- RESULTADOS	12
V.- DISCUSIÓN	20
VI.- CONCLUSION	24
VII.- BIBLIOGRAFÍA	25
VIII.- ANEXO	27

Correlación entre hallazgos clínicos electrofisiológicos y de imagen en IRM en pacientes con esclerosis múltiple y encefalomiелitis diseminada aguda

Departamento de Neurología Pediátrica CMN "20 de Noviembre"

RESUMEN:

La esclerosis múltiple (EM) y la encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA) son trastornos que presentan lesiones desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC) y comparten parte de un mismo espectro clínico, electrofisiológico y radiológico al inicio, el diagnóstico diferencial es difícil. Existen pocos estudios comparativos sobre la posibilidad de diferenciarlas durante el primer evento.

OBJETIVO:

Comparar los hallazgos clínicos, electrofisiológicos e imagenológicos en IRM en pacientes con esclerosis múltiple y encefalomiелitis diseminada aguda y determinar si existen hallazgos que ayuden a su diferenciación.

MATERIAL Y METODOS

Se desarrollo un estudio retrospectivo, transversal y comparativo analizando los expedientes clínicos de 13 pacientes pediátricos, 8 con diagnóstico de EM y 5 con EMDA en el CMN "20 de Noviembre".

RESULTADOS:

El promedio de edad para pacientes con EM fue de 8.4 años (rango 3-13) con predominancia de sexo masculino. Para pacientes con EMDA la edad promedio fue de 6.8 años (2-12) con predominancia de sexo femenino. Los signos clínicos mas frecuentes en ambas patologías fueron la afectación de pares craneales y paresias de extremidades, el único hallazgo con significado estadístico fue la alteración de lenguaje presente solo en pacientes con EMDA ($p=0.00684$). El antecedente de cuadro infeccioso fue mas frecuente en EMDA (5/5 pacientes) que en EM (5/8 pacientes), afectando vías respiratorias ($p=0.08385$). La pleocitosis e hiperproteinorraquia fueron mas evidentes en pacientes con EMDA. Un electroencefalograma paroxístico se observó en 4/8 pacientes con EM y lento difuso en 3/5 con EMDA, concordante con encefalopatía ($p=0.00789$). La lesión de la sustancia blanca periventricular en placa delimitada en EM y amorfa en EMDA en las imágenes de resonancia magnética presentaron significado estadístico ($p=0.00684$). La afectación de corteza cerebral solo se presentó en pacientes con EMDA. Ninguno de los pacientes con EMDA presentó secuelas permanentes.

CONCLUSION:

La presentación de encefalopatía por clínica y electroencefalografía, la forma de lesión en sustancia blanca periventricular y la afectación de corteza, son los hallazgos que pueden ayudar en la diferenciación de estas dos patologías durante el primer evento.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, encefalomiелitis diseminada aguda, lesiones desmielinizantes, electroencefalograma, imagenología por resonancia magnética

SUMMARY

Objective: To describe clinical features, electrophysiologic and IRM findings in patients with multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis and to determine if these findings help to differentiate them at onset.

Material and Methods:

We realize a retrospective, transverse and comparative study analyzing the inpatient database files of 13 pediatrics patients, 8 with multiple sclerosis (SM) and 5 with acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) at the CMN "20 de Noviembre".

Results: The mean age at onset for MS was 8.4 years (range 3-13) with male predominance, for ADEM the age mean was 6.8 years (range 2-12) with female predominance. Cranial nerve palsy and limbs paresis were the most prominent features in both MS and ADEM. Language disturbs was the prominent feature in patients with ADEM ($p=0.00684$). The preceding of respiratory infectious illness was present in 5/5 patients with ADEM and in 5/8 patients with MS ($p=0.08385$). Pleocytosis mean was elevated in ADEM 36/mL and 6/ml for MS patients. Burst electroencephalographic activity was seeing in 4/8 patients with MS an diffuse slow background activity was observed in 3/5 patients with ADEM. Delimited periventricular white matter lesions in MS patients and amorphous plaques in patients with ADEM show statistical significance ($p=0.00684$). Cortex lesions was present only in ADEM patients. No permanent neurological deficit was observed in ADEM patients.

Conclusions: The consciousness impairment with encephalopathic electrophysiologic findings and the white matter and cortex lesions are the prominent features to differentiate between these pathologies at onset.

Key words: Multiple sclerosis, acute disseminated encephalomyelitis, demyelinating lesions, electroencephalogram, MRI (magnetic resonance imaging).



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE POSTGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

**Correlación entre hallazgos clínicos electrofisiológicos y de imagen
en IRM en pacientes con esclerosis múltiple y encefalomiелitis
diseminada aguda**

**TESIS DE POSTGRADO
Que para obtener el título de
NEUROLOGO PEDIATRA
PRESENTA:**

ALEJANDRO REA ROSAS

Introducción:

Por definición la encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA) y la esclerosis múltiple (EM) deben manifestar afectación diseminada del SNC (más de un sitio clínico o radiológico). Existe dilema de si EMDA y EM son trastornos clínicos distintos o parte de un mismo espectro.

Algunos estudios han propuesto el sinónimo de encefalomiелitis post-infecciosa para EMDA, dado el gran porcentaje de infección precedente al cuadro inicial. Términos como encefalomiелitis diseminada bifásica o encefalomiелitis diseminada multifásica (EMDM) se han empleado para aquellos casos en los que se presentan recaídas. El término de encefalomiелitis aguda hemorrágica se ha usado para aquellos cuadros con lesiones desmielinizantes hemorrágicas que generalmente tienen un curso fatal, esta forma conocida como enfermedad de Weston-Hurst se considera que representa un mayor grado de severidad de la EMDA ¹.

La EMDA es mas común en niños y adultos jóvenes posterior a un cuadro viral o de vacuna mientras que la EM se presenta con mayor frecuencia en adultos (aunque existen casos en los cuales no se ha encontrado ningún factor precipitante) la mayoría de las veces sin un cuadro infeccioso precedente. Los reportes demográficos en EUA mencionan que la presentación de EM entre los niños menores de 16 años es de 2.7 - 4.4%. *Mikaeloff y cols* ². reportaron un promedio de edad 7.1 y 12 años en pacientes pediátricos para EMDA y EM respectivamente. La mayoría de los reportes de EMDA muestran una incidencia pico entre 3 y 10 años ^{3,4,5}. Sin embargo en ocasiones la edad de presentación puede ser de poca ayuda, ya que se han reportado casos de EM en pacientes tan jóvenes como menores de 6 años, el caso de edad de inicio mas temprano corresponde a una niña de tan solo 10 meses de edad ^{6,7}.

Cuando un primer evento de desmielinización se presenta en la adolescencia es mas probable que se trate de EM que en un paciente mas pequeño, por el contrario cuando el primer evento de desmielinización se presenta en un paciente en edad preescolar o escolar es mas probable que se trate de EMDA ². No se ha encontrado predominancia de sexo en pacientes con EMDA aunque algunas series reportan una leve predominancia en el sexo masculino ^{2,4,5}. En contraste el sexo femenino está mas predispuesto a desarrollar EM, particularmente en niños escolares y adolescentes ².

Algunas publicaciones de seguimiento de niños con un primer episodio de desmielinización del sistema nervioso central (SNC) han mostrado una tasa más alta de progresión a EM que otras patologías que cursan con desmielinización^{2,8}.

La presentación de síndromes mediados por una infección, como la EMDA, son mas comunes en la primavera y el invierno. Entre 51% y 74% de los casos de EMDA tienen antecedente de una infección precipitante con una latencia promedio de dos semanas^{2,5,8}. Un gran número de agentes infecciosos pueden precipitar EMDA, aunque el aislamiento del agente específico es poco común, las causas mas frecuentes son: Virus de Epstein Barr, Herpes simplex, varicela, rubéola, influenza A y B, parotiditis, citomegalovirus, sarampión, adenovirus, enterovirus, poliovirus, bacterias como mycoplasma y Streptococcus del grupo A. La EMDA por streptococcus tiene una particular predisposición en daño a ganglios basales⁸. Aunque las infecciones pueden precipitar las recaídas en EM, su asociación con infecciones y con las estaciones es menos marcada (solo el 16% de los pacientes tienen una infección en el mes precedente)^{2,5}.

Es mas frecuente que los pacientes con EMDA tengan una presentación con encefalopatía y pueden ser inicialmente diagnosticados como encefalitis viral, entidad de la cual clínicamente, es casi imposible hacer diagnóstico diferencial, ya que comparten el mismo espectro de signos y síntomas; en estos casos la imagenología por resonancia magnética (IRM), mostrará inflamación del lóbulo temporal manifestada como hiperintensidad en secuencia ponderada en T2, pero no en forma de placas.

La presentación clínica común de los pacientes con EMDA incluye vómito, cefalea, somnolencia y meningismo. Estos síntomas no son comunes en EM.

El espectro clínico de la EMDA no se conoce ampliamente y puede variar de un episodio subclínico detectado por la aparición de áreas multifocales en tiempo de relajación prolongado en T2 y FLAIR de la IRM de cerebro a un cuadro rápidamente progresivo con crisis y coma que lleva a la muerte⁹.

Por otra parte ya que tanto la EM como la EMDA son trastornos diseminados del SNC, un amplio rango de signos neurológicos son posibles, como son los piramidales,

cerebelosos y de tallo. La encefalopatía con sensorio alterado y depresión del estado de conciencia es mas común en EMDA (45%-75%) que en EM (13%-35%)^{2,5,8}.

La neuritis óptica se presenta en ambas, pero es frecuentemente bilateral en EMDA, mientras que es típicamente unilateral en EM. La presencia de crisis existe en el 13-35% de los pacientes con EMDA, en contraste, las crisis se consideran raras en la esclerosis múltiple¹⁰, aunque algunos investigadores las reportan hasta de un 10% – 22%¹¹.

El cuadro de EMDA tiende a ser mas florido, frecuentemente hay múltiples signos y síntomas (presentación polisintomática), mientras los signos y síntomas aislados son mas comunes en EM^{2,5}.

El diagnóstico de EM se realiza de acuerdo a los criterios de Poser de la siguiente tabla¹²:

Categoría EM	Núm de brotes	Núm. evidencias clínicas		Núm evidencias paraclínicas		LCR (BOC o IgG)
Clínicamente Definida	2	2				
	2	1	Y	1		
Definida con apoyo de laboratorio	2	1	Ó	1	Y	+
	1	2			Y	+
	1	1	Y	1	Y	+
Clínicamente Probable	2	1				
	1	2				
	1	1	Y	1		
Probable basada en laboratorio	2				Y	+

Existen también los criterios diagnósticos de MacDonald publicados en año 2001, pero estos criterios se consideran mas relevantes para individuos con edades entre los 10 y 59 años comparados con los criterios de Poser del año 1983^{2,11,13}. En el presente trabajo solo se tomaron para el diagnóstico los criterios de Poser.

El curso de la EM puede seguir 4 patrones evolutivos definidos de la siguiente manera:

- 1.- **Recurrente-remitente:** Ataques agudos claramente definidos seguidos de una recuperación completa o parcial al nivel de discapacidad preexistentes o secuelas. No progresión de la enfermedad en los periodos entre los ataques (latencia 1-10 años).
- 2.- **Secundariamente progresiva:** Ocurre después de una fase de la recurrente –remitente con progresión de la enfermedad, con o sin recurrencias, pequeñas remisiones.
- 3.- **Primariamente progresiva:** Progresión de la enfermedad desde su inicio, con o sin algunas mejorías temporales.
- 4.- **Progresiva recurrente:** Enfermedad progresiva desde el inicio, con claras recurrencias agudas que son seguidas de una recuperación parcial o completa al grado preexistente de discapacidad.

En los niños, la EM se presenta primariamente de manera recurrente-remitente (56% de las ocasiones).

Ruggieri y cols. en un estudio de esclerosis múltiple en niños menores de 6 años de edad, encontraron las siguientes manifestaciones clínicas al momento de la presentación de la enfermedad: Disfunción del tallo 25%, alteraciones motoras y sensitivas 17.5%, neuritis óptica 16.5%, alteraciones cerebelosas 9.1%, crisis convulsivas 10-22%, otros hallazgos sin relevancia estadística fueron nistagmo, dismetría, oftalmoplejía internuclear, parálisis del VI, diplopia y movimientos sacádicos

En un estudio de EMDA realizado con 31 niños (18 de sexo femenino y 13 de sexo masculino) con un promedio de edad de 5.9 años *Hynson y cols.*⁵ reportaron los siguientes hallazgos clínicos: Ataxia 52%, cefalea 45%, fiebre 52%, vómito 32%, rigidez de cuello 26%, irritabilidad 42%, alteración del estado de conciencia 68%, crisis 13%, anormalidad de pares craneales 45%, hemiparesia 23% y parestesias 3%.

*Pek-Lan y cols.*⁹ en un estudio realizado en 10 niños con EMDA (8 niños y 2 niñas) entre 8 meses y 17 años (promedio de 9.1 años) reportó la presencia de pródromo de infección de vías respiratorias altas en 5 pacientes con una duración del

pródromo de 3 días a 2 meses previos (promedio de 5 días) y en uno el antecedente de vacunación (sarampión, rubéola y parotiditis) un día previo.

La EMDA es una enfermedad típicamente monofásica, mientras la EM es usualmente multifásica y se caracteriza por remisiones y recurrencias con periodos de latencia entre uno y diez años. Las remisiones pueden verse en EMDA pero tienden a verse mas tempranamente y sugieren mas un alargamiento de una fase única que un nuevo episodio. En el caso de recaídas en EMDA estas se presentan en menos de dos meses y son consideradas mas bien un fracaso en el tratamiento terapéutico, que una recaída. Dale y cols¹⁴ en un estudio con 48 niños con desmielinización del SNC encontraron 28 con diagnóstico de EMDA, 13 de EM y 7 de EMDM, de estos siete todos habían presentado la recaída antes de los dos meses posteriores a la suspensión de terapia esteroide, el promedio de seguimiento fue de 2.36 a 5.64 años. Para el caso de pacientes con EM 8/13 pacientes tuvieron recaída en el primer año posterior al primer evento, otras series (Stuart 1995, Ghezzi 1997) han reportado 35-60% de recaídas durante el primer año^{14, 15}.

En otro estudio con 31 niños con EMDA 4 presentaron un nuevo episodio, el primero 8 semanas después de haber suspendido terapia esteroide, el segundo a las 4 semanas, el tercero y cuarto dos años después, en tres de ellos existieron nuevas lesiones en la IRM durante el nuevo episodio. En los pacientes de nuevo evento a los dos años, en uno se reconsideró el diagnóstico de esclerosis mielinoclástica difusa (enfermedad de Schilder), y el cuarto paciente (que en la presentación tenía una lesión en forma de masa, "tipo tumor") 4 años después se encontraba asintomático, ninguno de los pacientes presentó recaídas⁵.

Estudios de laboratorio clínico:

Posterior a la exposición de un proceso infeccioso como en los pacientes con EMDA frecuentemente encontramos marcadores inflamatorios incrementados (leucocitos, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva), por el contrario, en EM estos están generalmente normales. El líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra mas comúnmente un incremento de proteínas y de células (linfocitosis) en EMDA, aunque valores normales y anormales existen en ambas tanto EM como EMDA. Uno de los hallazgos en LCR mas discriminativos entre estas dos patologías es la presencia de síntesis intratecal de bandas oligoclonales (IgG oligoclonal en LCR pero no en suero), la cual existe en 40-95% de los pacientes con EM, pero solo en el 0-29% de los pacientes con EMDA. De hecho algunas autoridades cuestionan seriamente el diagnóstico de EM si no hay síntesis de bandas oligoclonales en LCR ^{4,5,8}.

En LCR las alteraciones de valores celulares, glucosa y de proteínas no son comunes en niños con EM, estas alteraciones son mas comunes en pacientes con EMDA. Tenenbaum y cols. en un estudio de 54 niños con EMDA, de los cuales a 24 se les había realizado punción lumbar encontraron anomalías en el 28%, con ya sea pleocitosis linfocítica (<180 cel/ml) o proteínas moderadamente elevadas (< 1gr/dL) ⁴. Estos mismos autores encontraron bandas oligoclonales (BOC) negativas en LCR en 52 pacientes (96%), solo 2 (4%) mostraron BOC positivas, ambos con encefalitis por HSV. La proteína básica de mielina (PBM) se encontró en 11% de los pacientes ⁴.

Estudios electrofisiológicos:

Los estudios electrofisiológicos en ambas patologías son de mucha importancia, en EMDA el electroencefalograma generalmente muestra enlentecimiento del ritmo de base consistente con encefalopatía y raramente grafoelementos de focalización ². En EM los hallazgos en el EEG van a depender de si algunas de las lesiones se encuentran en sitios elocuentes que tengan correlación electroencefalográfica; los potenciales evocados somatosensoriales se encuentran anormales en un 70%, de los casos los potenciales evocados visuales en 81% y los auditivos de tallo en 57% ¹⁶.

Estudios de imagen:

La IRM es considerada el método de investigación de preferencia en EM y EMDA. Ambas muestran lesiones inflamatorias diseminadas en el SNC (predominantemente en la sustancia blanca). Ocasionalmente grandes lesiones con efecto de masa se presentan y pueden requerir biopsia ^{3,5}. Se han reportado diferencias imagenológicas entre estas patologías. Las lesiones en EMDA frecuentemente tiene márgenes pobremente definidos (amorfas), alta carga de lesiones y se dice que tienden a ser mas brillantes en secuencia ponderada en T2 y FLAIR en la IRM, mientras que las lesiones en EM tienen forma de placa con márgenes definidos ^{2,3,4,8}.

Existen también, diferencias en el sitio de localización de las lesiones: Las lesiones periacueductales, en cuerpo caloso y sustancia blanca periventricular son características de EM. En contraste en EMDA tienden a localizarse en la sustancia blanca profunda respetando la periventricular. Solo 29-60% de los pacientes con EMDA tienen lesiones periventriculares comparada con 98% de los pacientes con EM ^{5,17}. Cuando la médula espinal está involucrada en EMDA la lesión es típicamente grande, edematosa y torácica. Las lesiones en médula en EM son pequeñas, mas discretas y cervicales. Además aunque la sustancia blanca está clásicamente involucrada en ambas enfermedades, la sustancia gris (tanto la cortical como la de ganglios basales) está frecuentemente involucrada en EMDA

En el estudio de *Hynson y cols.* para EMDA los hallazgos en la IRM fueron los siguientes: Afectación a sustancia blanca 90% con la siguiente distribución: Fronto/parietal 80%, cuerpo caloso 29%, periventriculares 29%. La afectación en sustancia gris fue del 61% con localización mas frecuente a tálamo y ganglios basales y el 90% de las lesiones tenían refuerzo con Gadolinio. Cuatro de los 31 pacientes tuvieron recurrencia de la enfermedad. La recuperación total de los pacientes se logró en todos excepto en dos, los autores concluyen que la persistencia de hallazgos neurológicos no es necesariamente un signo de mal pronóstico ⁴.

El seguimiento con IRM también es útil en la diferenciación de la EMDA y EM. Como es de esperarse, no deberían existir nuevas lesiones en EMDA, sin embargo

del 0-9% de los pacientes con esta alteración, tienen nuevas lesiones en su seguimiento. Las lesiones originales en EMDA se resuelven en 27-55% de los pacientes, aunque mas típicamente (45-64%) las lesiones se resuelven solo parcialmente ^{3,8}. En contraste en EM la presencia de nuevas lesiones es común. El tiempo de repetir los estudios de imagen es importante, ya que un estudio de imagen muy temprano puede causar confusión si el paciente está aun en la fase aguda o subaguda. Un periodo de 6 meses después del inicio de síntomas se esperaría apropiado para repetir el estudio ⁸.

Objetivos:

Primario: Comparar los hallazgos clínicos, electrofisiológicos e imagenológicos en IRM en pacientes con esclerosis múltiple y encefalomiелitis diseminada aguda

Secundario: Determinar si existe correlación entre los niveles en LCR de células, glucosa y proteínas que ayuden a diferenciar entre la presentación clínica de esclerosis múltiple y encefalomiелitis diseminada aguda.

Justificación:

El diagnóstico diferencial entre encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA) y esclerosis múltiple (EM) es importante, principalmente por razones pronósticas. Los niños con EMDA generalmente se espera que tengan un buen pronóstico, mientras los niños con EM es mas común que desarrollen discapacidad. La posibilidad de reducir la progresión de la EM con medicamentos inmunosupresores e impedir la discapacidad enfatiza la importancia de un pronto y preciso diagnóstico.

La presentación clínica de ambas patologías puede ser muy variada y los hallazgos clínicos y de imagen muy similares. En nuestro medio, existe poca información acerca de este problema y, en nuestro servicio, tenemos pacientes con ambas patologías y un amplio espectro de presentación clínica, por lo que es interesante averiguar si existen datos clínicos, electrofisiológicos y/o de imagen que nos ayuden a diferenciar y diagnosticar estas enfermedades al momento de su presentación. Las enfermedades que afectan áreas específicas del SNC (neuritis óptica aislada, miелitis transversa, o disfunción de tallo) o con origen metabólico (enfermedad de Krabbe, leucodistrofia metacromática, etc.) no se tomarán en cuenta en el presente trabajo.

Diseño

Observacional, transversal, retrospectivo y comparativo

Grupo de estudio:

Pacientes con diagnóstico de EMDA o EM del Servicio de Neurología Pediátrica del C.M.N. 20 de Noviembre, que hayan iniciado cualquiera de los padecimientos antes de los 15 años de edad.

Criterios de inclusión:

- 1.- Cumplan criterios de Poser para EM
- 2.- Cumplan criterios de inclusión para EMDA que constan de un evento desmielinizante del sistema nervioso central agudo o subagudo que afecte áreas multifocales con una presentación polisintomática.

Criterios de exclusión:

- 1.- Presencia de enfermedades neurológicas bien definidas, diferentes a EM y EMDA.
- 2.- Pacientes con lesiones en secuencias ponderadas en T2 o FLAIR de IRM que no tengan características típicas de EMDA o EM
- 3.- Pacientes con diagnósticos de EM o EMDA que excedan la edad de 16 años al momento de la presentación de la enfermedad

Cédula de recolección de datos: Ver anexo

Descripción general del estudio:

El presente estudio se realizó recolectando del archivo electrónico del CMN "20 de Noviembre" los pacientes con diagnóstico establecido de EM y de EMDA en edades comprendidas entre los 1 y 15 años de edad al inicio de la enfermedad; se recabaron los signos y síntomas de presentación de cada una de estas patologías, si existió algún evento relacionado a infecciones o inmunizaciones en las semanas previas a la presentación clínica, los medicamentos administrados, la exploración física llevada a cabo por el neurólogo pediatra tratante, los hallazgos en LCR en la primera punción, el tamiz viral o cultivo de LCR, los valores de bandas oligoclonales y

proteína básica de mielina en LCR y de reactantes de fase aguda séricos. Se revisaron también los EEG, los potenciales multimodales y la IRM realizados en el periodo agudo de la enfermedad, el tratamiento empleado, la respuesta al tratamiento y la evolución actual. Las lesiones encontradas en la IRM, se enumeraron por sitio de localización, forma y características mostradas en secuencias ponderadas en T2, FLAIR y con Gadolinio. Los datos recolectados se analizaron en programa de análisis estadístico (STATISTICA) y se compararon los hallazgos entre las dos patologías.

Análisis de datos:

El análisis de los datos se hizo en forma descriptiva y por estadística diferencial:

1 Descriptiva:

Se aplicaron técnicas de estadística descriptiva para estimar las medidas de resumen estadístico (media, mediana, moda) así como las de dispersión (rango, desviación estándar) y medidas de posición (percentilas).

2 Estadística diferencial: La similitud o diferencia entre los dos grupos se investigaron con las siguientes pruebas:

- (a) Exacta de Fisher: Para muestras con dos variables cualitativas menores de 30 datos
- (b) Ji cuadrada: Aplica para investigar asociaciones entre dos variables
- (c) Mann-Whitney: Para comparar los promedios entre uno y otro grupo de variables cuantitativas.

Resultados:

Se analizaron 13 pacientes, 8 con diagnóstico de EM y 5 con EMDA, los hallazgos demográficos fueron los siguientes:

Esclerosis Múltiple: 8 pacientes 5 de sexo masculino y 3 del femenino, relación H:M 1.6:1, de la edad promedio fue de 8.4 años (rango 3-13 años)

Encefalomiелitis diseminada aguda: 5 pacientes, 2 de sexo masculino y 3 del femenino, relación H:M 0.6:1, la edad promedio de 6.8 años (rango 2-12 años).

Presentación clínica: Se investigaron los signos y síntomas de presentación, se reportan en la siguiente tabla:

Tabla 1.- Frecuencia de presentación de signos y síntomas de inicio en pacientes con EMDA y EM

ALTERACIONES	EMDA Núm (%) de pacientes	EM Núm (%) de pacientes
Funciones mentales	4 (80)	2 (25)
Pares craneales	4 (80)	6 (75)
Lenguaje	3 (60)	
Paresias de extremidades	3 (60)	6 (75)
Fiebre	2 (40)	
Ataxia	2 (40)	1 (12)
Neuritis óptica	2 (40)	1 (12)
Cefalea	1 (20)	1 (12)
Vómito	1 (20)	2 (25)
Meningismo	1 (20)	
Crisis	2 (40)	2 (25)
Parestesias de extremidades		3 (38)

Tabla 2.- Días transcurridos de antecedente de evento infeccioso hasta el debut de EM o EMDA

	< 15 días	> 15 días	No antecedente
EM Núm pacientes (%)	5 (63)	0	3 (37)
EMDA Núm pacientes (%)	4 (80)	1 (20)	0
Ji cuadrada	4.957931 p=0.08385		

LCR: Se realizó punción lumbar en todos los pacientes, se investigó el citoquímico, cultivo en busca de hongos y bacterias y exudado faríngeo en busca de adenovirus, suero en busca de citomegalovirus, heces fecales para poliovirus, sangre y LCR para virus *Herpes simplex* y enterovirus, además de proteína básica de mielina (PBM) y bandas oligoclonales (BOC)

Tabla 3.- Valores estadísticos encontrados en LCR en pacientes con EMDA y EM

	Núm CELULAS (No/dL)		GLUCOSA (mg/dL)		PROTEINAS (mg/dL)	
	EMDA	EM	EMDA	EM	EMDA	EM
Núm pacientes	5	8	4	7	5	7
Promedio	36	6	50	58	131	27
Mediana	29	3	51.5	59	26	26
Mínimo	1	0	43	40	21	10
Máximo	98	23	53	69	552	50

Número de Células en LCR en pacientes con EMDA y EM

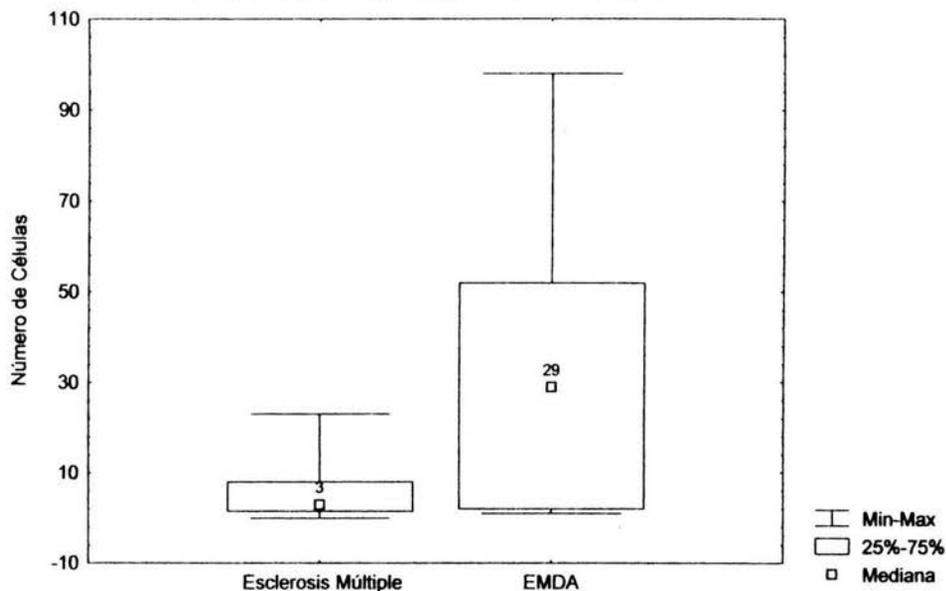


Tabla 4.- Tamizaje de LCR

	PBM		BOC		Agente infeccioso	
	+	-	-	+	-	+
EM Núm pacientes (%)	3 (37)	5 (63)	6 (75)	2 (25)	8 (100)	0
EMDA Núm pacientes (%)	0	2 (100)	3 (75)	1 (25)	3 (60)	2 (40)
Ji cuadrada	1.632274	p=.20140	0	p=1.0000	4.432282	p=.03527
Exacta Fisher		p=0.46667		p=0.76364		p=0.12821

Electrofisiología: Se realizaron electroencefalograma y potenciales multimodales en los pacientes en ambos grupos, los hallazgos se reportan en las siguientes tablas:

Tabla 5.- Hallazgos en el EEG en pacientes con EM y EMDA

	EEG		
	normal	paroxístico	lento difuso
EM Núm pacientes (%)	4 (50)	4 (50)	0
EMDA Núm pacientes (%)	2 (40)	0	3 (60)
Ji cuadrada	9.685069	p=0.00789	

Tabla 6.- Potenciales multimodales en pacientes con EM y EMDA

	PEV		PEAT		PESS	
	alterado	normal	alterado	normal	alterado	normal
EM Núm pacientes (%)	6 (86)	1 (14)	6 (86)	1 (14)	1 (20)	4 (80)
EMDA Núm pacientes (%)	0	1	0	1	0	1
Ji cuadrada	3.255734	p=.07118	3.255734	p=.07118	0.4027103	p=.52570
Exacta Fisher		p=0.25000		p=0.25000		p=0.83333

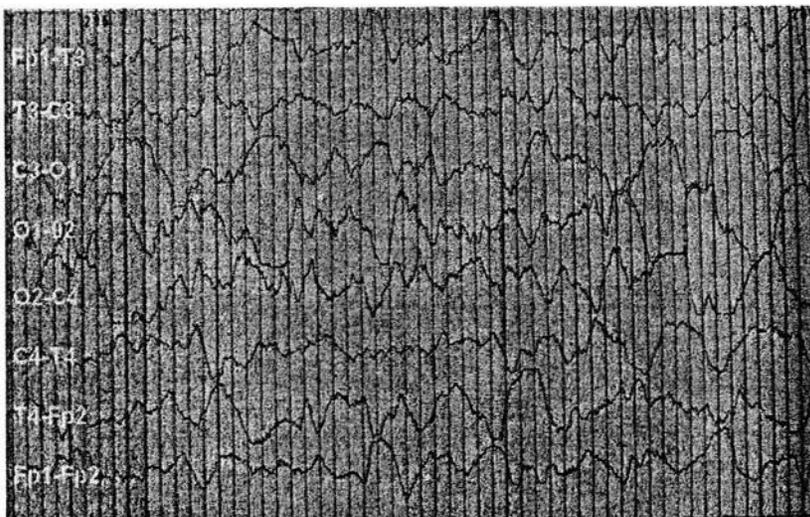


Fig 1.- Mismo paciente que figura 4. Con presentación de encefalopatía EEG lento difuso

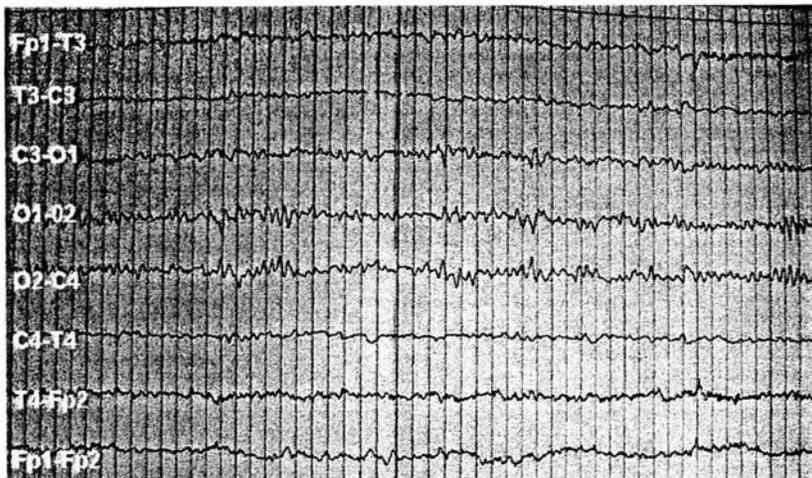


Fig 2.- EEG con actividad de base lenta generalizada y foco de ondas agudas en región occipital. Femenino de 12 años con EM y presentación con crisis parciales somatosensitivas

Imagen por resonancia magnética:

Tabla 7.- Forma y localización de lesión en IRM secuencia ponderada en FLAIR de pacientes con EM y EMDA

	PLACA DELIMITADA		LESION AMORFA		LESION DE CORTEZA	
	si	no	no	si	si	no
EM Núm pacientes (%)	8 (100)	0	8 (100)	0 (100)	0	8 (100)
EMDA Núm pacientes (%)	2 (40)	3 (60)	2 (40)	3 (60)	4 (80)	1 (20)
Ji cuadrada	7.315191	p=.00684	7.315191	p=.00684	11.04426	p=.00089
Exacta Fisher		p=0.03497		p=0.03497		p=0.00699

Fig 3.- Masculino de 13 años con EM: Cuadro de súbito de hemiparesia y hemiparestesia faciocorporal derecha. IRM corte coronal ponderado en FLAIR. Se aprecian placas bien delimitadas en sustancia blanca frontal y temporal derechos.

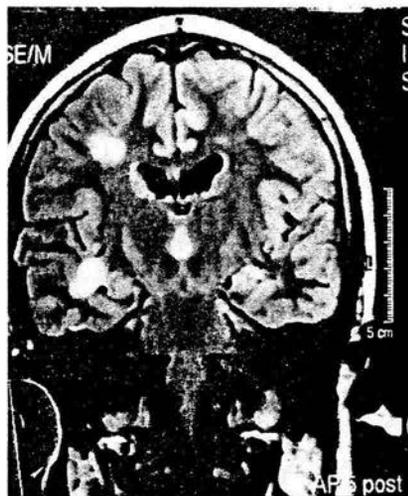
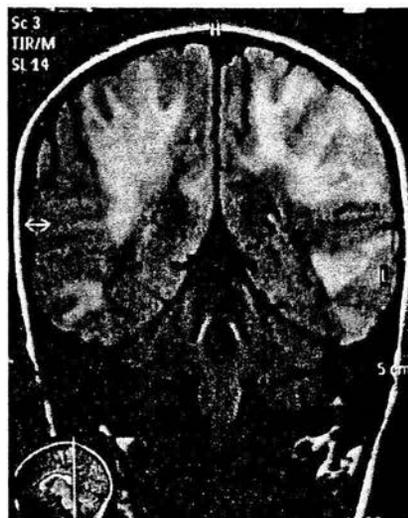


Fig 4.- Femenino de 6 años con EMDA: Debut con cuadro de encefalopatía, crisis, cefalea y alteraciones del estado de conciencia. IRM corte coronal ponderada en FLAIR. Se aprecian imágenes difusas elongadas con afectación cortical.



Evolución clínica: Se revisaron las secuelas del primer evento de la enfermedad y la presencia e recaídas para cada una de ellas

Tabla 8.- Pacientes con secuelas y recaídas después del primer evento de EM y EMDA

	SECUELAS		RECAIDAS	
	SI	NO	SI	NO
EM Núm pacientes (%)	6 (75)	2 (25)	7 (88)	1 (12)
EMDA Núm pacientes (%)	0	5 (100)	1 (20)	4 (80)
Ji cuadrada	8.947465	p=.00278	6.290893	p=.01214
Exacta Fisher	p=0.01632		p=0.03186	

Tabla 9.- Número de recaídas en pacientes con EM y EMDA

	NUMERO DE RECAIDAS				Total de pacientes con recaída
	UNA	TRES	CUATRO	CINCO	
EM Núm pacientes (%)	3 (43)	1 (14)	1 (14)	2 (29)	7
EMDA Núm pacientes (%)	1	0	0	0	1
Ji cuadrada	1.529641 p=0.67545				

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

DISCUSION:

En la literatura se reporta un promedio de edad para EMDA y EM de 7.1 y 12 años, en nuestro estudio fue de 6.8 años (rango de 2-12 años) y 8.4 (rango 3-13 años) respectivamente, muy similar a la esperada en caso de la EMDA y menor para la EM respecto a lo reportado en la literatura ^{3,4,6,7}.

En las manifestaciones clínicas de inicio incluidas alteración de funciones mentales, pares craneales, lenguaje, paresias (mono, para o hemiparesia), ataxia cerebelosa, disminución de la agudeza visual, cefalea, vómito, meningismo y la presencia de crisis, resumidas en la tabla 1, solo se encontró significado estadístico en la alteración de lenguaje entre ambas patologías, sin embargo se observa un mayor espectro de signos y síntomas en la presentación de EMDA que de EM. La afectación de pares craneales fue lo mas común para ambas enfermedades, siendo los mas afectados II, VI y VII pares en 4/8 pacientes con EM y 4/5 con EMDA. El segundo signo mas encontrado fueron paresia de extremidades siendo hemiparesia en 5/8 pacientes con EM y paraparesia en 1/5, cuadriparesia en 1/5 y monoparesia en 1/5 pacientes con EMDA. La presencia de crisis se observó en 2/8 (25%) pacientes con EM y 2/5 (40%) pacientes con EMDA. Las alteraciones de la sensibilidad se hallaron en 3/8 pacientes con EM y en ninguno con EMDA, caso contrario para las alteraciones de lenguaje (usual en encefalopatía) que se encontró en 3/5 pacientes con EMDA y en ninguno de EM ($p=0.00684$).

En la tabla 2 se reporta el antecedente de cuadro infeccioso previo al inicio de signos y síntomas para todos los pacientes, en los que había antecedente, el sitio de la infección fueron las vías respiratorias altas; para EM hubo antecedente en 5/8 (63%) pacientes, para EMDA en 4/5 (80%) dos semanas previas y 1/5 cuatro semanas previas ($p=0.08385$).

El análisis de glucosa, proteínas y número de células en LCR no mostró significado estadístico, los valores se muestran en la tabla 3. El promedio de glucosa fue de 58 y 50 mg/dL para EM y EMDA respectivamente, no tuvimos referencia de la glucomia cuando se realizó la punción lumbar. Los niveles de proteínas estuvieron por arriba de la normalidad (15-45 mg/dL) para EMDA con promedio de 131 mg/dL con 4/5 pacientes con menos de 45 y solo uno con 552 mg/dL. El promedio de proteínas

para EM fue de 27 en 6/7 pacientes, un paciente reportó 50 mg/dL y en el restante no fue posible realizar examen. El número de células promedio fue de 6 y 36/ml para EM y EMDA respectivamente, con 3/8 (38%) pacientes con mas de 5 cél/mL para EM y 3/5 (60%) pacientes para EMDA, en ambos grupos el predominio fue de mononucleares. *Tenembaum* y *cols* reportaron pleocitosis linfocítica e hiperproteínorraquia en 28% de 24 niños con EMDA. En otro estudio con 31 pacientes se reportó 71% con concentraciones entre 0.41 y 0.6 g/dL, en este mismo estudio el número de células/dL se encontró anormal en el 18/31 pacientes con 90% de ellos con menos de 52×10^6 células/dL, en la mayoría de sus casos el predominio fue linfocítico ^{4,5}.

Aunque se pueden encontrar cifras normales y anormales en ambas patologías es mas común la presencia de hiperproteínorraquia y pleocitosis en EMDA que en EM. El gráfico 1 ilustra esta relación.

En la tabla 4 resume los hallazgos de PBM, BOC y agente infeccioso en LCR, no se encontró significado estadístico para PBM ni BOC; mostrando solo valor estadístico de asociación el hallazgo de virus *Herpes simplex* en dos pacientes ambos con EMDA, en los pacientes con EM no se logró encontrar agente infeccioso ($p=0.03527$). La PBM se encontró presente en 3/5 (37%) pacientes, las BOC en 2/6 (25%) con EM, para los casos con EMDA se realizó PBM en 2 pacientes ambos negativos y las BOC en 3, uno positivo (25%), en el resto de pacientes no fue posible realizar estos estudios.

Los estudios de electrofisiología concuerdan con lo encontrado en la literatura. El EEG se encontró paroxístico en 4/8 (50%) pacientes con EM y lento difuso en 3/5 (60%) pacientes con EMDA con significado estadístico ($p=0.00789$), como se muestra en la tabla 5. *Tenembaum* y *cols*. reportaron actividad lenta difusa de ritmo de base en el EEG en 78%, paroxismos de actividad lenta focal en 10% de 40 niños con EMDA ³.

La tabla 6 reporta alterados los PEV y PEAT en 6/7 (86%) y los PESS en 1/4 (20%) pacientes con EM, en los pacientes con EMDA solo se realizaron en un paciente y fue normal. No hubo significado estadístico. *Paty* y *cols*. reportó anormalidad en los PEV en un 70% y en los PEAT en un 57% en niños con EM ^{2,16}.

En los estudios de imagen se analizaron las secuencias ponderadas en T1, T2, FLAIR y con Gadolinio, en busca de la localización de la lesión, no encontrándose significado estadístico en relación a lesiones en sustancia blanca periventricular de lóbulo frontal, parietal, temporal, occipital ni cerebelo, estos datos no concuerdan con lo encontrado en la literatura que reportan lesiones en sustancia blanca periventricular en estas regiones en 26-60% de los casos de EMDA comparada con 98% de los casos de EM^{5,17}, en cambio la afectación de corteza cerebral se presentó en 4/5 (80%) casos de EMDA ($p=0.00699$), y en ningún paciente con EM. *Hynson y cols.* reportaron afectación de corteza en el 61% de 31 niños⁵.

En cuanto a la forma de la lesión definidas como "placas delimitadas" aquellas con bordes bien delimitados que se observaban hipointensas en T1, hiperintensas en T2 y FLAIR y "amorfas" aquellas lesiones no demarcadas, difusas, elongadas; en ambas se encontró significado estadístico como se observa en la tabla 7, se encontraron placas delimitadas en el 100% de los pacientes con EM y en 2/5 (40%) pacientes con EMDA ($p=0.00684$), para la lesión amorfa ninguno de los pacientes con EM y si presente en 3/5 (60%) de los pacientes con EMDA ($p=0.00684$). estos datos corresponden con lo reportado en la literatura^{2,5,8}. Las figuras 1 y 2 muestran las imágenes de IRM pacientes con EM y EMDA respectivamente.

Dado la similitud clínica, electrofisiológica y de imagen de algunos pacientes con estas dos alteraciones, en ocasiones es muy difícil hacer un diagnóstico definitivo en el debut de estas enfermedades. En estos casos, la presencia de secuelas del primer evento (mas común en EM), la vigilancia clínica de una recaída (considerándose que la EMDA usualmente tiene un curso monofásico), o el desarrollo de nuevas lesiones en IRM ayudará al diagnóstico definitivo². Siete/ocho pacientes con EM presentaron recaída, 1/5 pacientes con EMDA tuvo una recaída al año del primer evento en esta paciente se encontró virus *Herpes simplex* en LCR en la recaída, este estudio había sido negativo en el primer evento. Las tablas 8 y 9 muestran las secuelas ($p=0.01632$) y la presencia de recaídas ($p=0.03186$) ambas con significado estadístico.

Todos los pacientes se trataron con metilprednisolona al realizarse el diagnóstico dosis de 15-30 mg/kg/dosis, dosis máxima de 1 gr/dosis en un solo bolo

diario por 5 días y posteriormente se hizo reducción gradual del esteroide con prednisona VO por 4 semanas. De los pacientes con EM 6/8 (75%) quedaron con secuelas permanentes, 4/8 con epilepsia sintomática, uno de estos con déficit motor, y 2/8 (25%) con disminución de la agudeza visual.

Cuatro de cinco pacientes con EMDA tuvieron un curso monofásico hasta el momento del estudio (promedio de 8 meses de seguimiento), solo una paciente, con una recaída, se comportó como encefalomiелitis diseminada multifásica, esta misma presentó apraxia ideomotora y de la escritura que se resolvió con terapia neuropsicológica 6 meses después.

Tenembaum y cols ⁴ en su estudio con 84 pacientes con EMDA, reportaron déficit neurológico manifestado por hemiparesia en 8%, epilepsia sintomática en 6%, discapacidad mental en 4% de los pacientes a 5 años de seguimiento, ninguno de los pacientes con EMDA en nuestro estudio presentó secuelas.

Dale y cols ¹⁴ en 13 niños con EM, en un promedio de 5 años de seguimiento, reportaron las siguientes secuelas: Déficit motor 38%, parestesias 15%, daño visual 38%, daño cognitivo 15% y alteraciones de conducta en 23% de los pacientes. Ninguno de los pacientes presentó epilepsia como secuela. En comparación a nuestro estudio en donde la epilepsia sintomática fue la secuela mas frecuente.

CONCLUSIONES:

1. Aunque se observa un mayor espectro de signos y síntomas en la EMDA que en la EM en el diagnóstico diferencial entre estas clínicamente es muy difícil su diferenciación, en nuestro caso solo encontramos significado estadístico en las alteraciones de lenguaje.
2. Un antecedente de cuadro infeccioso, en las semanas previas, puede presentarse en ambas patologías, pero es frecuente en EMDA.
3. La presencia de hiperproteinorraquia y de pleocitosis es mayor en EMDA que en EM
4. En los exámenes electrofisiológicos el EEG muestra diferenciación cuando el cuadro de presentación de EMDA es de encefalopatía, con entorpecimiento difuso, la presencia de paroxismos es más usual en EM. Los potenciales multimodales son de mucha ayuda, en nuestro caso no se logró grado de similitud o diferenciación por falta de realización en 4 de los pacientes con EMDA
5. Encontramos que la presencia de lesiones en corteza y lo amorfo de las mismas en pacientes con EMDA, demostradas con secuencia ponderada en FLAIR de IRM, ayudan en la diferenciación entre estas dos patologías. La presencia de placa bien delimitadas en sustancia blanca periventricular es más común en pacientes con EM, es necesario que la realización de la IRM cerebral sea realizada en todas las secuencias y con medio de contraste siempre que se evalúe un paciente con sospecha de desmielinización.
6. Las secuelas y recaídas son más frecuentes en pacientes con EM que en EMDA

BIBLIOGRAFIA:

1. Bennetto L, Scolding N. Inflammatory/post-infectious encephalomyelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 (suppl 1):i22-i28.doi: 10.1136/jnnp.2003.034256
2. Mikaeloff Y, Suissa S, Valle L, et al. First episode of acute SNC inflammatory demyelination in childhood: Prognostic factors for multiple sclerosis and disability. *J Pediatrics* 2004; 144:246-52.
3. Murthy SN, Faden HS, Cohen ME, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics* 2002; 110 (2 pt 1):e 21.
4. Tenenbaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology* 2002; 59: 1224-31.
5. Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, et al. Clinical and neuroradiological features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology* 2001;56:1308-1312.
6. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, Lguori MD. Course and prognosis in early-onset MS, comparison with adult-onset MS. *Neurology* 2002;59:1922-1928
7. Shaw CM, Alvord EC Jr. Multiple sclerosis beginning in infancy. *J Child Neurol* 1987;2:252-256.
8. Dale RC, Branson JA. Acute disseminated encephalomyelitis or sclerosis multiple: can initial presentation help in establishing a correct diagnosis?. *Arch Dis Child* 2005; 90:636-639.
9. Pek-Lan Khong et al. Childhood acute disseminated encephalomyelitis: the role of brain and spinal cord MRI. *Pediatr Radiol* 2002;32:59-66
10. Ruggieri M, Polizzi A, Pavone L, Grimaldi L. Multiple sclerosis in children under 6 years of age. *Neurology* 1999;53:478
11. Poser CM. The pathogenesis of multiple sclerosis: a commentary. *Clin Neurol Neurosurg* 2000; 102:191-4
12. Poser CM, Paty DW, Sheinberg L. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13:227-231.

13. McDonald WI, Recommended Diagnostic Criteria for SM: Guidelines for the International Panel on Diagnosis de SM. *Ann Neurol*, 2001
14. Dale CR, de Sousa C et al. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain* 2000. 123; 2407-2422.
15. Ghezzi A, Deplano V, et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical features of 149 cases. *Mult Scler* 1997; 3: 43-6.
16. Paty DW et al. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding and CT. *Neurology* 1988;38:180
17. Mikaeloff Y, Adamsbaum C, Husson B, Vallée L. MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination in childhood. *Brain* 2004;127:1942-1947

anexo

CORRELACION ENTRE HALLAZGOS CLINICOS, ELECTROFISIOLOGICOS E IMAGENOLOGICOS DE IRM EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MULTIPLE Y ENCEFALOMIELITIS DISEMINADA AGUDA

Paciente: _____

Registro: _____ Dx final: _____

Edad: _____

Edad inicio PA: _____

Exámenes electrofisiológicos	Pruebas de laboratorio	Tratamiento empleado
EEG: Potenciales multimodales: VNC:		
Hallazgos de imagen	Respuesta a tratamiento	Evolución actual
# de lesiones: T1: T2: Gadolinio: FLAIR: Regiones afectadas: Otras:		

