



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

“SALVADOR ZUBIRÁN”

DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA Y PSIQUIATRÍA



**“LESIONES TUMEFECTIVAS DESMIELINIZANTES EN LA ERA
DE LAS TERAPIAS MODIFICADORAS DE LA ENFERMEDAD”**

TESIS

**PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA**

PRESENTA:

DRA. ANACLARA MICHEL CHÁVEZ

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. IRENE TREVIÑO FRENK

Ciudad de México, 2022



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.



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.

Título de tesis

**LESIONES TUMEFECTIVAS DESMIELINIZANTES EN LA ERA DE LAS TERAPIAS
MODIFICADORAS DE LA ENFERMEDAD**



DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES
Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA



DR. CARLOS GERARDO CANTÚ BRITO
Jefe del Departamento de Neurología y Psiquiatría

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



DRA. IRENE TREVIÑO FRENK
Directora de Tesis

Departamento de Neurología y Psiquiatría
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



DR. FELIPE ARTURO VEGA BOADA
Profesor titular del curso de Neurología clínica
Departamento de Neurología y Psiquiatría

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| 1. RESUMEN..... | 5 |
| 2. INTRODUCCIÓN..... | 7 |
| 3. JUSTIFICACIÓN..... | 10 |
| 4. OBJETIVOS..... | 11 |
| 5. MATERIAL Y MÉTODOS..... | 12 |
| a. Selección de pacientes | 12 |
| b. Recolección de datos..... | 12 |
| 6. RESULTADOS..... | 14 |
| a. Datos clínicos y bioquímicos | 14 |
| b. Hallazgos de imagen | 15 |
| c. Seguimiento y diagnóstico final | 16 |
| d. Tabla 1..... | 18 |
| e. Tabla 2..... | 19 |
| f. Figura 1..... | 20 |
| 7. DISCUSIÓN..... | 21 |
| 8. CONCLUSIONES..... | 26 |
| 9. REFERENCIAS..... | 27 |

RESUMEN

Antecedentes. Las lesiones tumefactivas desmielinizantes son variantes raras de enfermedades desmielinizantes que se caracterizan por ser lesiones grandes (>2cm), con edema y/o efecto de masa y/o patrones de reforzamiento atípicos. Frecuentemente semejan tumores o abscesos y representan un reto diagnóstico y terapéutico.

Objetivos. Describir las características demográficas, clínicas y radiológicas de las lesiones tumefactivas desmielinizantes, así como los desenlaces clínicos al seguimiento.

Métodos. Estudio retrolectivo y observacional que incluyó pacientes con diagnóstico de lesiones tumefactivas desmielinizantes en el INCMNSZ del 2007 al 2021. Se describen las características clínicas, bioquímicas y radiológicas al diagnóstico y la evolución al seguimiento por al menos 12 meses.

Resultados. Se incluyeron siete casos de lesiones tumefactivas desmielinizantes. Observamos una predominancia en hombres y media de edad al diagnóstico de 28.4 años. Los síntomas de presentación fueron multifocales en la mayoría de los casos y todos recibieron dosis altas de corticoesteroides en el evento agudo. La mayoría de los casos no tenían diagnóstico previo de enfermedad desmielinizante. El tamaño de las LTD fue entre 20-34mm, la mayoría fueron supratentoriales, el sitio más común fue el centro semioval en el lóbulo frontal. El patrón de reforzamiento periférico fue el más frecuente. La mediana de seguimiento fue 42 meses, la mayoría de los pacientes finalmente cumplieron criterios de

Esclerosis múltiple e iniciaron TME. En estos casos, se observó una disminución del puntaje de EDSS al último seguimiento.

Conclusiones. Las LTD continúan siendo una entidad poco conocida y con un curso clínico y pronóstico variable. El diagnóstico y tratamiento temprano tienen un impacto en la discapacidad. Es importante identificar aquellos casos con mayor riesgo de recurrencia ya que el inicio de TME podría cambiar el curso clínico.

INTRODUCCIÓN

Las variantes atípicas de las enfermedades desmielinizantes que se presentan con lesiones tumefactivas y un curso clínico agresivo, con frecuencia representan un desafío diagnóstico y terapéutico. Las lesiones tumefactivas desmielinizantes (LTD), también llamadas lesiones desmielinizantes pseudotumorales son placas de desmielinización que se presentan como lesiones ocupantes de espacio, con edema, efecto masa y disrupción de la barrera hematoencefálica (De Lacour et. Al., 1998); Desde el punto de vista radiológico, se definen por diferentes combinaciones de las siguientes características: lesiones grandes (>2cm), presencia de edema o efecto de masa y/o patrones de reforzamiento atípicos. (Lucchinetti et al. 2008). Debido a las manifestaciones clínicas y radiológicas atípicas, las LTD comúnmente se diagnostican erróneamente como tumores o abscesos, y en algunos casos la biopsia será necesaria para hacer un correcto diagnóstico.

Existe un grupo heterogéneo de enfermedades desmielinizantes inflamatorias del sistema nervioso central (SNC) que pueden causar lesiones tumefactivas entre las que se incluyen síndrome clínico aislado, esclerosis múltiple (EM), variantes atípicas de EM, encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA), leucoencefalitis hemorrágica aguda y espectro neuromielitis óptica (NMO). Las variantes atípicas tumefactivas de EM incluyen a la enfermedad de Schilder, la variante aguda de Marburg y la esclerosis concéntrica de Baló (ECB) (Frederick and Cameron, 2016).

Las LTD son formas de presentación variables, su incidencia mundial se desconoce y se cree que podría estar infraestimada por la heterogeneidad de la enfermedad y la ausencia de registros apropiados (Hardy, 2019). Se ha reportado una frecuencia de 1-3 por cada 1000 casos de EM y se ha calculado una incidencia anual de 0.3 casos por cada 100,000 habitantes (Algahtani et. Al., 2017). Las características demográficas de los pacientes con LTD no difieren a las de EM típica, con mayor afección a mujeres que hombres y edad de presentación más frecuente entre la tercera y cuarta décadas de la vida (Hardy, 2019). Sorprendentemente, algunas de las terapias modificadoras de la enfermedad (TME) utilizadas en EM, particularmente el Fingolimod, se han asociado con la aparición de LTD, particularmente después de su inicio o suspensión, por un efecto de rebote. (Vakrakou et. Al., 2020)

En contraste con la EM clásica, las LTD con frecuencia se presentan con cuadros multi-sintomáticos, cefalea, compromiso de funciones corticales (apraxia, agnosia, afasia, alteraciones cognitivas), alteraciones del estado de alerta, hipertensión intracraneal, crisis convulsivas, hemiparesia y desordenes visuales corticales.

Las LTD pueden presentarse como formas de enfermedad desmielinizante atípica aislada, sin las características radiológicas clásicas de EM, o como una recurrencia en el contexto de una enfermedad desmielinizante ya conocida. El curso clínico también es variable, puede comportarse como una enfermedad monofásica o ser recurrente. (Vakrakou et. Al., 2020)

En muchos casos será necesario iniciar un TME para prevenir nuevas recaídas y discapacidad. No existen predictores de recaídas claramente establecidos, pero se ha

propuesto que la coexistencia de otras lesiones desmielinizantes concomitantes, el diagnóstico previo de EM y la presencia de bandas oligoclonales en LCR podrían ser factores predisponentes. Aquellos casos con LTD aisladas, que no cumplen criterios de EM, podrían tratarse como síndrome clínico aislado ya que pocos casos desarrollarán EM al seguimiento a corto y mediano plazo. (Hardy, T. A., 2019)

JUSTIFICACIÓN

Las lesiones tumefactivas desmielinizantes continúan siendo un grupo heterogéneo de enfermedades poco conocidas y frecuentemente mal diagnosticadas, lo que da lugar a un retraso importante en el tratamiento. Para poder identificarlas adecuadamente es importante generar más conocimiento acerca de las características demográficas, clínicas y radiológicas de estas enfermedades, así como la evolución a largo plazo de las LTD y el comportamiento tras la instauración de TME.

OBJETIVOS

1. Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con LTD
2. Identificar los hallazgos radiológicos más característicos de las LTD
3. Conocer los desenlaces clínicos de los pacientes con LTD al seguimiento

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrolectivo, observacional y descriptivo. Se realizó revisión y análisis de los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de lesiones tumefactivas desmielinizantes en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante el periodo de 2007 a junio de 2021.

Selección de pacientes

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: 1) pacientes con o sin antecedente de enfermedad desmielinizante previo a la aparición de LTD, 2) presencia de lesiones tumefactivas de etiología desmielinizante definida radiológicamente por lesiones grandes (≥ 2 cm en su diámetro mayor) con presencia de edema y/o efecto de masa y patrones de reforzamiento variables y 3) Seguimiento clínico y radiológico de al menos 12 meses.

Se excluyeron pacientes con lesiones tumefactivas de etiología no desmielinizante tales como neoplásicas, infecciosas o vasculares.

Recolección de datos

Se recolectaron del expediente clínico y radiológico los datos demográficos, clínicos, bioquímicos e imagenológicos al momento del diagnóstico, incluyendo: edad, género, antecedentes médicos, diagnóstico previo de enfermedad desmielinizante, características clínicas al diagnóstico, temporalidad entre el diagnóstico de enfermedad desmielinizante y la aparición de LTD, Escala expandida del estado de discapacidad (EDSS) al diagnóstico, tratamiento agudo, TME, presencia de bandas oligoclonales (BOC) y niveles de vitamina D.

Las secuencias de imagen por resonancia magnética (IRM) requeridas fueron T1, T2/FLAIR y T1 con gadolinio. Se obtuvo información acerca del tamaño de la lesión (medida en T2/FLAIR), localización, presencia de edema y efecto de masa, presencia y patrón de reforzamiento con gadolinio (anillo completo e incompleto, homogéneo, heterogéneo y nodular), así como la presencia de otras lesiones desmielinizantes concomitantes.

Se realizó biopsia cerebral únicamente en un caso, del cual se incluyeron los hallazgos neuropatológicos.

En cuanto al seguimiento, se recolectó información relacionada con la evolución clínica e imagenológica: tiempo de seguimiento, diagnóstico final de enfermedad desmielinizante, último EDSS, número de recaídas, hallazgos de última IRM y TME actual y previos.

RESULTADOS

Datos clínicos y bioquímicos (Tabla 1)

Se incluyeron siete casos de LTD del año 2007 a 2021 (4 hombres y 3 mujeres), la media de edad al diagnóstico fue de 28.4 años (rango 20 a 38 años). De los 7 casos identificados, 6 tuvieron LTD como el primer episodio desmielinizante y solo un caso tenía el diagnóstico previo de Esclerosis múltiple remitente-recurrente (EM R-R) 7 años antes.

Los síntomas de presentación fueron agudos y multifocales en la mayoría de los casos (5/7), todos presentaron síntomas motores, seguido de síndromes afásicos (2/7), síntomas de tallo cerebral (2/7), síntomas cerebelosos (2/7) y un caso se presentó con síntomas sensitivos.

En todos los pacientes se realizó análisis de LCR en busca de BOC, con resultados positivos en 5 de 7 casos. Los niveles séricos de vitamina D se encontraron bajos en 5 casos.

Solo un paciente fue sometido a biopsia cerebral por ausencia de respuesta al tratamiento inicial, en este caso el reporte histopatológico fue compatible con placa activa de desmielinización.

Todos los pacientes recibieron dosis altas de corticosteroides al momento de la presentación y tres de estos también requirieron recambios plasmáticos, por respuesta parcial a corticoesteroides.

Hallazgos de imagen (Tabla 2)

A todos los pacientes se les realizó IRM de cráneo al momento de presentación, en 6/7 casos se encontró una LTD única y solo un caso presentó dos LTD simultáneas. De las 8 lesiones desmielinizantes identificadas en los 7 casos, la mediana de tamaño, en su diámetro más grande, fue de 27.5mm (rango 20 a 34mm). La topografía supratentorial de las lesiones fue la predominante, en 6/7 casos, únicamente en un caso la LTD fue infratentorial, localizada en el cuerpo callosal (caso 3).

De las lesiones supratentoriales, la localización fue similar en la mayoría de los casos, con una predilección por el lóbulo frontal, periventricular, particularmente el centro semioval, y un caso en el lóbulo parietal.

Se encontró la presencia de edema en imágenes ponderadas en T2 en todas las lesiones, pero únicamente una de ellas presentaba efecto de masa. En todos los casos había reforzamiento a la administración de gadolinio; Los patrones de reforzamiento fueron variables, en la mayoría de los casos se encontraron patrones mixtos, el más frecuente fue el reforzamiento periférico (6/8) en forma de anillo incompleto (4/8) o completo (2/8). Otros patrones de reforzamiento observados fue el nodular (5/8) y solo un caso presentó un patrón de reforzamiento heterogéneo.

Al momento del diagnóstico, se encontraron otras lesiones desmielinizantes no tumefactivas simultáneas en 6/7 casos, todas ellas en localizaciones típicas de EM de

acuerdo con el grupo de estudio MAGNIMS (Filippi, M. et al., 2016). Únicamente en uno de los casos la LTD fue única.

Se realizó IRM de columna cervical y dorsal al diagnóstico en 6/7 pacientes y se encontraron lesiones medulares desmielinizantes compatibles con mielitis transversa en 2/6 pacientes (casos 4 y 7), una de ellas en columna cervical y otra en columna dorsal.

Seguimiento y diagnóstico final (Tabla 1)

Tras la aparición de LTD, todos los pacientes tuvieron seguimiento clínico y radiológico de al menos 12 meses, la media de seguimiento fue de 59 meses (rango de 12 a 144 meses).

Se inició TME al diagnóstico en 4 casos y uno más inició TME de baja potencia, interferón beta 1^a (INFb1a), después de una segunda recaída. Dos de los casos no han recibido TME a la fecha, uno de ellos por tratarse un evento único, con una LTD aislada (caso 2), y el otro por rechazo del paciente a iniciarlo (caso 7). Al último seguimiento 3/7 pacientes se encuentran en tratamiento con rituximab, un paciente con ocrelizumab y otro con INFb1a.

Tres de los casos no han tenido recaídas clínicas al último seguimiento, sin embargo, la mayoría (4/7) han presentado al menos una recaída clínica en algún momento del seguimiento. Solo uno de los casos presentó actividad radiológica al seguimiento, sin correlación clínica (caso 1).

Finalmente 6/7 casos cumplieron criterios para diagnóstico de EM. Hubo un caso de enfermedad de Marburg que al último seguimiento se comporta como EMRR altamente activa (Caso 3), dos casos de esclerosis concéntrica de balón (ECB), uno de los cuales se ha

comportado como una enfermedad monofásica al último seguimiento de 108 meses (caso 2) y otro caso con comportamiento de EM R-R (caso 4).

En aquellos casos que finalmente se catalogaron como EM y se encuentran con TME, podemos observar menor puntaje de EDSS en la última visita de seguimiento comparado con el puntaje de EDSS al momento del diagnóstico. Esto contrasta con lo observado en el caso sin TME (caso 7), en el que se hubo un incremento del EDSS a 6 al último seguimiento.

En uno de los casos (caso 5) no se pudo obtener información del EDSS basal.

Tabla 1. Datos clínicos al diagnóstico y seguimiento.

| Caso /género | Datos clínicos y demográficos | | | Datos bioquímicos | | | Seguimiento | | | | | | |
|--------------|-------------------------------|--------------------------------------|--|-------------------|--------------------|---------|-------------------------|---------------------|------------------------|-------------------------|---------------------|-------------|-------------------------------|
| | Edad al dx. | Ant. Médicos. | Historia de ED/ clínicos/EDSS tiempo | BOC (VR 30-100) | Vitamina D (ng/mL) | Biopsia | Tx. agudo | Seguimiento (meses) | No. De recaídas nuevas | Nuevas lesiones (meses) | TME actual /previos | Ultimo EDSS | Dx. final |
| 1 | 25/H | - | NO Motor, sensitivo y de talla (OIN) izquierdo / 1.5 | + | 42 | NO | corticosteroides + PLEX | 12 | 0 | 1 (2) | RTX | 1 | EM AA |
| 2 | 25/M | - | NO Motor, afasia. /NE | + | 26 | SI | corticosteroides + PLEX | 108 | 0 | NO | Ninguno | NE | ECB monofásico |
| 3 | 29/M | Hipotiroidismo, obesidad, ICHOS, TDM | NO Motor derecho, cerebelo, tallo / 3.5 | - | 10.5 | NO | Corticosteroides + PLEX | 52 | 4 | NO | RTX | 1 | Enfermedad de Marburg / EM AA |
| 4 | 20/H | Tabaquismo activo | NO Motor/ 4 | + | 20 | NO | Corticosteroides | 23 | 0 | NO | OCL | 1.5 | ECB/ EM RR |
| 5 | 33/H | - | NO Motor, afasia/ NE | + | 17 | NO | Corticosteroides | 144 | 2 | NO | Ninguno/ AG, INFb1a | 2.5 | EM RR |
| 6 | 38/M | Tabaquismo | NO Motor, cerebelo. /1 | + | 10.2 | NO | Corticosteroides | 36 | 1 | 1 (3) | AG/ RTX | 0 | EM RR |
| 7 | 29/M | Esclerosis múltiple | SI/ 7 Motor. / 4 años | - | 53 | NO | Corticosteroides | 42 | 2 | 3 (25), 6(40) | Ninguno | 6 | EM AA |

Dx: Diagnóstico, Tx: Tratamiento, Ant: Antecedentes, ED Enfermedad desmielinizante, BOC bandas oligoclonales, VR valores de referencia, IP índice de progresión, PLEX recambios plasmáticos, OIN oftalmoplejía internuclear, RTX rituximab, OCL Ocrelizumab, AG Acetato de glatiramer, IFN interferón, EM AA esclerosis múltiple altamente activa, NE no especificado, ECB esclerosis concéntrica de Baló, TDM trastorno depresivo mayor, ICHOS Intolerancia a los carbohidratos.

| Tabla 2. Hallazgos de imagen (IRM) | | | | | | | |
|------------------------------------|------------|--------------------------|--------------------------------|-------|----------------|---|---|
| Caso | No. de TLD | tamaño de la(s) LTD (mm) | Localización | Edema | Efecto de masa | Patrón de reforzamiento | Otras lesiones desmielinizantes al diagnóstico (No./localización) |
| 1 | 1 | 23 x 19 | Frontal, PV | SI | NO | Anillo completo + nodular | 3 / ST, IT (Puentes, frontal, parietal) |
| 2 | 1 | 34 x 28 | Frontal, PV (CSO) | SI | SI | Anillo incompleto, heterogéneo | NO |
| 3 | 1 | 34 X 20 | Cuerpo restiforme | SI | NO | Nodular | 2 / ST (frontal PV, temporal) |
| 4 | 1 | 34 x 27 | Frontal, PV | SI | NO | Anillo incompleto | 5 / ST (frontal, parietal, occipital) y ME. |
| 5 | 2 | 31 x 26, 15 x 20 | Frontal PV (CSO) y parietal PV | SI | NO | Anillo incompleto + nodular y anillo completo | 1 / ST (frontal YC.) |
| 6 | 1 | 21 x 13 | Frontal PV (CSO) y SC | SI | NO | Nodular | 5 / ST, IT (Frontal YC, tálamo, cuerpo restiforme.) |
| 7 | 1 | 23 x 15 | Frontal PV (CSO) | SI | NO | Anillo incompleto + nodular | 10 / ST, IT (Frontal, parietal, occipital, cerebelo) y ME. |

ST supratentorial, IT infratentorial, ME medula espinal, PV periventricular, SC subcortical, CSO centro semioval, YC yuxtacortical.

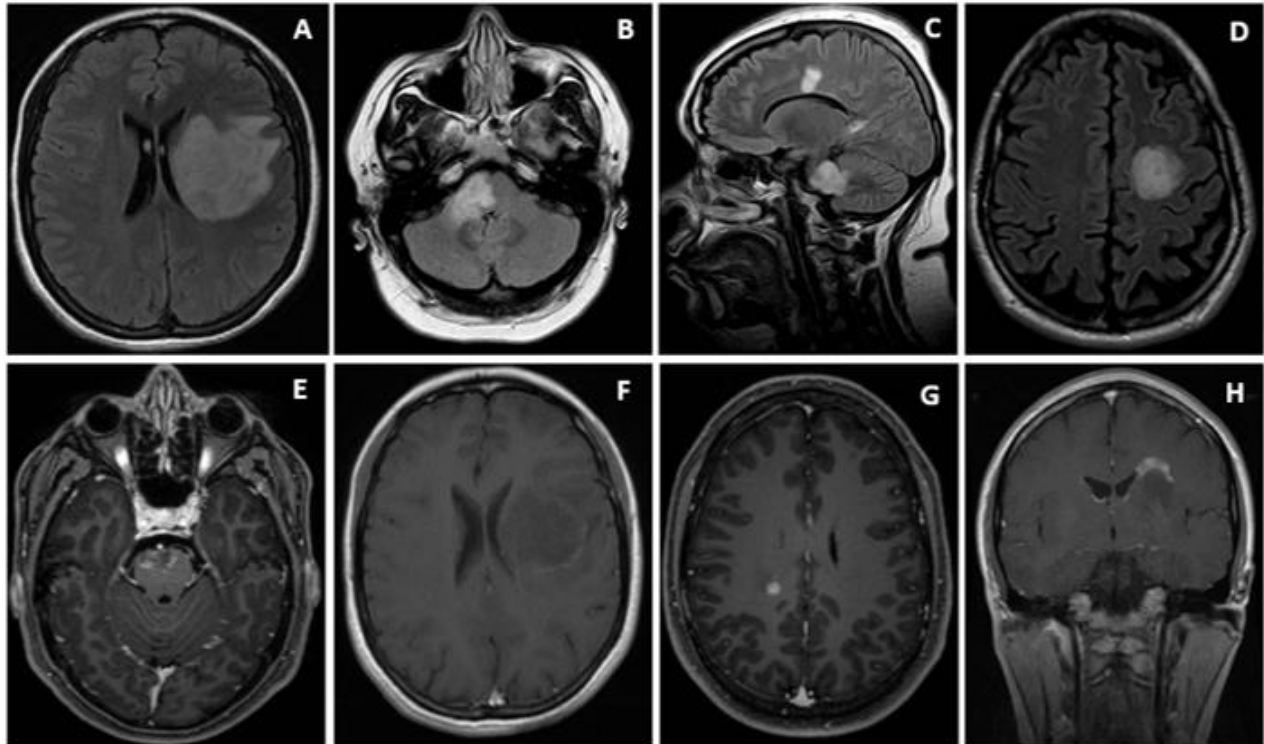


Fig. 1. Imágenes representativas de LTD en FLAIR (A, B,C y D). A) Lesión desmielinizante PV de gran tamaño con edema y efecto de masa. B, C) LTD en puente y cuerpo restiforme derecho. D) Placas de desmielinización en bulbos de cebolla en centro semioval, características de la esclerosis concéntrica de Baló. Diferentes patrones de reforzamiento en LTD en T1 + gadolinio (E, F, G y H). E) Heterogéneo y nodular. F) En anillo. G) Homogéneo, nodular. H) Anillo incompleto.

DISCUSIÓN

En este trabajo presentamos las características clínicas, bioquímicas, histopatológicas y radiológicas de los pacientes con diagnóstico de LTD en el INCMNSZ en los últimos 14 años, así como el seguimiento y los desenlaces a mediano-largo plazo.

Las LTD son variantes raras de enfermedades desmielinizantes del SNC con formas de presentación polisintomáticas y evolución clínica variable. Esta heterogeneidad clínica aunada a la similitud radiológica con tumores y/o abscesos hace que el diagnóstico de este grupo de enfermedades sea un reto. (Frederick, M. C., & Cameron, M. H., 2016)

La media de edad al momento de presentación en nuestra serie fue de 28 años, cerca de 10 años menos que lo reportado en algunas las series más grandes de casos confirmados por biopsia, (Lucchinetti, C. F. et al., 2008) (Tremblay, M. A., et. Al., 2017) (Kalinowska-Lyszczarz, A., et al., 2021). Encontramos una mayor proporción de hombres afectados en nuestra serie (4:3) lo cual contrasta con lo reportado en otras series donde entre 60-70% fueron mujeres (Altintas, A., et al., 2012) (Wallner-Blazek, M., et al, 2013) (Balloy, G., et. Al., 2018) (Kalinowska-Lyszczarz, A., et al., 2021) (Jeong, I. H., et al., 2015). La mayoría de los pacientes de nuestra serie (6/7) no tenían diagnóstico previo de enfermedad desmielinizante y la aparición de LTD fue la forma de presentación, sin embargo, a excepción de un caso, todos estos ya tenían otras lesiones desmielinizantes simultáneas cuando debutaron.

Las LTD típicamente tienen formas de presentación polisintomáticas y poliregionales, (Altintas, A., et al., 2012), (Kilic, A. K., et al., 2013), las manifestaciones más frecuentes son

motoras, sensitivas, cognitivas y cerebelares (Kalinowska-Lyszczarz, A., et al., 2021) (Lucchinetti, C. F. et al., 2008) (Altintas, A., et al., 2012) (Jeong, I. H., et al., 2015) y, a diferencia de la EM, no es raro encontrar como crisis convulsivas, cefalea o alteración del estado de alerta como manifestación de aumento de la presión intracraneal. (Lucchinetti, C. F. et al., 2008) (Siri, A., et al., 2015). En nuestra serie ningún paciente presentó estas manifestaciones atípicas, pero si observamos síntomas multifocales en 5/7 casos, el 100% presentaron síntomas motores y en segundo lugar, con la misma frecuencia, síntomas sensitivos, trastornos del lenguaje, manifestaciones cerebelosas y afección de tallo cerebral. Encontramos BOC positivas en 5/7 casos; Anteriormente se ha propuesto que la presencia de BOC podría predecir un mayor riesgo de conversión a EM (Siri, A., et al., 2015) (Altintas, A., et al., 2012). Este hallazgo no fue reproducible en nuestro trabajo, dado que los 2 pacientes que tuvieron BOC negativas finalmente desarrollaron EM y un caso con BOC positivas se ha comportado como un evento monofásico a 108 meses de seguimiento. No obstante, no es posible emitir una conclusión de esta observación debido al reducido número de casos en nuestra serie.

La respuesta a corticoesteroides fue favorable en la mayoría de los casos, sin embargo, tres pacientes requirieron tratamiento con recambios plasmáticos (PLEX) por respuesta parcial al tratamiento inicial. Se sabe estos casos suelen tener una respuesta excelente a corticoesteroides, alrededor del 80%, sin embargo, no existe consenso claro de cuándo es necesario iniciar TME debido a la ausencia de ensayos clínicos en esta enfermedad. Una proporción importante de casos tienen un curso monofásico, por lo que se propone el inicio de TME en los casos en los que se cumple criterio diagnóstico de alguna enfermedad

desmielinizante de curso recurrente, como EM o NMO. (Frederick & Cameron, 2016). Si bien es difícil establecer una asociación por el número limitado de casos, observamos una tendencia a mejores desenlaces funcionales en aquellos pacientes bajo TME, con puntajes de EDSS ≤ 1.5 .

La IRM es el método más sensible en la actualidad para detectar lesiones desmielinizantes de SNC; A pesar de esto, cuando son lesiones grandes y ocupantes de espacio, muchas veces la precisión diagnóstica falla y con frecuencia se confunden con tumores, abscesos o infartos. (Lucchinetti, C. F. et al., 2008). Las LTD clásicamente se describen como lesiones con un tamaño ≥ 2 cm que pueden tener efecto de masa y edema; Pueden encontrarse en cualquier topografía del SNC, aunque la mayoría son lesiones supratentoriales, periventriculares y tienen una predilección por el lóbulo frontal y parietal (Lucchinetti, C. F. et al., 2008) (Altintas, A., et al., 2012) (Kilic, A. K. et al., 2013) (Siri, A., et al., 2015). Nuestros hallazgos concuerdan con lo reportado, ya que de las 8 LTD que se encontraron en los 7 casos, 7 fueron supratentoriales, periventriculares y la mayoría se encontraron en el lóbulo frontal. La única lesión infratentorial se localizó en el pedúnculo cerebeloso medio, similar a lo observado en otras series, donde solo alrededor del 6% de las lesiones fueron infratentoriales. (Siri, A., et al., 2015) (Altintas, A., et al., 2012).

A la administración de gadolinio todas las lesiones presentaron reforzamiento, observamos una variedad de patrones, la mayoría mixtos. El patrón más común fue reforzamiento en anillo, similar a lo encontrado en otras series (Lucchinetti, C. F. et al., 2008) (Altintas, A., et al., 2012) (Kilic, A. K., et al., 2013) (Lin, X., et al., 2017).

El tiempo de seguimiento en nuestra cohorte fue relativamente largo. A excepción de un caso de ECB monofásica, todos tuvieron diagnóstico final de EM R-R al último seguimiento. En algunas de las series más grandes de casos de LTD con seguimiento a mediano y largo plazo, se ha observado una proporción similar de conversión a EM, entre 70 y 91% (Lucchinetti, C. F. et al., 2008) (Kalinowska-Lyszczarz, A., et al., 2021) (Balloy, G., et al., 2018) (Altintas, A., et al., 2012). No ha sido posible establecer predictores clínicos o radiológicos específicos de presentar recurrencia posterior a un evento de LTD, aunque se ha encontrado una posible relación entre una mayor cantidad de lesiones desmielinizantes en IRM en los pacientes que desarrollarán EM. (Lucchinetti, C. F. et al., 2008).

Es interesante que las series más grandes con seguimiento a largo plazo reportan puntajes de EDSS relativamente bajos al último seguimiento, en promedio ≤ 3 , a pesar de la agresividad del evento inicial (Lucchinetti, C. F. et al., 2008) (Kalinowska-Lyszczarz, A., et al., 2021) (Jeong, I. H., et al., 2015); Incluso se reportan puntajes de EDSS menores cuando se comparan con EM convencional en un periodo de tiempo similar. (Balloy, G., et al., 2018). En nuestra serie pudimos observar un fenómeno similar, ya que los pacientes que desarrollaron EM y en quienes se inició TME presentaron puntajes de EDSS bajos, entre 0 y 2.5. Se ha propuesto que la presencia de lesiones tumefactivas podría ser un factor protector de la aparición de nuevas lesiones en T2, o quizá, este relacionado con que estos pacientes suelen ser tratados de forma más agresiva posterior a un ataque inicial, comparado con EM típica. (Kalinowska-Lyszczarz, A., et al., 2021).

Limitaciones

Este estudio tiene varias limitaciones como ser un estudio retrospectivo con un número pequeño de pacientes y el haber sido realizado en un único centro, lo cual limita la fuerza y generalización de los resultados. Adicionalmente no se obtuvo información sobre la presencia de anticuerpos anti-acuaporina 4 o anti-MOG, que sería importante tomar en cuenta como diagnóstico diferencial.

CONCLUSIONES

Las LTD como manifestación inicial de una enfermedad desmielinizante continúa siendo una entidad que con frecuencia representa un reto diagnóstico. La generación de más conocimiento en esta enfermedad, particularmente las características clínico-radiológicas, podría evitar que algunos pacientes sean sometidos a biopsia cerebral y los riesgos que conlleva.

Es importante dar tratamiento inicial agresivo y seguimiento estrecho a estos pacientes, ya que muchos van a evolucionar a una enfermedad desmielinizante recurrente.

Contrario a lo que se esperaría, un primer evento desmielinizante con una LTD no significa necesariamente un peor pronóstico funcional a mediano plazo. Particularmente en aquellos pacientes que inician TME.

REFERENCIAS

Algahtani, H., Shirah, B., & Alassiri, A. (2017). Tumefactive demyelinating lesions: A comprehensive review. *Multiple sclerosis and related disorders*, 14, 72–79.

Altintas, A., Petek, B., Isik, N., Terzi, M., Bolukbasi, F., Tavsanlı, M., Saip, S., Boz, C., Aydin, T., Arici-Duz, O., Ozer, F., & Siva, A. (2012). Clinical and radiological characteristics of tumefactive demyelinating lesions: follow-up study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 18(10), 1448–1453.

Balloy, G., Pelletier, J., Suchet, L., Lebrun, C., Cohen, M., Vermersch, P., Zephir, H., Duhin, E., Gout, O., Deschamps, R., Le Page, E., Edan, G., Labauge, P., Carra-Dallieres, C., Rumbach, L., Berger, E., Lejeune, P., Devos, P., N'Kendjuo, J. B., Coustans, M., ... Société Francophone de la Sclérose en Plaques (2018). Inaugural tumor-like multiple sclerosis: clinical presentation and medium-term outcome in 87 patients. *Journal of neurology*, 265(10), 2251–2259.

De Lacour, A., Guisado, F., Zambrano, A., Argente, J., Acosta, J., & Ramos, C. (1998). Formas pseudotumorales de enfermedad desmielinizante. Presentación de tres casos y revisión de la literatura [Pseudotumor forms of demyelinating diseases. Report of three cases and review of the literature]. *Revista de neurologia*, 27(160), 966–970.

Filippi, M., Rocca, M. A., Ciccarelli, O., De Stefano, N., Evangelou, N., Kappos, L., Rovira, A., Sastre-Garriga, J., Tintorè, M., Frederiksen, J. L., Gasperini, C., Palace, J., Reich, D. S., Banwell, B., Montalban, X., Barkhof, F., & MAGNIMS Study Group (2016). MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *The Lancet. Neurology*, 15(3), 292–303.

Frederick, M. C., & Cameron, M. H. (2016). Tumefactive Demyelinating Lesions in Multiple Sclerosis and Associated Disorders. *Current neurology and neuroscience reports*, 16(3), 26.

Hardy T. A. (2019). Pseudotumoral demyelinating lesions: diagnostic approach and long-term outcome. *Current opinion in neurology*, 32(3), 467–474.

Jeong, I. H., Kim, S. H., Hyun, J. W., Joung, A., Cho, H. J., & Kim, H. J. (2015). Tumefactive demyelinating lesions as a first clinical event: Clinical, imaging, and follow-up observations. *Journal of the neurological sciences*, 358(1-2), 118–124.

Kalinowska-Lyszczarz, A., Tillema, J. M., Tobin, W. O., Guo, Y., Fitz-Gibbon, P. D., Weigand, S. D., Giraldo-Chica, M., Port, J. D., & Lucchinetti, C. F. (2021). Long-term clinical, MRI, and cognitive follow-up in a large cohort of pathologically confirmed, predominantly tumefactive multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 13524585211024162. Advance online publication.

Kilic, A. K., Kurne, A. T., Oguz, K. K., Soylemezoglu, F., & Karabudak, R. (2013). Mass lesions in the brain: tumor or multiple sclerosis? Clinical and imaging characteristics and course from a single reference center. *Turkish neurosurgery*, 23(6), 728–735.

Lin, X., Yu, W. Y., Liauw, L., Chander, R. J., Soon, W. E., Lee, H. Y., & Tan, K. (2017). Clinicoradiologic features distinguish tumefactive multiple sclerosis from CNS neoplasms. *Neurology. Clinical practice*, 7(1), 53–64.

Lucchinetti, C. F., Gavrilova, R. H., Metz, I., Parisi, J. E., Scheithauer, B. W., Weigand, S., Thomsen, K., Mandrekar, J., Altintas, A., Erickson, B. J., König, F., Giannini, C., Lassmann, H., Linbo, L., Pittock, S. J., & Brück, W. (2008). Clinical and radiographic spectrum of pathologically confirmed tumefactive multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*, 131(Pt 7), 1759–1775.

Siri, A., Carra-Dalliere, C., Ayrignac, X., Pelletier, J., Audoin, B., Pittion-Vouyovitch, S., Debouverie, M., Lionnet, C., Viala, F., Sablot, D., Brassat, D., Ouallet, J. C., Ruet, A., Brochet, B., Taillandier, L., Bauchet, L., Derache, N., Defer, G., Cabre, P., de Seze, J., ... Labauge, P. (2015). Isolated tumefactive demyelinating lesions: diagnosis and long-term evolution of 16 patients in a multicentric study. *Journal of neurology*, 262(7), 1637–1645.

Tremblay, M. A., Villanueva-Meyer, J. E., Cha, S., Tihan, T., & Gelfand, J. M. (2017). Clinical and imaging correlation in patients with pathologically confirmed tumefactive demyelinating lesions. *Journal of the neurological sciences*, 381, 83–87.

Vakrakou, A. G., Tzanetakos, D., Argyrakos, T., Koutsis, G., Evangelopoulos, M. E., Andreadou, E., Anagnostouli, M., Breza, M., Tzartos, J. S., Gialafos, E., Dimitrakopoulos, A. N., Velonakis, G., Toulas, P., Stefanis, L., & Kilidireas, C. (2020). Recurrent Fulminant Tumefactive Demyelination With Marburg-Like Features and Atypical Presentation: Therapeutic Dilemmas and Review of Literature. *Frontiers in neurology*, 11, 536.

Wallner-Blazek, M., Rovira, A., Fillipp, M., Rocca, M. A., Miller, D. H., Schmierer, K., Frederiksen, J., Gass, A., Gama, H., Tilbery, C. P., Rocha, A. J., Flores, J., Barkhof, F., Seewann, A., Palace, J., Yousry, T., Montalban, X., Enzinger, C., & Fazekas, F. (2013). Atypical idiopathic inflammatory demyelinating lesions: prognostic implications and relation to multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 260(8), 2016–2022.