

Destrezas Clínicas

Biopsia guiada por referencias anatómicas en un paciente con Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)

¹Maciel Rafael, ²Baltazar Jorge, ³García Silvia, ⁴Armando González, ²Hernández Manuel, ⁵Antonio Zarate Méndez, ⁶Félix Ignacio.

¹Médico Residente de la Especialidad de Neurocirugía, ²Neurocirujano, Adscrito al Servicio de Neurocirugía, ³Jefe de la División de Neurociencias, ⁴Jefe de Servicio de Neurocirugía, ⁵Neurocirujano, Coordinador de Servicios Modulares, ⁶Neuropatólogo Adscrito al Servicio de Patología. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

Correspondencia: Dr. Rafael Maciel, Av. Coyoacan No. 540, Col Del Valle CP 03100, CMN "20 de Noviembre, Servicio

Resumen

El propósito de presentar este caso es exponer una técnica guiada por distancias de referencias anatómicas a un punto establecido para toma de biopsia de tejido cerebral, evitando el uso del sistema de estereotaxia y con pocos riesgos para un enfermo con deterioro neurológico y sin diagnóstico definitivo.

Se presenta el caso de una mujer de 34 años con cuadro neurológico rápidamente progresivo y evidencia clínica de afección diseminada del encéfalo. Fue estudiada por métodos no riesgosos y se intentaron algunas medidas terapéuticas que fueron poco exitosas por lo que se decide realizar biopsia de tejido cerebral con técnica de localización por medio de mediciones a partir de referencias anatómicas, de esta manera se tomó muestra suficiente para el diagnóstico histopatológico con un mínimo de riesgos. El estudio histopatológico reportó Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), el elemento clínico relevante es que no se demostró inmunodeficiencia en esta enferma.

Palabras clave.- biopsia cerebral, técnica alternativa para toma de biopsia de tejido cerebral.

Summary

The object of this case is to present a technique for a cerebral biopsy guided by the distance of an establish anatomical reference point, avoiding the use of a stereotaxic system and with low risk for a patient with neurological deterioration without a definitive diagnosis.

The case is of a 34 year old woman with a quickly progressive neurological disease and clinical evidence of disseminated brain affection. She was studied by no risky methods and some therapeutic measures were used, without any positive result, so we decided to perform a cerebral biopsy with a technique guided by the measure of anatomical references, this way took sufficient brain tissue for the histopathologic diagnosis with minimum risk for the patient. The histopathologic study reported a Progressive Multifocal Leucoencephalopathy (PML), the clinical relevance, is that the patient didn't show any immunodeficiency signs. Key word: cerebral biopsy, alternative cerebral biopsy technique.

Introducción

Las herramientas de neurodiagnóstico no invasivas, con las que actualmente contamos, han permitido obtener información suficiente, en la mayoría de los casos, para lograr diagnósticos acertados sin someter a los pacientes a los riesgos de antaño.

La alta sensibilidad de los estudios de neuroimagen, particularmente de la obtenida a través de Imagen por Resonancia Magnética (IRM) permite determinar aspectos no sólo anatómicos precisos, sino también funcionales del Sistema Nervioso Central sin tocarlo.

Por otro lado las técnicas diagnósticas por laboratorio en líquidos corporales, incluyendo el Líquido Cefalorraquídeo (LCR), también han contribuido enormemente para llegar a definiciones clínicas diagnósticas sin mayor riesgo para los enfermos.⁽¹⁾

Pese a todos los logros anteriores, en un grupo reducido de enfermos, éstos no son suficientes para llegar a un diagnóstico lo que evidentemente impacta en su tratamiento y pronóstico.

En casos de problemática diagnóstica, muy seleccionados y una vez agotados los recursos no lesivos, debe considerarse la toma de biopsia cerebral.

La biopsia cerebral es un procedimiento relativamente sencillo que se puede llevar a cabo de dos maneras: 1.- a cielo abierto, por medio de una craneotomía o 2.- por medio de guía estereotáctica, cada una tiene sus ventajas y desventajas. La primera técnica posee la ventaja de lograr obtener un fragmento de mayor tamaño de tejido, lo cual le facilita al patólogo su diagnóstico, pero tiene la desventaja de ser un procedimiento invasivo, donde el paciente debe someterse a anestesia general con todos los riesgos y complicaciones que conlleva una cirugía con craneotomía.

La segunda técnica tiene la ventaja de ser un procedimiento de mínima invasión, con riesgos reducidos de complicaciones, y sus desventajas son: ser un procedimiento a ciegas; los fragmentos obtenidos son pequeños que pueden ser insuficientes para el diagnóstico.⁽²⁾

La Biopsia cerebral esta indicada en los pacientes en quienes existe duda diagnóstica a pesar de un escrutinio clínico apropiado, en los cuales el análisis histopatológico del tejido tiene grandes posibilidades de ser resolutivo.

Una técnica alternativa, basada en los principios de la Estereotaxia, para realizar una biopsia de tejido cerebral es la guiada por distancias de referencias anatómicas a un punto establecido, con la ventaja de no tener la necesidad de usar el marco o de sistemas complejos de planeación, obviamente no se obtiene la precisión milimétrica de un sistema computarizado, pero para una lesión mayor a 2 cm³ es una buena alternativa y cuenta con las ventajas de un procedimiento de mínima invasión y que por otro lado se elimina el riesgo de contaminación del marco estereotáxico y al neurocirujano le disminuye la posibilidad de contaminación, en relación al procedimiento a cielo abierto.

El propósito de presentar este caso, es mostrar la utilidad de la técnica guiada por distancias de referencias anatómicas a unos puntos establecidos, en la toma de biopsia cerebral en una mujer sin diagnóstico definitivo y en quien se consideró la posibilidad de encefalopatía por priones

Presentación del Caso.

Mujer 35 años, diestra, casada, escolaridad de Licenciatura. Sin antecedentes heredofamiliares relevantes.

Recibió transfusión sanguínea en la infancia por "anemias", Un mes antes del inicio de su padecimiento actual, presentó "*cuadro gripal*" severo posterior a la aplicación de vacuna de influenza.

Inició su padecimiento el 3 de Febrero 2005, con mareo, náuseas y mal estado general, a lo que se agregó adormecimiento del hemicuerpo izquierdo y 4 días después del hemicuerpo derecho con disminución de la fuerza de extremidad pélvica izquierda que produjo dificultad en la marcha con lateropulsión a la izquierda.

Este cuadro se empeora incrementándose la inestabilidad y la debilidad hasta quedar postrada en cama en un par de días. Acude a Neurólogo que da el diagnóstico de Esclerosis Múltiple y ordena Imagen por Resonancia Magnética (IRM) de cerebro, en ésta se aprecian dos lesiones hipointensas en secuencia de T1 las cuales se apreciaron hiperintensas en FLAIR que se interpretaron de naturaleza desmielinizante, por lo cual se hospitaliza por 5 días y se maneja con pulsos de metilprednisolona.

Para este momento, la paciente presentó dificultad para articular palabras, para movilizarse y somnolencia importante. Por lo que se maneja con Interferon Beta a 44 mcg 3 veces por semana, azatioprina y modafenilo.

Se sumó dificultad respiratoria, ante este cuadro se replantea el diagnóstico a Encefalomielitis Diseminada Aguda.

Se realiza nueva IRM de cerebro en la cual se advierte que las lesiones antes descrito habían aumentado significativamente de tamaño, además de se añadieron lesiones de las mismas características en lóbulo frontal izquierdo, parietal bilaterales, occipital izquierdo y protuberancia. [Figuras 1 y 2].

El día 10 de marzo se envía a este CMN "20 de Noviembre" A su ingreso la paciente presentaba una exploración física con de edad aparente a la cronológica, postrada en cama, en decúbito dorsal, con deterioro del estado de alerta sin respuesta a estímulos nociceptivos intensos, pupilas isocóricas con fotoreactividad normal, fondo de ojo normal. No hay movimientos oculares espontáneos, ni reflejo corneal bilateral, simetría facial a la maniobra de Foix, cuadripléjica con signos de liberación piramidal bilateral. No hay signos de irritación meníngea.

Se le practican tres recambios plasmáticos sin complicaciones, y sin mejoría.

Estudios de Laboratorio: Hb 11.2, Hto 34.5%, Leucocitos 9690, Linfocitos 1460, glucosa 98 mg/dl, creatinina 0.5 mg/dl, colesterol 190 mg/dl. Citoquímico de Líquido cefalorraquídeo (LCR): Aspecto Transparente, Glucosa: 58 mg/dl, Proteínas 180 mg/dl, no se observaron bacterias. Estudio de CD4 y CD8 normal.

PCR en LCR para CMV y HZV negativa.

VDRL sérico negativo, Serología HIV negativa (ELISA), Perfil inmunológico sérico: IgG: 442 mg/dl (700-1600), IgM: 90.3 mg/dl (40-230), IgA: 125 mg/dl (70-400), perfil reumático negativo.

Destrezas clínicas



Figura 1: En T1 se observa una lesión hipointensa periventricular izquierda.

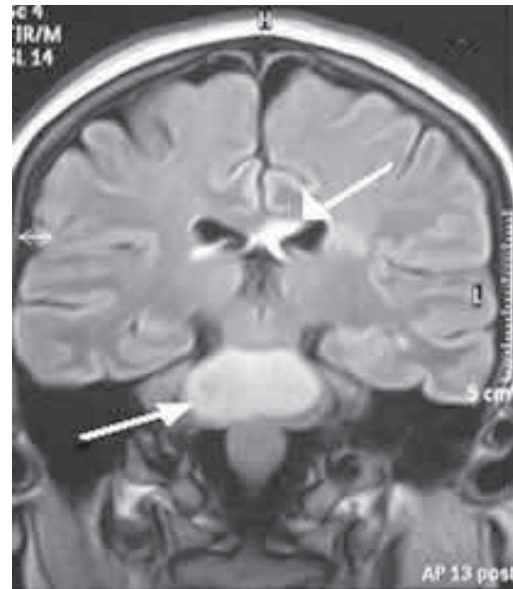


Figura 2: En FLAIR se aprecia imagen hiperintensa a nivel de puente y cuerpo caloso.

EEG: Lentificación del ritmo de base y brotes de ondas agudas de hemisferio izquierdo.

Sin diagnóstico y con pobre respuesta a los diferentes manejos se solicita a Neurocirugía la realización de biopsia cerebral.

Se valoró paciente encontrándola en mal estado general, neurológicamente sin interacción con el medio, sin reacción a estímulos verbales o nociceptivos y el resto de exploración neurológica igual a la ya comentada.

Se revisó estudio de IRM y se seleccionó la lesión frontal izquierda para la toma de biopsia, por ser una lesión de gran tamaño, accesible y con menores riesgos de morbi/mortalidad.

Toma de biopsias. - se realizaron las siguientes mediciones: distancia de la línea media al centro de la lesión (eje X), distancia de la tabla externa del frontal al centro de la lesión (eje Y), distancia del conducto auditivo externo al centro de la lesión (eje Z), con la obtención de estas distancias a partir de referencias anatómicas se localizó el punto deseado en el espacio. Se verificó trayectoria por medio de tomografía, marcando con una capsula de nifedipino el sitio de punción y el punto que localizamos con las coordenadas de la lesión, se realizó un corte tomográfico que paso por las dos marcas en el mismo corte, así aseguramos que nuestra trayectoria esta en el blanco. [Figuras 3 y 4]

Una vez en quirófano con la paciente DESPIERTA, se localizo sitio de punción a 11 cm del nasion y 2.5 lateral izquierdo de la línea media, se infiltró piel con xilocaína al 2% con epinefrina, incisión longitudinal en piel de 2 cm, trepano de 1 cm de diámetro y durotomía, se puncionó con aguja de Frasier con la trayectoria ya establecida, se empleó succión con jeringa de 10 ml en los 4 puntos cardinales, obteniendo material negro y café amarillento. Al termino se colocó gelfoam en trepano y se cerro galea y piel.

Se realizó tomografía posoperatoria inmediata para verificar que se haya dado en el blanco y la ausencia de complicaciones como sangrado. [figura 5]

Estudio Histopatológico.

Transoperatorio: Biopsia de cerebro con proceso inflamatorio agudo a determinar en definitivo.

Definitivo:

Macroscópica:

Fragmentos color café claro, otros amarillentos de consistencia blanda.

Microscópica:

La lesión correspondió a un proceso desmielinizante subagudo caracterizado por proliferación linfocitocitaria, células plasmáticas, hemorragias focales recientes múltiples, infiltrado perivascular linfocitario, una proliferación muy notable de la glia (predominantemente de oligodendrocitos, y en numerosos de ellos con cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos e intranucleares).

Los cambios descritos, donde predominaron la necrosis y sangrado reciente, confinados a la sustancia blanca, son característicos de la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva.

Discusión

La Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), es una enfermedad de etiología viral (virus JC, poliomavirus), que afecta de forma subaguda o crónica a la sustancia blanca encefálica provocando una desmielinización progresiva de esta. Se observa en pacientes jóvenes, portadores de enfermedades inmunosupresoras (infección por virus del VIH en etapas avanzadas, enfermedades linfoproliferativas, pacientes tratados con inmunosupresores).

La enfermedad fue descrita inicialmente en 1958 por



Figura 3: marcaje de trayectoria en tomografía de cráneo.

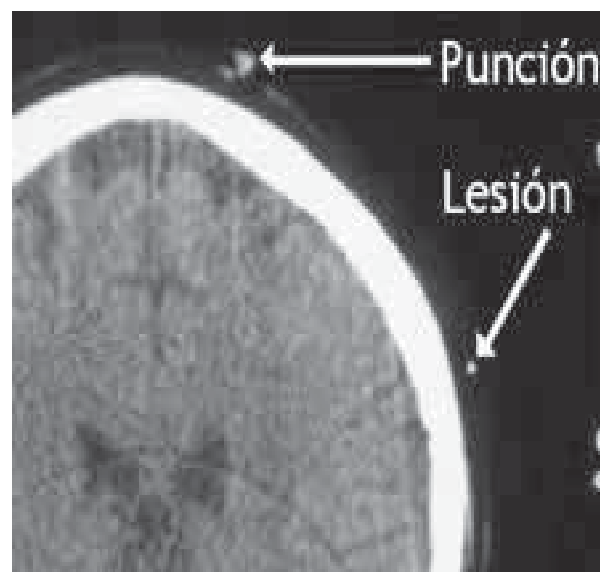


Figura 4: Localización de puntos de punción y lesión.
Flecha roja señala lesión periventricular Izq.

Astrom, Mancall y Richardson en dos pacientes, uno con leucemia y otro con enfermedad de Hodking. En 1971 se identificó el virus como perteneciente al género polioma y familia papovaviridae, y se le asignaron las iniciales JC de los dos primeros pacientes estudiados con esta enfermedad.

Se han estudiado a los pacientes infectados con el virus de VIH encontrándose una incidencia de LMP del 4% , y principalmente en los pacientes con cuenta de CD4 menores a 200 elementos /mm3, pero se ha encontrado esta enfermedad en pacientes con cuentas arriba de esta

cifra de células.⁽⁹⁾

La infección por JC se produce en la infancia. En general son asintomáticas, y el virus queda latente en diferentes órganos (riñón, encéfalo, ganglios linfáticos). En condiciones de inmunodepresión el virus comienza a replicarse y ataca principalmente a los oligodendrocitos que son los productores de la mielina en el encéfalo.⁽⁴⁾

El diagnóstico de LMP se plantea en un paciente inmunocomprometido que presenta cuadro caracterizado por deterioro cognoscitivo, déficit focal como hemiparesia, alteraciones campimétricas, alteraciones en la coordinación y equilibrio, ocasionalmente acompañado de cefalea o mareos. Habitualmente este cuadro evoluciona en cuestión de semanas o pocos meses.

La Tomografía de Cráneo puede ser normal al principio de la enfermedad para posteriormente presentar zonas hipodensas en la sustancia blanca, mas frecuentemente en la región frontal o parietooccipital que pueden llegar a ser congruentes y que NO realzan con la administración del medio de contraste, no desplazan ni producen efecto de masa, y respetan la sustancia gris cortical.

En la Resonancia Magnética de encéfalo se aprecia mejor esta lesión y su extensión, en la secuencia de T1 aparece como lesiones hipointensas, en T2 son hiperintensas y NO refuerzan con la aplicación del gadolínico.⁽⁵⁾

El diagnóstico definitivo se realiza mediante la biopsia y análisis del tejido cerebral en busca del virus por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), dicha prueba tiene una sensibilidad de 65% y especificidad de 92%. Esta prueba también se puede realizar al líquido cefalorraquídeo obtenido por medio de una punción lumbar.⁽⁶⁾

En éste trabajo se expone una técnica quirúrgica alternativa para la toma de biopsia de cerebro basada en los principios estereotácticos de las tres coordenadas localizadoras de un punto en el espacio.

En el caso particular de ésta paciente se tenía la sospecha

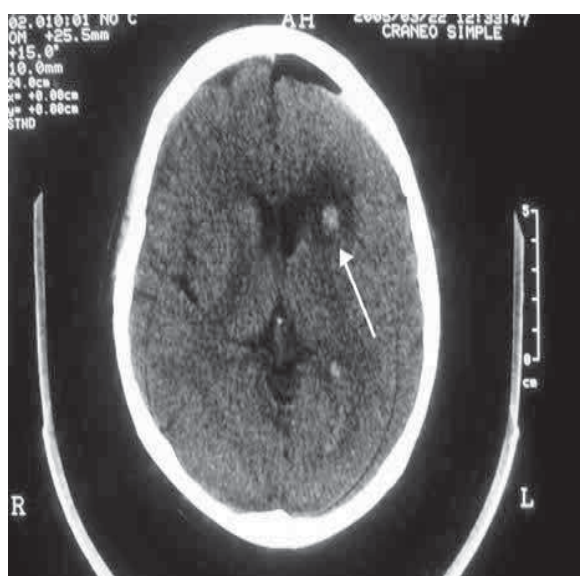


Figura 5: Imagen topográfica del blanco en el lugar de la lesión.

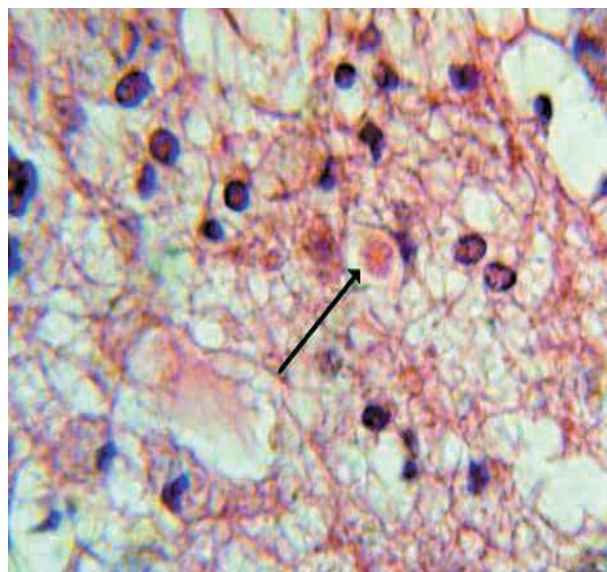


Figura 5: Proliferación de oligodendrocitos con cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos [flechas negras].

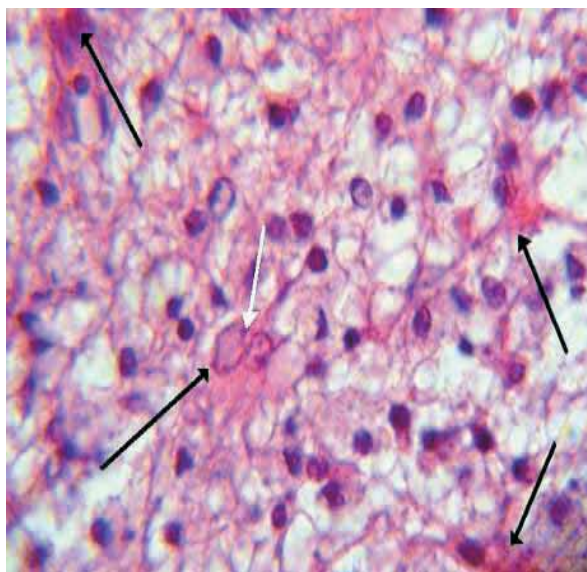


Figura 7: Astrocitos proliferados monstruosos con prolongaciones enormes en una matriz edematosa [flechas negras], inclusión intranuclear [flecha blanca]

diagnóstica de Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob Vs enfermedad desmielinizante y por el riesgo de contaminar el equipo de estereotaxia se realizó esta técnica.

Es importante comentar que las Enfermedades crónicas son altamente contagiosas al contacto con el Sistema Nervioso Central y la esterilización del material utilizado en un paciente infectado es muy laboriosa, actualmente el método recomendado para la esterilización es por calor húmedo en autoclave de prevacio. Pero se ha concluido en múltiples estudios que a pesar del uso de todos estos medios de esterilización, NO se garantiza la destrucción del microorganismo.⁽⁷⁾

La LMP no tiene hasta el momento tratamiento, aunque se conocen casos de detención de la enfermedad e incluso casos de mejoría espontánea. Por lo cual es necesario insistir en la realización de biopsia cerebral, ya que la duda

diagnóstica incluye enfermedades tratables.⁽⁸⁾

El patólogo frente a una muestra de tejido cerebral con atipias importantes como ocurre en la LMP puede confundirse con tumores gliales de tipo oligodendrogiales o astrocíticos. Es allí donde importa la experiencia del neuropatólogo y le permite percibir los macrófagos como elementos para plantear otros diagnósticos y pensar en una enfermedad no neoplásica, es importante reconocer la oligodendrogliosis con efectos citopáticos virales. Si a ello se le agrega que en la muestra aparece importante destrucción de mielina, esto ayuda al diagnóstico.⁽⁹⁾

En las series de autopsias no se han encontrado diferencias histológicas entre pacientes con o sin SIDA.⁽¹⁰⁾

El estudio mediante la técnica de PCR de LCR ha revolucionado el diagnóstico de las enfermedades y neoplasias asociadas a virus en el sistema nervioso central. Por desgracia no se cuenta con ella en nuestro Hospital.⁽¹¹⁾

Bibliografía:

1. Corradi H. Leucoencefalopatía multifocal progresiva. In: Salaman R (coord). Rev. Méd. Urug. 2003; 19(1): 105-108
2. Andrew H. Kaye. Essential Neurosurgery. 2th Edition. New York: Churchill-Livingstone. 1997 pp 105-106
3. Delobel, Pierre, Brassat. Progressive multifocal leukoencephalopathy in an HIV patient with normal CD4 T-cell count and magnetic resonance imaging. Official Journal of the International AIDS society 2004; 18(4):702-704
4. Harrison MJG, Mc Arthur JC. Opportunistic Infections Virus in AIDS and Neurology. 4th edition. Tokyo: Churchill-Livingstone 1995.pp 1506-1507
5. Ramsay RG, Geremia GK. CNS complications of AIDS; CT and MR findings. AJR 1998; 151:449-454
6. Beck RC, Kohn DJ, Tuohy MJ. Detection of polyoma virus in brain tissue of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy by real-time PCR and pyrosequencing. Diagnostic Molecular Pathology. 2004 13(1):15-21
7. V. Monge-Jodra. Medidas de seguridad y prevención frente a las enfermedades crónicas. Rev Neurol 2000; 31:161-167.
8. Brew BJ. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. Oxford: Oxford University Press, 2001; pp 132-41
9. Burger P, Scheithauer B, Stephen Vogel F. The Brain: inflammatory disorders. 4th edition, Philadelphia: Churchill-Livingstone 2000:129-32.
10. Graham D, Lantos P. Metabolic and neurodegenerative disease. Greenfield. Neuropathology. New York: Arnolds, 1997: 471-2.
11. Zunt JR, Marra C. Cerebrospinal Fluid Testing for the Diagnosis of Central Nervous System Infection. Neurologic Clin 1999; 17 (4): 675-90.