

Resolución espontánea de una masa mediastínica en una mujer con miastenia gravis



Spontaneous resolution of a mediastinal mass in a woman with myasthenia gravis

Sr. Director:

La miastenia *gravis* se asocia a timomas en el 10% de los casos, aproximadamente, y la cirugía se recomienda salvo edad avanzada o mal estado general del paciente. La regresión espontánea de los tumores del timo es rara. En la revisión de la literatura hemos encontrado 9 casos¹⁻⁵, 7 de ellos en Japón y casi todas mujeres. Solo una de los pacientes tenía también una miastenia *gravis*².

Una paciente de 55 años fue diagnosticada de miastenia *gravis* generalizada (tipo IIb de Osserman) con anticuerpos antirreceptor acetilcolina en el rango diagnóstico. En la TAC del tórax de octubre del 2010 se visualizó una masa homogénea en el mediastino anterior izquierdo de 111 × 58 × 167 mm, sin signos infiltrativos (fig. 1) y con pequeñas adenopatías paratraqueales inferiores, y otra en ventana aortopulmonar, compatible con timoma. Se inició tratamiento con piridostigmina 60 mg/8 h y prednisona a dosis de 60 mg/día para ir disminuyendo la dosis al mes siguiente. Planteamos la intervención quirúrgica del tumor, pero la paciente rechazó cualquier tipo de cirugía. Con el tratamiento médico conseguimos la estabilización clínica, pero al suspender los corticoides, la paciente recayó. Con la prednisona se estabilizó de nuevo y comenzamos con azatioprina 150 mg/día, lo que permitió la retirada de la prednisona. Con el paso del tiempo la evolución fue favora-

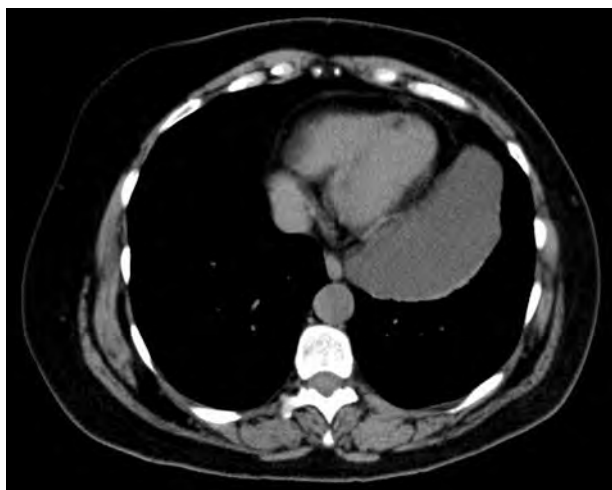


Figura 1 TAC torácica: masa mediastínica anterior y lateral izquierda que se extiende desde el cayado aórtico hasta el diafragma, sin signos infiltrativos y con densidad próxima a la del agua. Dimensiones: 111 mm anteroposterior, 58 mm transversal y 167 mm vertical.



Figura 2 TAC torácica realizada 6 años después. Desaparición de la masa.

ble, con fatigabilidad ligera pero la paciente era autónoma para las actividades de la vida diaria. Un año después de la primera TAC, se realizó la misma exploración y pudimos comprobar que la masa se había reducido de tamaño de forma significativa. Un año después del inicio de la azatioprina ya no hubo más recaídas y la mejoría fue progresiva hasta encontrarse prácticamente asintomática. Una TAC de control realizada muy recientemente puso de manifiesto la total desaparición de la masa (fig. 2).

No se conoce la probabilidad real de regresión espontánea de los timomas puesto que la mayoría se operan. El mecanismo por el que se produce la mejoría es desconocido. En nuestra paciente, la evolución positiva de los síntomas ha sido paralela a la disminución y desaparición del tumor. Solo en uno de los 9 casos comunicados se produjo una desaparición total del tumor⁴, practicándose timentomía en el resto. Es posible que la monitorización radiológica sea una alternativa a la cirugía en determinados casos.

Aunque en nuestra paciente no disponemos de histopatología, no deja de ser un hecho sorprendente que una masa de ese tamaño haya desaparecido espontáneamente.

Bibliografía

- Okagawa T, Uchida T, Suyama M. Thymoma with spontaneous regression and disappearance of pleural effusion. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;55:5515-7.
- Nakazono T, Yamaguchi K, Egashira R, Satoh T, Yamasaki E, Mitsuoka M, et al. Magnetic resonance imaging features of spontaneously regressed thymoma: Report of 2 cases. *J Thorac Imaging.* 2009;24:62-5.
- Yutaka Y, Omasa M, Shikuma K, Okuda M, Taki T. Spontaneous regression of an invasive thymoma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;57:272-4.
- Michel S, de Sanctis A, Hentati A, Lenor S, Callandro R, Gossot D. Spontaneous regression of epithelial thymic tumours. *Rev Mal Respir.* 2012;29:727-30.

5. Fukui T, Taniguchi T, Kawaguchi K, Yokoi K. Spontaneous regression of thymic epithelial tumours. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;18:399–401.

P.J. Modrego* y J. Arribas

Servicio de Neurología, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pmpjmp@gmail.com (P.J. Modrego).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.05.005>
0213-4853/

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Meningoencefalitis recurrente por alopurinol



Recurrent meningoencephalitis due to allopurinol

Sr. Editor:

La meningitis inducida por fármacos es una entidad poco frecuente pero a tener en cuenta ante episodios de meningitis recurrentes e inexplicados. Se ha descrito principalmente en relación con antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos, inmunoglobulinas intravenosas, inmunosupresores, vacunas y agentes intratecales¹. De manera excepcional, en 3 únicos casos en la literatura se ha relacionado con el alopurinol²⁻⁴. Describimos un nuevo caso de meningoencefalitis recurrente probablemente causada por alopurinol. Mujer de 74 años, fumadora, hipertensa y con hiperuricemia, en tratamiento con alopurinol, olmesartán/hidroclorotiazida y omeprazol. Ingresó en nuestro hospital por un tercer episodio de alteración del lenguaje y confusión. La paciente había ingresado por primera vez en otro hospital 2 meses antes con un cuadro del despertar de desorientación y afasia. Esta clínica se había precedido en los días previos de un cuadro de malestar general con astenia y cefalea. No existió fiebre. La TAC craneal fue normal y la punción lumbar (PL) mostró una pleocitosis de 104 células (70% PMN), hiperproteíorraquia (163 mg/dl) y glucorraquia de 59 mg/dl. Las pruebas microbiológicas (cultivo convencional y PCR de VHS en LCR; serologías de citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus varicela-zóster, Borrelia burgdorferi, VIH y sífilis en sangre) fueron negativas. La paciente recibió tratamiento durante 14 días con aciclovir 10 mg/kg/8 h, quedando asintomática a los 5 días del ingreso. La RM craneal fue normal. Dos meses después la paciente reingresa por un cuadro de similares características, también sin fiebre. La PL en esta ocasión mostró 410 células (95% PMN), con hiperproteíorraquia de 166 mg/dl y glucorraquia de 65 mg/dl. Se repitieron las mismas determinaciones microbiológicas que en el episodio anterior y se añadió una PCR de micobacterias, que resultaron negativas. Una nueva TAC craneal fue normal. Recibió 10 días de tratamiento con ceftriaxona por vía intravenosa 2 g/24 h, recuperándose completamente a las 48-72 h del ingreso. El mismo día del alta, por la noche, la paciente comenzó con cefalea y náuseas, y a la mañana siguiente de nuevo confusión y alteración del lenguaje. Fue remitida a nuestro centro. A su llegada estaba bradipsíquica, desorientada y con una afasia mixta severa, sin focalidad de vías largas, meningismo ni fiebre. Se realizó

una nueva PL, con 900 células (85% PMN), proteinorraquia de 207 mg/dl y glucorraquia de 48,9 mg/dl. El Gram fue negativo. El ADA fue < 4 U/L. Nos encontrábamos, por tanto, ante un tercer episodio de cefalea, afasia y confusión, con pleocitosis PMN creciente en LCR e hiperproteíorraquia, con resolución clínica completa entre los mismos. Se realizó una nueva RM craneal, así como determinaciones microbiológicas, anticuerpos antineuronales, TAC corporal y perfil de autoinmunidad, resultando todo normal. Se trató con cefotaxima 2 g/4 h, ampicilina 2 g/4 h, vancomicina 1 g/12 h y tuberculostáticos (isoniacida 250 mg/24 h, pirazinamida 1.500 mg/24 h, rifampicina 600 mg/24 h y etambutol 1.000 mg/24 h). A los 3 días de ingreso la paciente quedó asintomática. Se retiraron los fármacos tuberculostáticos por baja sospecha clínica y se mantuvo la triple terapia antimicrobiana durante 14 días. Una vez había quedado razonablemente excluido un origen infeccioso del cuadro consideramos la posibilidad de una meningoencefalitis aséptica inducida por fármacos. Desestimamos el diagnóstico de un síndrome HaNDL dada la ausencia de linfocitosis en el LCR. Entre los fármacos que la paciente tomaba se encontraba el alopurinol. Descubrimos que la paciente había comenzado el tratamiento con alopurinol 2 meses antes del primer ingreso. Durante dicho ingreso la paciente no recibió el tratamiento, coincidiendo con la mejoría acontecida a los pocos días. Dos meses después, en su domicilio, reintrodujo el alopurinol, presentando la recaída clínica tan solo 2 días después de hacerlo. Nuevamente durante el segundo ingreso y de manera no intencionada, se suspendió el tratamiento con alopurinol, presentando nuevamente una rápida mejoría clínica en pocos días. No pudimos confirmar con seguridad si el día de alta médica la paciente tomó en su domicilio el alopurinol. Volvería a ingresar al día siguiente con un tercer episodio. Ante la cronología de los episodios de meningoencefalitis y su relación temporal con la toma de alopurinol, se recomendó la suspensión de dicho tratamiento y su sustitución por un hipouricemiante alternativo, el febuxostat. Tras un año y 3 meses de seguimiento, la paciente ha permanecido asintomática, sin sufrir nuevos episodios.

Entre las causas de meningitis aséptica recurrente se encuentran las enfermedades inflamatorias crónicas, las lesiones estructurales (craneofaringioma, quistes epidermoides), las infecciones crónicas (sífilis, Lyme, VIH, VHS, etc.) y los fármacos, además de la meningitis de Mollaret¹. La meningitis aséptica inducida por fármacos supone un reto diagnóstico y a menudo puede confundirse con procesos infecciosos⁵. El LCR suele mostrar una pleocitosis importante, de cientos o miles de células por milímetro cúbico, glucorraquia normal o baja e incremento de las proteínas. La RM cerebral suele ser normal o mostrar hallazgos inespecíficos.

Spontaneous resolution of a mediastinal mass in a woman with myasthenia gravis[☆]



Resolución espontánea de una masa mediastínica en una mujer con miastenia gravis

Dear Editor:

Myasthenia gravis is associated with thymomas in approximately 10% of cases; surgery is the recommended treatment, except in cases of advanced age or poor general health. Spontaneous regression of thymomas is rare: according to our literature review, only 9 cases have been reported^{1–5}; 7 of these were reported in Japan and most cases were women. Only one of these patients also had myasthenia gravis.²

We present the case of a 55-year-old woman who was diagnosed with generalised myasthenia gravis (Osseman type IIb) based on the presence of acetylcholine receptor antibodies. A chest CT scan performed in October 2010 revealed a homogeneous mass in the left side of the anterior mediastinum measuring 111 × 58 × 167 mm; there was no mass infiltration (Fig. 1). The CT scan also revealed small adenopathies in the inferior paratracheal area plus another in the aortopulmonary window; these findings were consistent with thymoma. The patient started treatment with pyridostigmine dosed at 60 mg/8 hour and prednisone dosed at 60 mg/day; the dose was progressively decreased the following month. Resection of the thymoma was suggested, but the patient refused surgery. Medical treatment achieved clinical stabilisation, but the patient experienced a relapse after withdrawal of corticosteroid treatment. Prednisone achieved stabilisation; we further administered azathioprine dosed at 150 mg/day, which enabled prednisone to be withdrawn. The patient progressed favourably; she experienced mild fatigability but could independently perform the activities of daily living. A second CT scan was performed one year later, revealing that the mass had decreased considerably. One year after onset of treatment with azathioprine, the patient had experienced no further relapses and recovered progressively until she was nearly asymptomatic. A subsequent follow-up CT scan performed recently showed that the mass had disappeared completely (Fig. 2).

The real rate of spontaneous thymoma regression is unknown since most thymomas are surgically removed. The mechanism underlying the process is still to be determined. In our patient, symptoms progressed favourably with tumour regression. Complete tumour regression has been reported in only one of the 9 cases published⁴; the other patients underwent thymectomy. Radiological follow-up may be an alternative to surgery in certain cases.

[☆] Please cite this article as: Modrego PJ, Arribas J. Resolución espontánea de una masa mediastínica en una mujer con miastenia gravis. *Neurología*. 2018;33:556–557.

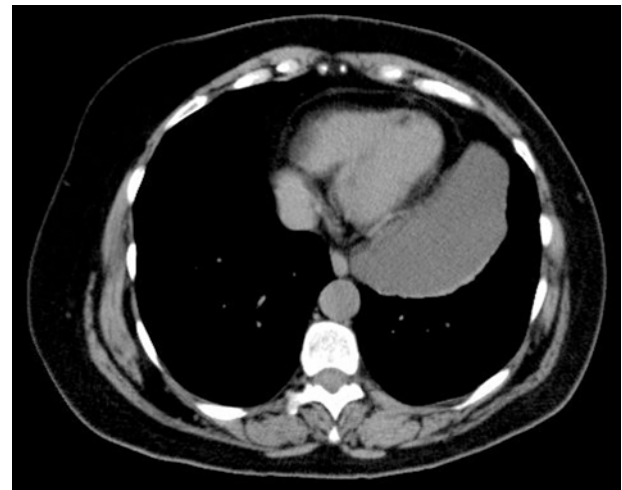


Figure 1 Chest CT scan: mass in the left side of the anterior mediastinum extending from the aortic arch to the diaphragm, with no signs of infiltration and a density similar to that of water. Measurements: 111 mm (anteroposterior) × 58 mm (transverse) × 167 mm (vertical).

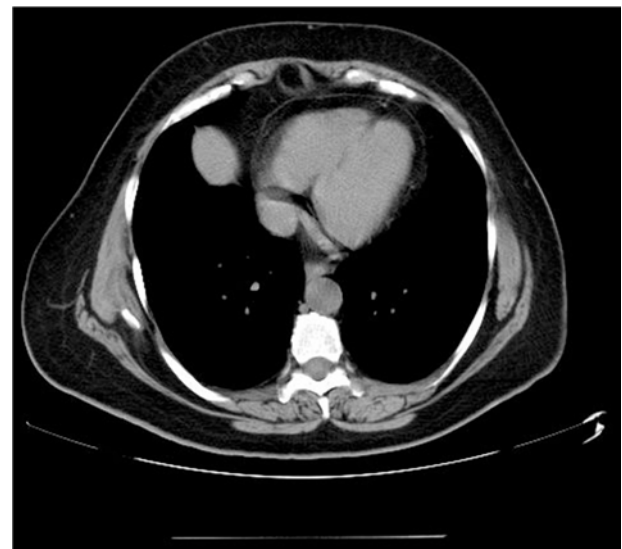


Figure 2 Chest CT scan at 6 years showing complete mass regression.

Although we have no histopathological data from our patient, we were surprised to find complete spontaneous regression of a mass of such dimensions.

References

- Okagawa T, Uchida T, Suyama M. Thymoma with spontaneous regression and disappearance of pleural effusion. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;55:5515–7.
- Nakazono T, Yamaguchi K, Egashira R, Satoh T, Yamasaki E, Mitsuoka M, et al. Magnetic resonance imaging features of spontaneously regressed thymoma: report of 2 cases. *J Thorac Imaging*. 2009;24:62–5.
- Yutaka Y, Omasa M, Shikuma K, Okuda M, Taki T. Spontaneous regression of an invasive thymoma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;57:272–4.

4. Michel S, de Sanctis A, Hentati A, Lenor S, Callandro R, Gossot D. Spontaneous regression of epithelial thymic tumours. *Rev Mal Respir.* 2012;29:727–30.
5. Fukui T, Taniguchi T, Kawaguchi K, Yokoi K. Spontaneous regression of thymic epithelial tumours. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;18:399–401.

P.J. Modrego*, J. Arribas

Servicio de Neurología, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, Spain

*Corresponding author.

E-mail address: pmpjmp@gmail.com (P.J. Modrego). 2173-5808/

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Recurrent meningoencephalitis due to allopurinol[☆]



Meningoencefalitis recurrente por alopurinol

Dear Editor:

Drug-induced meningitis is an infrequent entity but should be considered in recurrent or unexplained episodes of meningitis. It has mainly been described in association with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antibiotics, intravenous immunoglobulins, immunosuppressants, vaccines, and intrathecal agents.¹ The literature includes 3 exceptional reports of cases related to allopurinol.^{2–4} We describe a new case of recurrent meningoencephalitis probably caused by allopurinol. Our patient was a female smoker aged 74 years, with a history of hypertension and hyperuricaemia, who was being treated with allopurinol, olmesartan/hydrochlorothiazide, and omeprazole. She was admitted to our hospital due to a third episode of language impairment and confusion. In the first episode, 2 months before, the patient was admitted to another hospital due to symptoms of disorientation and aphasia upon awakening. The patient experienced general discomfort with asthenia and headache in the days leading up to the episode. No fever was reported. A cranial CT scan yielded normal results, whereas lumbar puncture (LP) revealed pleocytosis of 104 cells (70% PMN), high protein levels (163 mg/dL), and a glucose level of 59 mg/dL. Microbiology tests (conventional culture and PCR study for HSV in the CSF; serology tests for cytomegalovirus, Epstein–Barr, varicella-zoster, *Borrelia burgdorferi*, HIV, and syphilis) yielded negative results. The patient received treatment for 14 days with acyclovir at 10 mg/kg/8 h, with symptoms resolving on the fifth day after admission. Brain MRI results were normal. Two months later, the patient was admitted a second time, with similar symptoms, but again with no fever. A new LP revealed 410 cells (95% PMN), with high protein levels (166 mg/dL) and a glucose level of 65 mg/dL. The same microbiology tests were performed as in the previous episode, in addition to a PCR for mycobacteria; all tests returned negative results. A new CT scan showed no abnormalities. The patient was treated with intravenous ceftriaxone dosed at 2 mg/24 h for

10 days, and symptoms fully resolved at 48–72 h of admission. The night of her discharge, she started experiencing headache and nausea, and again displayed confusion and language impairment the following morning. The patient was transferred to our hospital at this time. At arrival, she presented bradypsychia, disorientation, and severe mixed aphasia, with no signs of long pathway involvement, meningitis, or fever. A new LP revealed 900 cells (85% PMN), with high protein levels (207 mg/dL), and a glucose level of 48.9 mg/dL. Gram stain was negative and adenosine deaminase (ADA) level was <4 IU/L. Therefore, this was a third episode of headache, aphasia, and confusion, with increasing PMN pleocytosis in the CSF and high CSF protein levels, with full clinical resolution between episodes. We performed a new cranial MRI scan, as well as microbiology tests, antineuronal antibodies, a whole-body CT scan, and autoimmune profiling; all yielded normal results. We started treatment with cefotaxime (2 g/4 h), ampicillin (2 g/4 h), vancomycin (1 g/12 h), and tuberculostatic drugs (isoniazid, 250 mg/24 h, pyrazinamide, 1500 mg/24 h, rifampicin, 600 mg/24 h, and ethambutol, 1000 mg/24 h). Symptoms resolved 3 days after admission. Due to the low level of clinical suspicion, tuberculostatic drugs were suspended; the triple antimicrobial therapy was continued for 14 days. Once infectious aetiology of the symptoms could reasonably be ruled out, we considered the possibility of drug-induced aseptic meningoencephalitis. Considering the absence of CSF lymphocytosis, we ruled out a diagnosis of HaNDL syndrome. The patient was receiving several drugs, including allopurinol. We became aware that the patient had started treatment with allopurinol 2 months before her first admission. During her first stay in hospital, she did not receive allopurinol; this coincided with the improvement she experienced a few days later. Two months later, in her home, she resumed treatment and experienced symptom relapse just 2 days later. Again, during the second admission, treatment with allopurinol was unintentionally suspended, and her clinical symptoms again improved rapidly within a few days. We could not confirm whether the patient took allopurinol in her home the day of discharge; she was admitted the following day due to a third episode. Considering the chronology of the episodes of meningoencephalitis and their temporal association with the administration of allopurinol, we recommended replacing the drug with an alternative urate-lowering drug, febuxostat. After one year and 3 months of follow-up, the patient has remained asymptomatic and has suffered no further episodes.

The causes of recurrent aseptic meningitis include chronic inflammatory diseases, structural lesions (craniopharyngioma and epidermoid cyst), chronic

[☆] Please cite this article as: Pérez-Pereda S, Lage-Martínez C, Paredes MJ, Infante J. Meningoencefalitis recurrente por alopurinol. *Neurología.* 2018;33:557–558.