

Síndrome cerebeloso por mesalamina: reporte de un caso

Cerebellar syndrome for mesalamine: a case report

Luis José Fernández Yépez (1) , Ofelia Escorcía Barceló (1), Mario Montoya Jaramillo (2), Felipe Herrera Ruiz (3)

RESUMEN

El cerebelo proviene del latín “pequeño cerebro”, es aproximadamente una décima parte del cerebro en tamaño y peso, se encuentra en la fosa craneal posterior. está conectado directamente o indirectamente a una variedad de estructuras, incluyendo el tronco cerebral, la columna vertebral, las regiones corticales y subcorticales. El cerebelo contiene casi el 80 % del total de las neuronas del cerebro y se compone de formas diferenciadas de unidades neuronales, cada una compartiendo microcircuitos cerebelosos básicos. El cerebelo está formado por dos hemisferios laterales y una porción media o vermis .

El cerebelo tiene varias funciones: coordinar los movimientos voluntarios especializados al influir en la actividad muscular y controlar el equilibrio, el tono muscular a través de conexiones con el sistema vestibular, la médula espinal y sus neuronas motoras alfa. Dentro de la corteza del cerebelo existe una organización somatotópica de las partes del cuerpo.

El cerebelo es una pieza clave para el procesamiento de la información y participa en numerosas actividades motoras y no motoras, gracias a las características anatómicas de sus circuitos, las enormes capacidades de análisis y la alta conectividad con otras áreas del cerebro, puede verse afectado por diferentes factores como: anomalías en el desarrollo embrionario, tóxicos, enfermedades autoinmunes, inflamatorias, vasculares y metabólicas, infecciones, tumores primarios y secundarios, traumas, iatrogénicos, enfermedades genéticas, esporádicas, dando origen a signos y síntomas que causan un síndrome cerebeloso de acuerdo al área anatómica comprometida.

En la literatura científica no hay reportes de casos de síndrome cerebeloso por mesalamina (mesalazina). A continuación presentamos el primer caso.

PALABRAS CLAVE: ácidos aminosalicílicos, cerebelo, enfermedades cerebelosas, vermis cerebeloso, sesalamina, síndrome (DeCS).

SUMMARY

Cerebellum is Latin for “little brain” is about a tenth of the brain in size and weight, is in the posterior cranial fossa. It connects directly or indirectly to a variety of structures, including brainstem, spinal cord, cortical and subcortical regions. The cerebellum contains almost 80% of all neurons in the brain and consists of different forms of neuronal units, each sharing basic cerebellar microcircuits. The cerebellum is formed by two lateral hemispheres and vermis or a middle portion .

The cerebellum has several functions: coordinate movements specialized volunteers to influence muscle activity and control the balance, muscle tone through connections with the vestibular system, the spinal cord and alpha motor neurons. Within the cerebellar cortex somatotopic organization exists a body part.

The cerebellum is a key to information processing and participates in numerous motor and non-motor activities, thanks to the anatomical characteristics of its routes, huge analysis capabilities and high connectivity with other brain areas, can be affected by different factors such as abnormalities in embryonic development, toxic, autoimmune, inflammatory, vascular and metabolic, infections, primary and secondary tumors, trauma, iatrogenic, genetic diseases, sporadic, giving rise to signs and symptoms that cause cerebellar syndrome according to compromised anatomical area.

(1) Residentes Neurología Clínica, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia

(2) MD internista, docente pregrado y posgrado, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia

(3) MD internista intensivista, docente pregrado y posgrado, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia

Recibido: 25/4/16. Aceptado: 4/5/16.

Correspondencia: Luis José Fernández Yépez: lujofeye@gmail.com

In the scientific literature no reported cases of cerebellar syndrome mesalamina (mesalazina), we report the first case.

KEY WORDS: Aminosalicic acids, cerebellum, cerebellar diseases, cerebellar vermis, mesalamine, syndrome (MeSH)..

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 31 años de edad con antecedentes de colitis ulcerativa diagnosticada hacia 8 meses, con última hospitalización un mes previo, donde incrementaron la dosis de mesalamina, recibiendo tratamiento con 1 gramo (2 tabletas 500 mg) cada 6 horas para un total de 4 gramos diarios, ingresó al servicio de urgencias con cuadro clínico de 23 días de evolución consistente en 4 episodios de vértigo seguidos de somnolencia, con aparición posterior de cefalea pulsátil de intensidad moderada en la zona occipital, luego de cada episodio vertiginoso, durante este evento sufrió caída de su propia altura con posterior trauma craneoencefálico leve, consultó a otra institución donde realizaron tomografía cerebral simple donde el reporte fue normal; 24 horas antes de su ingreso a nuestra institución presentó ataxia, disartria que lo llevó a consultar.

El examen físico dejó ver un paciente con signos vitales dentro de las metas normales: tensión arterial: 110/80 mmHg, frecuencia cardiaca: 82 latidos por minuto, frecuencia respiratoria: 16 respiraciones por minuto, temperatura: 37°C, peso: 86 kg, talla: 1.70 metros, índice de masa corporal: 25.2 kg/m², al examen neurológico no se encuentra alteración del estado de conciencia, ni alteración de las funciones cognitivas, nistagmus horizontal con componente rápido a la derecha, aumento del polígono de sustentación, marcha atáxica, con disimetría y adiadocinesia derecha, disartria escandida, prueba Romberg positiva a la derecha, fuerza muscular 2/5 en miembros inferiores, con temblor postural y de acción en miembros superiores, hipotonía muscular, reflejos osteotendinosos ++/++++, sin signos meníngeos, sin signos de respuesta inflamatoria sistémica. En la analítica hemograma sin anemia, sin alteraciones en la línea blanca ni megacariocítica nitrógeno ureico y creatinina normal, glucemia, ionograma sérico y tiempos de coagulación normales, proteína C reactiva negativa, proteinograma y uroanálisis también normales.

Se plantea como impresión diagnóstica: síndrome cerebeloso en estudio, por tal motivo se ordena resonancia magnética simple y con gadolinio (figuras 1, 2 y 3) no se observan lesiones ocupantes de espacio intra o extra axiales, no hay alteraciones de señal en el parénquima cerebral, cerebelo medio o fosa posterior, no hay alteración en el cerebelo.

El equipo médico decide con el reporte normal de las imágenes por resonancia magnética cerebral suspender la mesalamina, desapareciendo a las 24 horas los síntomas cerebelosos.

DISCUSIÓN

El cerebelo está localizado detrás de la cara dorsal de la protuberancia anular y del bulbo raquídeo. Lo separa del lóbulo occipital la tienda del cerebelo y abarca la mayor parte de la fosa posterior. Una porción de la línea media, el vermis, divide los dos lóbulos laterales o hemisferios cerebelosos. La superficie externa del cerebelo presenta muchos pliegues estrechos parecidos a protuberancias llamadas láminas, la mayoría de las cuales se orientan en forma transversal¹⁻³.

El cerebelo consiste en corteza cerebelosa y sustancia blanca cerebelosa. La corteza cerebelosa tiene tres capas de células una externa o granulosa, una intermedia o de las células de Purkinje y una interna o molecular⁴. Cuatro pares de núcleos cerebelosos profundos se localizan dentro de la sustancia blanca del cerebelo, estos núcleos se denominan de medial a lateral fastigial, globoso, emboliforme (núcleo interpuesto) y dentado^{3,5}. Este órgano se fija al tallo cerebral a través de los pedúnculos cerebelosos superiores, medios e inferiores.

El paciente de acuerdo a las manifestaciones clínicas, cursaba con un síndrome pancerebeloso, dado el aumento del polígono de sustentación, ataxia de la marcha hipotonía, disartria escandida, nistagmus, disimetría y adiadocinesia derecha; a pesar de que predominaban los signos cerebelosos hemisféricos también tenía compromisos del lóbulo floculonodular (nistagmus) y compromiso vermiano (marcha atáxica)^{1-4,6-10}. Neuroimágenes por resonancia magnética para descartar lesiones de la fosa posterior causante de síndrome cerebeloso: enfermedades autoinmunes, inflamatorias, vasculares, infecciones, tumores primarios y secundarios, traumas, iatrogénicos, ataxias hereditarias, esporádicas^{5,11-16}. La imagen por resonancia magnética normal y la persistencia de la sintomatología cerebelosa nos debe hacer pensar en la posibilidad de factores tóxicos o metabólicos desencadenantes de las manifestaciones clínicas, entre las causas más comunes (tabla 1^{5,17,18}).

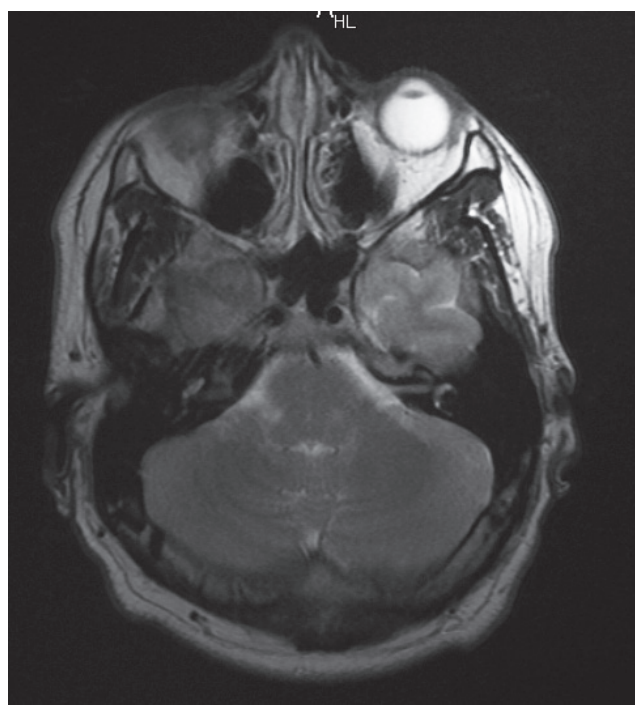


Figura 1. IRM cerebral T2 (axial)

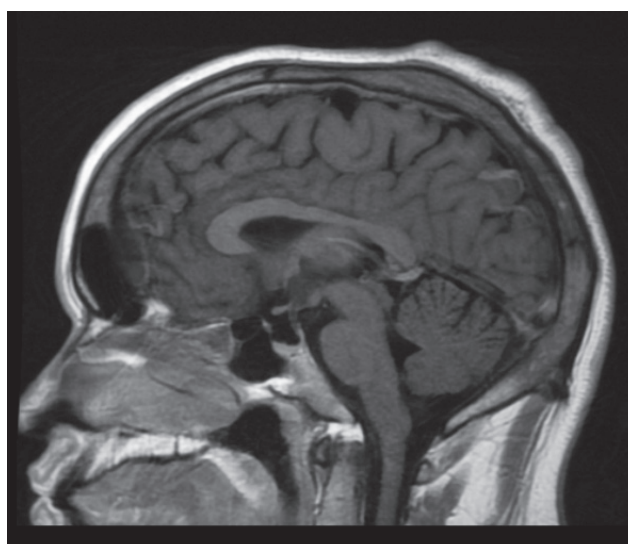


Figura 3. IRM Cerebral T1 (sagital)

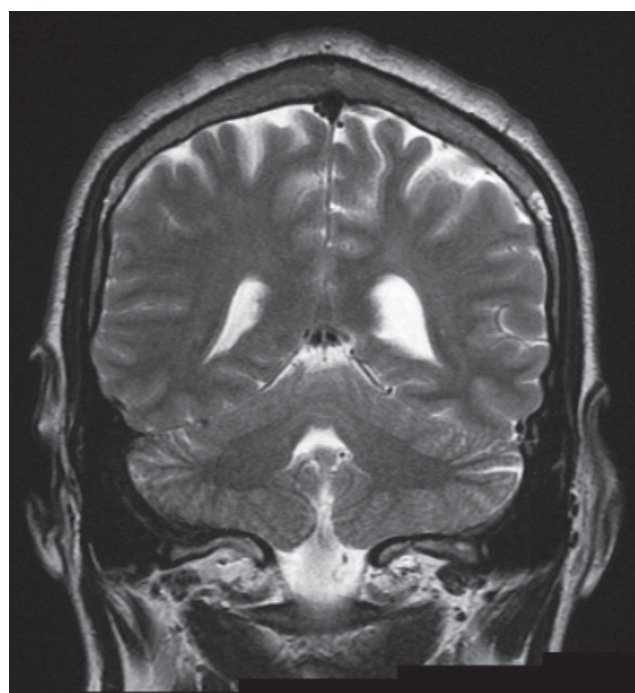


Figura 2. IRM Cerebral T2 (coronal)

Tabla 1. Causas tóxicas y metabólicas de síndromes cerebelosos

Tóxicas	<ul style="list-style-type: none">• Alcohol• Hidrato de cloral• Barbitúricos• Benzodiacepinas• Anticonvulsivos (fenitoína, carbamazepina, primidona)• Mercurio y otros metales pesados, plomo, talio• Hipertermia• Disolventes orgánicos tolueno, benceno, sulfuro de carbono• Fenciclidina• Leucoencefalopatía por heroína• Monóxido de carbono• Insecticidas
Metabólicas	<ul style="list-style-type: none">• Deficiencia de vitamina E• Hipo / hipertiroidismo• Tiroiditis de Hashimoto• Hipoparatiroidismo• Deficiencia de vitamina B12• Deficiencia de tiamina• Encefalopatía de Wernicke

La buena historia clínica puede descartar causas metabólicas y también guiarnos sobre los tóxicos en este caso los fármacos¹⁵.

En el paciente la causa del síndrome cerebeloso fue la mesalamina (mesalazina), un fármaco de primera opción en la colitis ulcerosa leve a moderada (ácido 5-aminosalicílico, o 5-ASA [*5-aminosalicylic acid*]). El arquetipo de esta clase de fármacos es la sulfasalazina, que consta de 5-ASA unida a la sulfapiridina por un enlace azo. Aunque este fármaco fue creado en un principio para tratar la artritis reumatoide, los estudios clínicos demostraron de manera fortuita un efecto favorable sobre los síntomas gastrointestinales de personas con colitis ulcerosa concomitante. No se han identificado mecanismos de acción específicos de estos fármacos¹⁹⁻²¹.

Los eventos adversos descritos con la mesalamina son frecuentes: dolor abdominal (4.8 %), malestar gastrointestinal (4.8 %), cefalea (7 %), flatulencia (6.1 %), náuseas (1.6 %), fatiga (3 %), astenia (3 %), malestar general (3 %), debilidad (3 %), fiebre (3 %), exacerbación de la colitis (3 %), vértigo (2-3 %), rash (1-3 %), prurito (1-3 %), acné (1-3 %), poco frecuentes: pericarditis, faringitis, hipersensibilidad, hepatitis colestásica, disminución de la filtración glomerular, síntomas gripales, lupus like²¹⁻³⁸.

La mesalamina puede producir síndrome cerebeloso por lesión más o menos selectiva de las células de Purkinje del cerebelo, en especial del vermis³⁹.

En la literatura médica no hay casos descritos de síndrome cerebeloso secundario al uso de la mesalamina, por lo que no es posible hacer análisis comparativo, pero el paciente lo manifestó como evento adverso.

CONCLUSIONES

La funcionalidad del cerebelo se ve afectada por drogas que ocasionan reacciones adversas, causando morbilidad y hospitalización. Los eventos adversos por fármacos son una de las principales cargas del sistema de atención en salud que consiguen implicar el sistema nervioso, causando una variedad de trastornos que pueden ser graves e incluso ponen en peligro la vida y pueden también imitar otra enfermedad neurológica. La mayoría de los trastornos inducidos por fármacos son potencialmente reversible si el agente agresor es identificado y retirado. La posibilidad de una condición iatrogénica debe ser considerada, por lo tanto, en cualquier paciente con síntomas neurológicos, debemos identificar y describir en la historia clínica los tratamientos farmacológicos que recibe.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- Roostaei T, Nazeri A, Sahraian MA, Minagar A. The human cerebellum. *Neurol Clin.* 2014;32(4):859–69.
- Silva Rosas Carlos R. *Semiología y fundamentos de la neurología clínica.* 1st ed. Chile: Amolca; 75-83.
- Waxman SG, Padilla Sierra GE, Olivares Bari SM. *Neuroanatomía clínica* [Internet]. 2011 [cited 2015 Apr 18]. Available from: <http://site.ebrary.com/id/10751314>
- Grimaldi G, Manto M. Topography of cerebellar deficits in humans. *Cerebellum.* 2012;11(2):336–51.
- Schmahmann JD. Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2004;16(3):367–78.
- Bustamante B, Jairo. *Neuroanatomía funcional y clínica: atlas del sistema nervioso central.* Volumen. Edición. Bogotá: Médica Celsus; 2007.
- Purves D. *Neurociencia.* Volumen. Edición. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2006.
- Uribe Uribe CS. *Neurología.* Volumen. Edición. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2010.
- Neuroanatomía Clínica / Clinical Neuroanatomy.* Volumen. Edición. Lugar de publicación: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
- Daroff RB, Bradley WG, editors. *Bradley's neurology in clinical practice* /: [edited by] Robert B. Daroff ... [et al.]. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2012. 2 p.
- Pfiffner TJ, Jani R, Mechtler L. Neuro-oncological Disorders of the Cerebellum. *Neurol Clin.* 2014;32(4):913–41.
- Tornes L, Conway B, Sheremata W. Multiple Sclerosis and the Cerebellum. *Neurol Clin.* 2014;32(4):957–77.
- Datar S, Rabinstein AA. Cerebellar Infarction. *Neurol Clin.* 2014 Nov;(4):979–91.
- Pruitt AA. Infections of the Cerebellum. *Neurol Clin.* 2014 ;32(4):1117–31.
- Javalkar V, Khan M, Davis DE. Clinical Manifestations of Cerebellar Disease. *Neurol Clin.* 2014;32(4):871–9.
- Nixon M, Ambekar S, Zhang S, Markham C, Akbarian-Tefaghi H, Morrow K, et al. Traumatic Injury to the Posterior Fossa. *Neurol Clin.* 2014 ;32(4):943–55.
- Manto M, Marmolino D. Cerebellar disorders—At the crossroad of molecular pathways and diagnosis. *Cerebellum.* 2009;8(4):417–22.
- Mark RB, Don JM. Drug-induced disorders of the nervous system. *Clin Med.* 2007;7(2):170–6.
- Goodman LS, Brunton LL, Chabner B, Knollmann BC, editors.

- Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. 2084 p.
20. Brand S. Medical therapy of ulcerative colitis. *MMW Fortschr Med.* 2015 5;157(2):45–8.
 21. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD000543.
 22. Rosa N, Giamundo A, Jura A, Iaccarino G, Romano A. Mesalazine-associated benign intracranial hypertension in a patient with ulcerative colitis. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(1):212–3.
 23. Gunnarsson I, Forslid J, Ringertz B. Mesalazine-induced lupus syndrome. *Lupus.* 1999;8(6):486–8.
 24. Braun M, Fraser GM, Kunin M, Salamon F, Tur-Kaspa R. Mesalamine-induced granulomatous hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 1999 Jul;94(7):1973–4.
 25. Deltenre P, Berson A, Marcellin P, Degott C, Biour M, Pessayre D. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) induced chronic hepatitis. *Gut.* 1999 ;44(6):886–8.
 26. Morice AH, Kumwenda J, Qureshi N, Curran A. Mesalazine activation of eosinophil. *Lancet.* 1997;350(9084):1105.
 27. Asirvatham S, Sebastian C, Thadani U. Severe symptomatic sinus bradycardia associated with mesalamine use. *Am J Gastroenterol.* 1998 ;93(3):470–1.
 28. Timsit MA, Anglicheau D, Lioté F, Marteau P, Dryll A. Mesalazine-induced lupus. *Rev Rhum Engl Ed.* 1997;64(10):586–8.
 29. Netzer P. [Diffuse alopecia as side effect of mesalazine therapy in Crohn's disease]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1995;125(50):2438–42.
 30. Nakajima H, Munakata A, Yoshida Y. Adverse effects of sulfasalazine and treatment of ulcerative colitis with mesalazine. *J Gastroenterol.* 1995;30 Suppl 8:115–7.
 31. Honeybourne D. Mesalazine toxicity. *BMJ.* 1994;308(6927):533–4.
 32. Lim AG, Hine KR. Fever, vasculitic rash, arthritis, pericarditis, and pericardial effusion after mesalazine. *BMJ.* 1994;308(6921):113.
 33. Witte T, Olbricht CJ, Koch KM. Interstitial nephritis associated with 5-aminosalicylic acid. *Nephron.* 1994;67(4):481–2.
 34. Hautekeete ML, Bourgeois N, Potvin P, Duville L, Reynaert H, Devis G, et al. Hypersensitivity with hepatotoxicity to mesalazine after hypersensitivity to sulfasalazine. *Gastroenterology.* 1992;103(6):1925–7.
 35. Lagler U, Schulthess HK, Kuhn M. Acute alveolitis due to mesalazine. *Schweiz Med Wochenschr.* 1992;122(36):1332–4.
 36. Erdkamp F, Houben M, Ackerman E, Breed W, van Spreuwel J. Pancreatitis induced by mesalamine. *Neth J Med.* 1992;41(1-2):71–3.
 37. Pent MT, Ganapathy S, Holdsworth CD, Channer KC. Mesalazine induced lupus-like syndrome. *BMJ.* 1992 Jul;305(6846):159.
 38. Masson EA, Rhodes JM. Mesalazine associated nephrogenic diabetes insipidus presenting as weight loss. *Gut.* 1992;33(4):563–4.
 39. Zarranz JJ. Título del capítulo. En: editor del libro. *Neurología.* Edición. Barcelona: Elsevier; 2013:674.