

Médica Sur

Volumen **11**
Volume

Número **2**
Number

Abril-Junio **2004**
April-June

Artículo:




Esclerosis múltiple

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Médica Sur Sociedad de Médicos, AC.

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Medigraphic.com

Esclerosis múltiple

Gerardo Morales Mora,* Javier Lizardi Cervera**

Resumen

Se presenta el caso de un paciente, con el diagnóstico reciente de esclerosis múltiple, quien acude por presentar su primera recaída de la enfermedad y se hace una revisión breve del tema.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, cerebro, mielina, inflamación.

Paciente femenino de 44 años quien ingresa por debilidad de predominio en miembros superiores y ataxia. Antecedentes de importancia: carga genética para DM 2, cardiopatía isquémica, esclerosis múltiple en una hermana. Disminución de 26 kg en 7 meses con dieta controlada por nutriólogo. Antecedente de cirugía de hallux valgus bilateral sin complicaciones. Su padecimiento actual inicia hace 7 meses al presentar episodio súbito de hemiplejía derecha. Fue internada y tratada con esteroides. El cuadro remitió completamente. Se realizó TAC y RMN integrando el diagnóstico de esclerosis múltiple. Desde ese momento se inició tratamiento con azatioprina 300 mg/día. Permaneció asintomática durante 7 meses. Hace una semana inicia con debilidad en miembros superiores y alteraciones de la marcha. Motivo por el cual consulta a su médico quien indica tratamiento no especificado por 1 semana sin mejoría aparente. Se ingresa para estudio y manejo. A la exploración física se encuentra con: Peso 91 kg, talla 1.75 m, IMC 29.7 kg/m², FC 100 lpm, TA 100/60 mmHg, FR: 20 rpm, temperatura de 36.5 °C. Fenotipo femenino de edad aparente igual a la cronológica, obesa. Pupilas normorreflécticas e isocoria y con adecuados movimientos oculares, fondo de ojo sin papiledema ni datos de hemorragia. Cardiorrespiratorio sin compromiso. Abdomen globoso a expensas de panículo adiposo, sin alteraciones. Extremidades pélvicas y torácicas, eutróficas, conservan tono, fuerza, movilidad y sensibilidad, ade-

Abstract

We review the case of a patient with recent diagnosis of Multiple Sclerosis, who presents with her first relapse and we describe a brief review of this disease

Key words: Multiple sclerosis, brain, myelin, inflammation.

cuada coloración, pulsos periféricos de adecuada frecuencia, intensidad y amplitud, llenado capilar de 2 seg, sin edema, no se observan trayectos varicosos. Neurológico: alerta, bradilálica, dificultad para recordar la fecha y para el cálculo. Pares craneales sin alteraciones aparentes. Fuerza 5/5 en extremidades pélvicas y 4/5 en torácicas, adecuada sensibilidad para tacto, presión y temperatura. REM's 2+ miembros pélvicos, 3+ en miembros torácicos. Respuesta plantar flexora. Romberg negativo. Disdiadococinecia de predominio izquierdo, Kernig y Brudzinski negativo. Marcha atáxica.

Labs. Hb 14.8 g/dL, Hto 43.1%, VGM 102.3 fL, CMH 35.3 pg, Plaq 392,000 mm³, Leu 6.900 mm³, linfos 23.4%, mon 8.1%, Eos 0.7%, baso 0.2%, Neu 67.6%. Gluc 93 mg/dL, BUN 12.7 mg/dL, creat 0.74 mg/dL, Ac úrico 2.39 mg/dL, PT 6.62 g/dL, Alb 3.7g/dL, globs 2.9 g/dL, BT 2.4 mg/dL, BD 0.28 mg/dL, BI 2.13 mg/dL, TGP 46 U/L, TGO 29 U/L, FA 43 U/L, GGT 32 U/L.

RMN: lesiones multifocales hiperdensas, periventriculares en tallo, cerebelo y corteza alineadas al eje sagital.

Esclerosis múltiple (EM) Definición

Es una enfermedad crónica del SNC. Se caracteriza patológicamente por áreas salteadas de inflamación, desmielinización y lesión axonal asociada a actividad inflamatoria. Una característica clave de la EM es que las lesiones se encuentran diseminadas en tiempo y espacio. Clínicamente los primeros síntomas ocurren entre los 20 y los 40 años en aproximadamente el 70% de los pacientes, aunque los cambios visibles en la RMN son más comunes que la actividad clínica y pueden precederla.¹

* Residente de Medicina Interna.

** Subdirector Académico.

Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F.

Síntomas y signos

Ya que las lesiones en EM pueden ocurrir en diferentes partes del SNC, pueden causar un gran variedad de síntomas y signos. Se han descrito una gran lista de signos y síntomas en la EM de acuerdo a lo observado en las clínicas de EM de la Universidad de Columbia Británica y de Ontario Canadá. De acuerdo a esta lista los síntomas y signos observados al inicio de la enfermedad incluyen a los mencionados en el *cuadro I*.¹

Historia natural

La edad de inicio promedio de la EM es aproximadamente 30 años, y el pico de inicio es de los 23-24 años. Aproximadamente 70% de los casos se originan entre los 20-40 años, con un 10% presentándose antes y un 20% presentándose posteriormente. El inicio antes de los 15 años o después de los 50 años es poco común. Sin embargo se han documentado casos de niños de 15 meses y ocasionalmente se puede desarrollar en individuos en la séptima u octava década de la vida.⁵

Curso de la enfermedad

El curso de la EM es altamente variable. Sin embargo, cuatro tipos principales se han reconocido. Estos incluyen los siguientes: (a) recurrente-remitente (EMRR), la cual se caracteriza por ataques agudos claramente definidos seguidos de recuperación total o recuperación parcial al nivel preexistente de invalidez, y por falta de progresión en los periodos intercríticos. (b) primariamente progresiva (EMPP), la cual se caracteriza por progresión de la enfermedad desde

su inicio, con o sin mesetas ocasionales o con mejorías menores temporales; (c) secundariamente progresiva (EMSP), la cual ocurre después de la fase recurrente-remitente y se caracteriza por progresión de la enfermedad con o sin recurrencias ocasionales, remisiones menores y mesetas; y (d) recurrente progresiva (EMRP), la cual se caracteriza por progresión de la enfermedad desde el inicio marcada por relapsos agudos que son seguidos de recuperación completa o parcial al nivel previo de discapacidad.¹

Aproximadamente 80-85% de los pacientes con EM tienen EMRR al inicio y aproximadamente 10-15% tienen EMPP. Resultados de estudios poblacionales han demostrado que aproximadamente 50% de los pacientes con EMRR progresan a EMSP durante los primeros 10 años después del inicio de la enfermedad. Y aproximadamente 90% hacen esta transición en menos de 25 años.

La frecuencia de las recaídas se ha observado en diferentes estudios y varía entre 0.14 por paciente por año a 1.1 por paciente por año. La frecuencia de las recurrencias está afectada por la edad y la duración de la enfermedad.

Al igual que con las recaídas, el grado de progresión de la discapacidad es variable. Sin embargo, se ha observado que un paciente con EM le toma en promedio 10 años alcanzar la etapa en la cual la marcha se encuentra alterada, un promedio de 15-20 años para necesitar apoyo unilateral para la marcha y una media de 30 años para alcanzar la etapa en la cual sólo pueden dar unos cuantos pasos.

La mortalidad es variable de acuerdo a diferentes estudios. Sin embargo, se ha demostrado que la EM acorta la esperanza de vida 14 años en promedio. Aproximadamente 50% de los pacientes con EM mueren de complicaciones médicas de la enfermedad. Otras causas de muerte son similares a las de la población en general, aunque la frecuencia de suicidio es varias veces mayor entre individuos con EM que en la población en general.¹

Genética y epidemiología

La EM ocurre más comúnmente en individuos de ascendencia de Europa del Este y en ciertos grupos étnicos y raciales, como los esquimales, los nativos norteamericanos y africanos. La susceptibilidad también se asocia a factores genéticos particularmente con el HLA-DR2. El patrón de variación geográfica en la presencia de EM es complejo y no aleatorio. Si las áreas se clasifi-

Cuadro I.

Síntomas	% de casos
Debilidad	20
Neuritis óptica	16
Oftalmoplejía internuclear	17
Nistagmus	20
Vértigo	4-14
Alteraciones de la marcha	18
Pérdida sensorial	30-50
Hiperreflexia	20
Debilidad en piernas	10
Espasticidad	10
Alteraciones vesicales	3-10

can como de alto riesgo ($> 30/100,000$), riesgo intermedio ($5-29/100,000$), o bajo riesgo ($< 5/100,000$), de acuerdo a lo sugerido por Kurtzke el patrón que surge es el siguiente: áreas de alto riesgo incluyen: norte y centro de Europa (excepto el norte de Escandinavia), Italia, el norte de Estados Unidos, Canadá, sureste de Australia partes de la antigua Unión Soviética y Nueva Zelanda. Áreas de riesgo intermedio incluyen el sur de Europa (excluyendo Italia), el sureste de Estados Unidos, norte de Australia y norte de Escandinavia, otras partes de la ex Unión Soviética, Sudáfrica y posiblemente Centroamérica. Áreas de riesgo bajo incluyen otras partes de África y Asia, el Caribe, México y posiblemente el norte de Sudamérica.³

Se ha observado que la enfermedad es más común en las latitudes del norte, probablemente relacionado con la migración selectiva, de individuos con antecedentes de susceptibilidad a éstas regiones. Alternativamente, ciertos factores ambientales pueden ser endémicos a estas regiones que, cuando se combinan con predisposición genética individual, hacen más probable la presencia de esta enfermedad. Esta hipótesis está sustentada por la observación de que el riesgo de desarrollar EM está parcialmente determinado por donde los individuos vivieron durante los primeros 15 años de su vida. Si los individuos se mudan de un área de alto riesgo a un área de bajo riesgo se asocia a una disminución en el riesgo y un aumento si ocurre lo contrario.²

El riesgo de desarrollar EM es aproximadamente 1:1,000 en la población en general, aunque éste aumenta de 20 a 40:1,000 (2% a 4%) en los familiares de primer grado con EM. En gemelos monocigóticos (con EM presente en uno de ellos) la frecuencia de concordancia es aproximadamente 300:1,000 (aproximadamente 30%).

Patogénesis

La EM es convencionalmente vista como una enfermedad autoinmune. Más específicamente, es considerada como una enfermedad órgano-antígeno-específica causada por una lesión autoinmune a la mielina, a su célula en el SNC (el oligodendrocito) y a su axón subyacente. Esta visión es hipotética, sin embargo, ya que todo lo conocido a ciencia cierta sobre la patogénesis de la EM es que la desmielinización y el daño axonal característico de la enfermedad ocurre en presencia de células inmunes y niveles elevados de sus productos. Es aún posible que la EM no sea primariamente una enfermedad inflamatoria. La hipótesis del "órgano blan-

co alterado" sostiene que el evento primario en la EM es el desarrollo de un defecto en la vaina de mielina o en el axón mismo, y que este evento resulta en (más que resultar de) inflamación.³

A pesar de la falta de evidencia que apoye el aspecto inmunológico, la hipótesis más ampliamente aceptada para la patogénesis de la EM es la siguiente: (a) las células T en la periferia que son específicas para proteína básica de la mielina (PBM) u otro tipo de proteína de la mielina son activadas como resultado de la interacción con un virus, u otro agente infeccioso, o algún estímulo ambiental. Es posible que la sobrevivencia de estas células esté ayudado por un defecto en la apoptosis, ya que ésta normalmente juega un papel importante eliminando las células T activadas autoreactivas. (b) las células T activadas migran a través de la barrera hemato-encefálica y entran al SNC. Este proceso está mediado por una gran variedad de moléculas incluyendo adhesinas, selectinas, integrinas y una matriz de metaloproteinasas. (c) una vez dentro del SNC, las células T activadas secretan mediadores inmunes como las citocinas y las quimioquinas, iniciando una cascada inflamatoria que lleva a la muerte de los oligodendrocitos, la destrucción de la vaina de mielina y a la degeneración de los axones. Varias líneas de evidencia sugiere que la muerte del oligodendrocito puede deberse al menos en parte a apoptosis.¹

La visión tradicional es que, durante todo el curso de la EM, la auto-reactividad de la célula T se dirige de manera predominante contra un solo auto-antígeno (PBM o similar). Sin embargo, se han encontrado que conforme la EM avanza, la auto-reactividad cambia en un modo definido del blanco inicial a un número progresivo de auto-antígenos secundarios. Este hallazgo tiene grandes implicaciones para el manejo de la EM porque sugiere que el proceso subyacente de la enfermedad puede ser considerablemente más fácil de alterar en una etapa inicial que en una etapa avanzada.

Anormalidades de laboratorio LCR

La activación inmune en el SNC es una característica cardinal de la EM. Los niveles aumentados de inmunoglobulina, reflejan la presencia de activación inmune humoral intratecal en 80 a 90% de los pacientes con EM. En la electroforesis de gamma-globulinas del LCR se pueden detectar bandas oligoclonales en el 70 a 80% de pacientes. Las proteínas del LCR están sólo ligeramente elevadas (generalmente no mayor a 75

mg/dL). La cuenta celular es cercana casi siempre menor de 50 células mononucleares por microlitro. La destrucción de la mielina libera la proteína básica de la mielina (PBM) al LCR, la cual se puede detectar en un inmunoanálisis. El nivel de la PBM correlaciona en cierta medida con la actividad de la lesión. Los niveles de la PBM se elevan asociada con los ataques agudos y con la progresión de la enfermedad. La elevación sirve como índice de la actividad de la enfermedad pero no es específica para EM.

Potenciales evocados sensoriales

La mielina permite la rápida propagación del potencial de acción. La pérdida de mielina por cualquier causa enlentece la velocidad de conducción o causa un bloqueo de conducción. La conducción a lo largo de las vías sensitivas puede ser medida induciendo una respuesta a un estímulo, auditivo o somatosensorial. La medición de la latencia después de un estímulo del potencial visual evocado (VEP) se utiliza ampliamente. En la mayoría de los laboratorios la VEP es aproximadamente menor a 105 msec. El aumento de la latencia indica una anomalía en el nervio óptico de ese lado. Los potenciales evocados no han probado ser útiles para el monitoreo de la progresión de la enfermedad o respuesta al tratamiento.

Procedimientos de imagen

La tomografía algunas veces muestra regiones hipodensas en la sustancia blanca, pero esta modalidad de imagen es relativamente insensible y normalmente no muestra anomalías. Por esta razón la RMN ha suplantado a la TAC. La RMN muestra anomalías en más del 85% de pacientes con EM clínicamente definida. Las lesiones típicas son multifocales, aparecen hiperintensas en la RMN y ocurren de manera predominante en la región de la sustancia blanca periventricular, cuerpo calloso, cerebelo, pedúnculos cerebelosos, en el tallo cerebral y médula espinal. Agentes paramagnéticos como el gadolinio demuestran lesiones agudas, las cuales aparecen hiperintensas en las imágenes T1. La RMN se usa ampliamente para confirmar la sospecha de EM y descartar otras patologías. La especificidad de la RMN aumenta cuando hay lesiones mayores a 6 mm en diámetro que son adyacentes a los ventrículos laterales, particularmente cuando son acompañadas de lesiones del tallo, cerebelo y lesiones de la médula espinal.

Diagnóstico

Los criterios de Schumacher han sido utilizados ampliamente para el diagnóstico de EM:

(1) anomalías objetivas de la función del SNC al examen neurológico. (2) examen o historia indica el involucro de 2 o más áreas del SNC. (3) enfermedad del SNC que indica involucro predominante de la sustancia blanca. (4) involucro del SNC siguiendo un patrón, dos o más episodios, cada uno durando más de 24 horas y que ocurren con un mes o más de separación, o progresión lenta y continua de los síntomas o signos en un periodo de 6 meses. (5) edad del paciente entre 10 y 50 años. (6) signos y síntomas que no pueden ser explicados mejor por otra enfermedad.³

Farmacoterapia Corticoesteroides

Estudios recientes sugieren que la administración de metilprednisolona tienen un inicio de acción y mayor eficacia que otros esteroides al limitar las exacerbaciones agudas. Para la mayoría de las exacerbaciones se puede administrar metilprednisolona 500 ó 1,000 mg/día IV por tres días, seguido de 60 mg de prednisona en una sola dosis por 3 días disminuyéndola gradualmente por 12.

Terapia inmunomoduladora

Las dos formas recombinantes de interferón beta se han aprobado para el uso de la EM RR. El IFN beta reduce la frecuencia y la severidad de los relapsos y disminuye la progresión de la invalidez. El IFN Beta 1a se administra a una dosis de 6,000,000 UI/semana IM.

El IFN Beta 1b se administra a dosis de 8,000,000 UI cada tercer día SC. Glatiramer acetato es un polipéptido análogo de la PBM y se piensa inhibe las reacciones inmunes a la mielina. En estudios clínicos fase III se comprobó que estos fármacos reducen en un 30% la exacerbaciones y presentan de manera significativa menos lesiones nuevas en la RMN comparados con placebo.

Otros fármacos inmunosupresores han mostrado eficacia parcial: Metrotexate, ciclosporina y azatioprina. Esta última reduce la frecuencia de exacerbaciones. Su eficacia en la progresión de la invalidez es poco convincente.

Mitoxantrona

La mitoxantrona es uno de los nuevos tratamientos para la EM. Fue usada inicialmente para tratar enfermedades malignas, posteriormente se estudió su uso en el tratamiento de la EM tras muchos años de investigación. En algunos estudios multicéntricos se ha comprobado su eficacia en combinación con metilprednisolona. También se ha comprobado en estudios contra placebo la eficacia al limitar la progresión, discapacidad y las exacerbaciones clínicas. La mitoxantrona suprime las células T y B en experimentos *in vitro*; también se ha observado que produce la apoptosis en células presentadoras de antígeno y desactiva los macrófagos.²

Estatinas

Las estatinas son agentes hipolipemiantes; se han utilizado para disminuir los signos de enfermedad en encefalitis autoinmune experimental, un modelo animal para la esclerosis múltiple. Además, estudios *in vitro*, han demostrado que las estatinas poseen varios efectos inmunomoduladores. En un estudio reciente se ha demostrado que las estatinas reducen de manera significativa el número promedio de lesiones observadas en la RM. Aunque aún falta evidencia es uno de los nuevos-tratamientos potenciales para la EM.²

Otras terapias

Recientemente en estudios experimentales y clínicos se ha utilizado la terapia remielinizante con trasplantes autólogos de células gliales. El objetivo de la terapia en pacientes con esclerosis múltiple es tratar de restaurar, al menos parcialmente algunos tipos de discapacidad en estos pacientes.²

Referencias

1. O'Connor P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 2002; 59: 6.
2. Polman C, Uitdehaag B et al. New and Emerging Treatment options for Multiple Sclerosis. *The Lancet Neurology* 2003; 2: 9.
3. Halfpenny C, Benn T et al. Cell transplantation, myelin repair and Multiple Sclerosis. *The Lancet Neurology* 2002; 1: 1.
4. Dymment D, Ebers G et al. Genetics of Multiple Sclerosis. *The Lancet Neurology* 2004; 3: 2.
5. Frohman E. Multiple Sclerosis. *Medical Clinics of North America* 2003; 87: 4.

Correspondencia:
Dr. Gerardo Morales Mora
Fundación Clínica Médica Sur.
Puente de Piedra 150,
Col. Toriello Guerra,
CP.14050, México, D.F.

