

Esclerosis múltiple.

Reporte de un caso y revisión de la literatura

Omar Gómez Monterrosas,* Karla A Romero Mora,* Javier Lizardi Cervera,**

Resumen

La esclerosis múltiple es una enfermedad caracterizada por la inflamación y destrucción de la sustancia blanca del sistema nervioso central, lo que se traduce en desmielinización y gliosis. Es la segunda causa de discapacidad por causa neurológica en adultos en países occidentales. Existen una gran variedad de signos y síntomas neurológicos, los cuales pueden ser agudos o crónicos y progresivos. Los síntomas más comunes de recaída incluyen disfunción sensorial, neuritis óptica, diplopía, debilidad de piernas, ataxia, fenómeno de Lhermitte, alteraciones en el estado cognitivo y afectivo, vejiga neurogénica y alteraciones intestinales. Los pacientes con EM enfrentan un pronóstico incierto y por ello requieren de un manejo multidisciplinario, dirigido sobre todo a los períodos de exacerbación y a limitar las posibles secuelas.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, neuritis óptica, desmielinización.

Caso clínico

Paciente masculino de 54 años, que tiene como antecedentes de importancia: padre finado por tumor cerebral no especificado a los 60 años y madre viva con antecedente de artritis reumatoide; no enfermedades cronicodegenerativas. Inició su padecimiento hace tres años con dolor lumbar, debilidad y disestesia de miembro pélvico izquierdo, el cuadro desapareció sin tratamiento después de tres días sin dejar secuelas. Acudió hace un año con un neurólogo por presentar disartria, marcha atáxica con disminución en fuerza y sensibilidad de la pierna izquierda, acompañándose de urgencia urinaria. A la exploración clínica presenta disartria, dismetría y disdiadococinesia, disminución de fuerza muscular en miembro pélvico izquierdo 3/5, resto de extremidades 5/5, Babinski presente bilateral, prueba de Romberg positiva. El estudio de reso-

Abstract

Multiple sclerosis is a demyelinating disorder, characterized by inflammation and selective destruction of central nervous system myelin. In western societies, is the second cause of neurologic disability in early to middle adulthood. The course of multiple sclerosis can be relapsing remitting or progressive and its manifestations vary from a benign illness to a rapidly evolving and incapacitating disease requiring profound life-style adjustments. This review focuses on the current knowledge of the epidemiology, risk factors, classification and treatment of the inflammatory and neurodegenerative elements of multiple sclerosis.

Key words: *Multiple sclerosis, optic neuritis, demyelinitation.*

nancia magnética (RM) de cráneo mostró múltiples lesiones hiperintensas, bilaterales y confluentes en la sustancia blanca periventricular e infratentorial.

Generalidades

La esclerosis múltiple (EM) es una entidad inmunológica crónica que se caracteriza por la tríada de: inflamación, desmielinización y gliosis (cicatricial); cursa con episodios de exacerbaciones y remisiones o bien, puede ser progresiva.¹

El cuadro clínico y la patología de la EM fueron descritos por primera vez hace más de 100 años por Charcot, Carswell, Cruvelier.² En 1973 se identificó que el HLA-DR2 estaba asociado con un mayor riesgo.¹

Epidemiología y factores de riesgo.

Es la causa más común de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes, se estima que existen entre 300,000 y 350,000 personas afectadas en EUA. La prevalencia varía geográficamente, logrando una prevalencia de 5 a 30 por 100,000 habitantes en Norteamérica y Europa. La edad de inicio

* Departamento de Medicina Interna.
** Subdirección Académica.

Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F.

es entre 20 y 50 años de edad. La relación hombre/mujer es de 1:2.³

Aunque casi todos los casos son esporádicos, la relación en primer grado con una persona con EM aumenta el riesgo de 20 a 40 veces, comparado con el de la población general, con un riesgo absoluto menor al 5%.

Estudios recientes muestran que no existe evidencia suficiente que asocie a las vacunas como causa ni como desencadenante de los brotes de la EM. En el estudio llamado "In The Nurses Health Study", se demostró que no había relación entre las pacientes que recibieron la vacuna contra hepatitis B y las que presentaron esclerosis múltiple.⁴ Los estudios de la base de datos de Canadá y Europa demostraron que no existía mayor riesgo de exacerbaciones en pacientes que fueron inmunizados contra hepatitis B, tétanos o influenza.⁵

Etiología

El HLA-DR en el cromosoma 6p21 (que codifica para proteínas que participan en la presentación de antígenos de las células T), es el factor de susceptibilidad más importante que se ha identificado hasta la fecha.¹ Los polimorfismos de HLA-DR no se asocian con el curso y severidad de la EM a pesar de su importante contribución a la susceptibilidad de la enfermedad.³

En la actualidad numerosos genes relacionados con la enfermedad se encuentran bajo estudio. Diversas variantes de los genes que codifican para los receptores de interleucina-1 β y antagonistas de interleucina-1, receptores de la fracción Fc de las inmunoglobulinas y el de la apolipoproteína E. Se han asociado con el curso de la enfermedad, sin embargo, no han sido confirmados.⁶

La concordancia entre gemelos monocigotos es aproximadamente 6 veces mayor (31%) que la relacionada con dicigotos (5%).⁷

Existe evidencia epidemiológica de que la exposición ambiental juega un papel importante para el desarrollo de EM. La mayor incidencia en personas de nivel socioeconómico alto, se explica por la deficiente exposición a agentes infecciosos en edades tempranas. Se han identificado en el suero de los pacientes con EM (sarampión, varicela, rubéola, VEB, HVS e influenza C) títulos altos de anticuerpos contra diversos virus.¹ En un estudio realizado *Chlamydia pneumoniae* fue aislada en el 64% de los pacientes con EM, comparado con el 11% del grupo control, identificándose como un agente causal potencial.⁸

Signos y síntomas de la EM

La EM causa una gran variedad de signos y síntomas neurológicos, los cuales pueden ser agudos (desarrollándose en horas o días) o crónicos y progresivos. Los síntomas más comunes de presentación son disfunción sensorial, neuritis óptica, diplopía, paresia de piernas, ataxia, fenómeno de Lhermitte (parestesias en extremidades con flexión de cuello) alteraciones en el estado cognitivo y afectivo, vejiga neurogénica y alteraciones intestinales (*Tabla I*).

Diagnóstico

No existe actualmente ninguna prueba específica para realizar el diagnóstico de EM. Se han propuesto diversos criterios diagnósticos que incluyen la combinación de características clínicas y pruebas diagnósticas que aportan la evidencia de lesiones diseminadas en tiempo y espacio en el sistema nervioso central (SNC). La diseminación en espacio significa

Tabla I. Signos y síntomas de la EM.

Signos y síntomas más comunes de la EM
Síntomas
Parestesias
Alteraciones motoras piramidales
Alteraciones visuales
Diplopía
Vértigo
Alteraciones del equilibrio
Disfunción sexual
Disfagia
Alteraciones intestinales y vesicales
Alteraciones cognitivas
Desórdenes afectivos
Dolor
Signo de Lhermitte
Fenómeno de Uhthoff, deterioro de función neurológica asociado a fiebre o calor
Signos
Atrofia óptica
Oftalmoplejía internuclear (debilidad a la aducción del ojo, nistagmus a la abducción, debido a lesión mesencefálica)
Pupila de Marcus Gunn, defecto pupilar aferente
Escotoma central
Signo de Babinski
Ataxia
Disartria

¹ (Adaptado de Hauser SL)

Esclerosis múltiple

Tabla II. Criterios diagnósticos para la esclerosis múltiple.¹⁰

Ataques clínicos	Lesiones objetivas	Requerimientos adicionales para realizar el diagnóstico
Dos o más	Dos o más	Ninguna, evidencia clínica suficiente (la información deseable adicional pero no consistente con la EM)
Dos o más	Uno	Diseminación en espacio en RM* o LCR+ positivo y dos o más lesiones en RM consistentes con EM o ataques clínicos en diferentes sitios
Uno	Dos o más	Diseminación en tiempo en RM** o segundo ataque clínico
Uno (no sintomático)	Uno	Diseminación en espacio en RM o LCR positivo y dos o más lesiones en RM consistentes con EM y diseminación en tiempo en RM o segundo ataque clínico
Cero (Progresión desde el inicio)	Uno	LCR Positivo y diseminación en espacio en RM evidencia de 9 o más lesiones en fase 2 • 2 o más lesiones de la médula espinal • 4-8 lesiones del cerebro y una de médula espinal • Potenciales visuales evocados anormales, con 4-8 lesiones en RM o • Potenciales visuales evocados anormales con menos de 4 lesiones cerebrales + 1 de médula espinal. Diseminación en tiempo en la RM o progresión continua por más de un año

* RM positiva, tiene al menos tres de los siguientes: Una lesión con reforzamiento aumentado con gadolinio en las lesiones o 9 lesiones hiperintensas en T2 si no hay reforzamiento con gadolinio; una o más lesiones infratentoriales; una o más lesiones yuxtacorticales; tres o más lesiones periventriculares (una lesión de la médula espinal puede sustituir una lesión en cerebro).

** La RM debe tener las siguientes características: Una lesión hipercaptante de gadolinio demostrada en la prueba al menos tres meses después de los ataques clínicos, en diferentes sitios del ataque o después de tres meses de seguimiento, con lesión hipercaptante con gadolinio o lesiones nuevas en T2

+ LCR Positivo: Presenta bandas de IgG ausentes en el suero o índice de IgG elevado.

que más de un área del SNC está afectada, incluyendo múltiples áreas del cerebelo, médula espinal y nervio óptico. La clasificación diagnóstica más común hace énfasis en el creciente papel de la RM, para demostrar diseminación de las lesiones en tiempo y espacio.^{9,10} La RM puede ser utilizada para demostrar la diseminación en tiempo por la aparición de lesiones nuevas en T2 o hipercaptantes de al menos tres meses después de la RM inicial¹¹ (*Tabla II*).

Las anormalidades en el líquido cefalorraquídeo (LCR) que confirman el diagnóstico de la EM son: la síntesis de IgG intratecal (incluyendo IgG oligoclonal la cual no está presente en el suero) y un nivel elevado de IgG en LCR. Un estudio reciente demostró que la presencia de anticuerpos en LCR dirigidos contra glucoproteínas de oligodendrocitos de la mielina y de la proteína ácida de la mielina son factores predictivos para el desarrollo clínico definitivo de la EM en pacientes que han presentado eventos desmielinizantes en el SNC. La determinación de estos anticuerpos no es un estudio de rutina, pero puede ayudar en la práctica clínica.¹²

Los potenciales evocados visuales son útiles en el diagnóstico ya que proveen evidencia electrofisiológica de lesiones ópticas previas en pacientes que han tenido un solo episodio desmielinizante.¹³

Tabla III. Diagnóstico diferencial.¹⁴

Diagnóstico diferencial de la EM
Vascular
Vasculitis del SNC
Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leuencefalopatía
Fistula arteriovenosa de la columna vertebral
Autoinmunes
Lupus eritematoso sistémico
Síndrome de Sjögren
Enfermedad de Behcet
Neurosarcoidosis
Síndrome de antifosfolípidos
Infecciosas
Enfermedad de Lyme
VIH con mielopatía asociada
HTLV-1 con mielopatía asociada
Sífilis
Metabólicas
Deficiencia de Vit. B ₁₂ .
Leucodistrofia.
Psiquiatrías
Crisis conversivas
Neoplásicas
Metástasis al SNC
Linfoma del SNC
Tumores de la columna vertebral
Síndromes paraneoplásicos
Genéticas/degenerativas
Ataxias esporádicas o hereditarias y paraplejías espásticas
Citopatías mitocondriales
Mielopatía espondilíctica cervical

Tabla IV. Opciones terapéuticas de la EM.¹⁴

Opciones terapéuticas de la EM				
Estatus	Tratamiento	Mecanismo de acción	Usos y rango de efecto	Presentación de la enfermedad
Aprobado por la FDA	Interferón beta	Inhibe la adhesión Inhibe la síntesis y transporte de metaloproteínasas Bloqueo de la presentación de antígenos	Tratamiento de recidiva Progresión lenta Reducción de las lesiones en RM y atrofia de cerebro Beneficios potenciales cognitivos	Exacerbación
	Acetato de glatiramer	Incrementa la regulación de células T Supresión de citoquinas inflamatorias Bloqueo de presentación de antígenos	Tratamiento de recidivas Reducción de lesiones de la RM Tratamiento de recidivas Reducción de lesiones vistas RM Disminuye progresiones	Remisiones-exacerbacio- nes Remisiones-exacerbaciones Secundaria progresiva Progresiva recidivante
	Mitoxantrone	Reducción de citokinas Th1 Eliminación de linfocitos	Tratamiento de recidivas Reducción de lesiones vistas RM Disminuye progresiones	Remisiones-exacerbaciones Secundaria progresiva Progresiva recidivante
Posible terapia adjunta	Corticosteroides (formulación oral e intravenosa)	Inhibe la síntesis y transporte de metaloproteínasas Alteración del estado de citokinas Reducción del edema de SNC	Tratamiento de prevención de exacerbación	Exacerbaciones
	Azatioprina	Inhibe la síntesis de purinas afectando células B y T y macrófagos	Tratamiento de exacerbación Disminuye progresiones	Remisiones-exacerbaciones Secundaria progresiva
	Metotrexate	Actúa como antagonista de folato, afectando síntesis de DNA de células inmunes	Disminuye progresión	Secundaria progresiva
	Recambio de plasma	Remueve anticuerpos deletéreos	Tratamiento de exacerbacio- nes	Exacerbaciones
	Globulina inmune intravenosa	Bloquea receptores Fc Altera estado de citocinas	Tratamiento y prevención de recidivas	Recidivante

Diagnóstico diferencial

La posibilidad de una alternativa diagnóstica debe considerarse particularmente cuando: 1) los síntomas son localizados exclusivamente en la fosa posterior, unión cráneo cervical, o columna vertebral; 2) si el paciente es < 15 años o > 60 años; 3) el curso es progresivo desde el inicio (primaria progresiva); 4) si el paciente nunca ha experimentado alteraciones visuales o vesicales y; 5) cuando los resultados de laboratorio son atípicos. El diagnóstico diferencial de la EM incluye alteraciones que pueden ser multifocales en el

SNC, como lesiones metastásicas; aquellas enfermedades con notables alteraciones neurológicas que imitan clínicamente a la EM y otras condiciones que causan disfunción lenta y progresiva de la columna cervical (*Tabla III*).

Curso y pronóstico

El 85% de los pacientes cursa con períodos de remisión-exacerbación de la EM, caracterizada por ataques limitados o exacerbaciones de las alteraciones neurológicas. Los pacientes se recuperan completa o par-

Tabla V. Terapia sintomática.¹²

Tratamiento sintomático de la EM	
Fatiga	
Programa de ejercicios graduados	Amantadina
Optimizar la calidad del sueño	Modafinil
Siestas estratégicas	Metilfenidato
Espasticidad	
Masajes terapéuticos	Diazepam
Baclofén	Toxina botulínica
Tizanidina, monitorear PSF	Baclofén intratecal
Dolor	
AINES	Gabapentina
Amitriptilina	Carbamazepina
Disfunción vesical	
Hiperreflexia del detrusor	Falla en el vaciamiento
Oxibutinina	Cateterización intermitente
Tolterodina	Nicturia excesiva
Imipramina	Acetato de desmopresina nasal
Disinergia esfínteriana	
Terazosina	
Síntomas motores paroxísticos (espasmos tónicos, distonía, mioclonos, disartria episódica, tremor)	
Carbamazepina	Clonazepam
Gabapentina	Baclofén
Metilprednisolona	Fenitoína
Tremor	
La mayoría de los tratamientos fallan, pero primidona, clonazepam, isoniacida son ocasionalmente benéficas	
Depresión	
Antidepresivos	Psicoterapia
Daño cognitivo	
Medidas compensatorias (notas para recordar)	
Evaluar medicación para cualquier dato que pueda contribuir al daño	
Descanso estratégico	

cialmente, encontrándose neurológicamente estables entre cada episodio. Aproximadamente el 50% de estos pacientes desarrollan EM secundariamente progresiva, en la cual existe un notable y gradual deterioro neurológico entre cada episodio. Cerca del 15% de los pacientes inicia con EM primariamente progresiva caracterizada por inicio insidioso o progresión continua y gradual de los síntomas. Ocasionalmente presentan una meseta o fluctuaciones menores pero sin ser remisiones.¹⁵

El curso clínico puede variar entre cada individuo, sin embargo existen factores que se relacionan con un mal pronóstico de la enfermedad como son: exacerbaciones frecuentes durante los primeros dos años a partir del diagnóstico, EM primaria progresiva, sexo masculino y daño cerebeloso o motor temprano. Durante el tercer trimestre del embarazo una tercera parte, presenta disminución en el número de las exacerbaciones; en cambio, éstas incrementan durante los primeros 6 meses posparto.

Tratamiento

Principios de tratamiento

Los pacientes con EM enfrentan un pronóstico incierto y deben ser informados sobre su enfermedad, esto se logra con un manejo multidisciplinario que involucre a neurólogos y trabajadores de la salud relacionados, como enfermeras y trabajadores sociales, con expertos en EM y diversas organizaciones de ayuda para pacientes con EM. Se debe buscar apoyo psicosocial, ya que la depresión es común en los pacientes, existiendo según un estudio incremento en el suicidio (*Tablas IV y V*).

Las exacerbaciones agudas de déficit neurológico que afectan las funciones del paciente o su calidad de vida son generalmente tratadas con dosis altas de corticosteroides vía IV (1 g por día en dosis única o dividida de metilprednisolona) por 3 ó 5 días. Un estudio sugiere una ventaja de los corticosteroides IV sobre los orales en el tratamiento de la neuritis óptica.^{16,17} El cambio de plasma ha demostrado cambios beneficiosos sobre las exacerbaciones devastadoras que no responden a esteroides.¹⁸

Enfermedad monosintomática desmielinizante

Síndromes clínicos aislados

El estudio CHAMPS compara el uso e interferón beta 1 con placebo en pacientes con un primer ataque de desmielinización (neuritis óptica, signos cerebrales, mielitis transversa), quienes también tenían evidencia de dos o más lesiones típicas de sustancia blanca típicas de la esclerosis. Los pacientes en el grupo de tratamiento tuvieron un retardo estadísticamente significativo en la presentación de una segunda exacerbación. El interferón beta 1 puede considerarse una buena opción terapéutica para los pacientes con un primer evento de desmielinización y lesiones de sustancia blanca en cerebro.¹⁹

Referencias

1. Kasper et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. *Meningitis, Encephalitis, Brain Abscess and Empyema*. 16th edition. 2005: 2461-2471.

2. Compston A, Ebers G, Lassmann H et al. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 3rd Ed. London: Churchill Livingstone. 1998.
3. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodríguez M et al. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 938-952.
4. Ascheiro A, Zahng SM, Hernan MA et al. Hepatitis B vaccination and the risk of Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 327-332.
5. Confravreux C, Suissa S, Saddier P et al. Vaccinations and the risk of relapsing Multiple Sclerosis. Vaccines in Multiple Sclerosis study group. *N Engl J Med* 2001; 344: 319-326.
6. Schrивер HM, Crusins JB, Ulderhaag BM et al. Association of Leukin 1 β 1-interleukin, receptor antagonists genes with disease severity in MS. *Neurol* 1999; 52: 595-599.
7. Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GP et al. A population based study of multiple sclerosis in twins: update. *Ann Neurol* 1993; 33: 281-285.
8. Boman J, Roblin PM, Sundstrom P, Sandstrom M, Hammerschlag MR. Failure to detect *Chlamydia pneumoniae* in the central nervous system of patients with multiple sclerosis. *Neurol* 2000; 54: 256.
9. Lublin FD. The diagnosis of Multiple Sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 253-256.
10. McDonald WI, Compston A, Edan G et al. Recommended diagnosis criteria for Multiple Sclerosis: Guideliness from the International Panel diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-127.
11. Arnold DL, Matthews PM. MRI in the diagnosis and management of Multiple Sclerosis. *Neurol* 2002; 58: S23-31.
12. Berger T, Rubner P, Schautzer F et al. Antimyelin antibodies as a predictor of clinical definite multiple sclerosis after a first demyelinating. *N Engl J Med* 2003; 349: 139-145.
13. Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence based review): *Report of the equality standards subcommittee of the American Acad Neurol* 2000; 54: 1720-1725.
14. Frohman E, Rackle M, Raine C. Multiple Sclerosis - The plaque and its Pathogenesis. *N Engl J Med* 2006; 354: 942-955.
15. Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, Brochet B et al. Diagnostic Criteria for primary progressive Multiple Esclerosis: a position paper. *Ann Neurol* 2000; 47: 831-835.
16. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326: 581-588.
17. Beck RW, Cleary PA, Trobe JD et al. The effect of corticosteroid for acute of optic neuritis of the subsequent development of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1764-1769.
18. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999; 46: 878-886.
19. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH et al. Intramuscular interferon Beta 1st therapy initiate during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS study group. *N Engl J Med* 2000; 343: 898-904.

Correspondencia:

Dr. Javier Lizardi Cervera
Subdirección Académica.
Fundación Clínica Médica Sur
Tercer piso de Hospital.
Puente de Piedra Núm. 150.
Col. Torriello Guerra, 14050 Tlalpan
México D.F Teléfono 54 24 7200 ext 4119
Correo: jlizardi@medicasur.org.mx

