



Sobre Esclerosis Múltiple, a propósito de un caso...

*Romero Roberto, **Rivera Pilar, ***Castro André
Sociedad Científica de San Fernando (SCSF)

*Neurólogo. Jefe del Servicio de Neurología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao-Perú

**Interna de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima-Perú

***Interno de Medicina, Universidad Privada San Martín de Porres, Lima-Perú

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) se define como una enfermedad progresiva que cursa con la aparición de lesiones inflamatorias focales (placas) en la sustancia blanca cerebral, en las que lo más llamativo es la pérdida de mielina (desmielinización), con preservación relativa de los axones en la fase precoz, aunque puede estar muy afectada en las fases finales. La hipótesis más aceptada actualmente postula que la EM es el resultado de una determinada *predisposición genética* y de un *factor ambiental no conocido* que provocarían células T autorreactivas que, tras un periodo de latencia –10 a 20 años según algunos autores– serían activadas por un factor sistémico o local. Esto originaría una reacción autoinmune que desencadenaría la reacción de inflamación y desmielinización. No está clara la naturaleza de este factor aunque se considera que estarían implicadas enfermedades virales y autoinmunes, que serían las que inducirían la formación de placas^{1,2,3}.

Al parecer los CD4+ activados se adhieren a la superficie de las células endoteliales de los vasos del SNC y migran hacia el SNC atravesando la barrera hematoencefálica. Esto se continúa con una amplificación de la respuesta inmune tras el reconocimiento de antígenos específicos en las células presentadoras de antígenos que se acompaña de otros factores como autoanticuerpos o citoquinas. Los anticuerpos contra los antígenos que se encuentran en la sustancia blanca y oligodendrocitos pueden causar la desmielinización directamente por inmunidad celular, bien por la activación del complemento que induciría una citólisis, encontrándose fragmentos de anticuerpos contra la proteína básica de la mielina en los pacientes afectados de EM o bien indirectamente por inmunidad humoral induciendo la activación de macrófagos y células de la microglía que por medio del complejo trimolecular – formado por receptores de la célula T, antígenos y receptores de la molécula HLA clase II – producirían citoquinas, como el factor α de necrosis tumoral y el interferón γ que generarían reacciones de

nitrooxigenación produciendo aminoácidos, componentes del complemento o enzimas proteolíticas y lipolíticas^{1,5,6}.

Este modelo basado en la inmunidad celular es el que se acepta actualmente, aunque se cree que pueden existir otros mecanismos patogénicos, lo que daría lugar a otros patrones de la enfermedad; así el patrón I-la condicionaría una desmielinización mediada por anticuerpos; el patrón II o *dying-back*, es decir, la apoptosis o muerte de los oligodendrocitos; el patrón III es la pérdida progresiva de oligodendrocitos unida a desmielinización; el patrón IV con destrucción de los precursores de los oligodendrocitos; y por último el patrón V, destrucción de la mielina con preservación de los oligodendrocitos^{1,7}.

La EM es la enfermedad neurológica crónica más frecuente en adultos jóvenes de Europa y Norteamérica. Se piensa que es necesaria la aparición de un factor ambiental que probablemente aparecería antes de los 15-16 años, posiblemente en forma de infección leve o inaparente y con un sustrato genético de susceptibilidad¹.

Investigadores de la Universidad de Bergen (Noruega) y de la de Harvard (Estados Unidos) entrevistaron a 22.000 personas de 40 a 47 años entre 1997 y 1999, y han encontrado que el riesgo de esclerosis múltiple es tres veces más elevado para los varones fumadores y dos veces más alto para las mujeres con este hábito. No obstante, los autores desconocen de qué modo el tabaco puede desencadenar la enfermedad. En el estudio se observó que de los 87 individuos que presentaban esclerosis múltiple casi el 24% no habían fumado nunca y el 76% eran fumadores o ex fumadores, y que estos habían comenzado a fumar al menos 15 años antes de desarrollar la enfermedad⁸. En un meta-análisis realizado por la Universidad de California se obtuvieron datos de 14 estudios sobre estrés y esclerosis múltiple y encontraron un modesto pero significativo incremento del riesgo de crisis tras sucesos estresantes no traumáticos, tales como problemas de trabajo o financieros (d=0.53 con un



95% de intervalo de confianza, rango de 0.40 al 0.65 y un $P < 0.0001$)⁹. No existe un patrón clínico de presentación. La característica clínica que mejor la define es la variabilidad, al depender de la localización de las lesiones desmielinizantes. Así, es frecuente la aparición de parestesias, debilidad, diplopia, alteraciones de la visión, nistagmos, disartria, ataxia, alteraciones de la sensibilidad profunda, disfunción vesical, alteraciones emocionales y deterioro cognitivo, estableciéndose cuadros sindrómicos más o menos larvados. En cuanto a la edad de comienzo, es más frecuente entre los 25-35 años, aunque puede aparecer a cualquier edad. Existe un predominio por el sexo femenino, un 60% de mujeres frente al 40% de hombres¹.

En lo que respecta al diagnóstico, investigaciones paraclínicas, junto con la clínica conforman los denominados *Criterios de Poser*: El LCR macroscópicamente es normal en la EM. Sin embargo, al análisis microscópico se puede objetivar una elevación relativa de las inmunoglobulinas, sobre todo de la Ig G (se considera normal cifras de 3-5 mg/100 ml). El índice Ig G en condiciones normales es inferior a 0,66.

Índice Ig G:	$\frac{\text{Ig G LCR/albúmina LCR}}{\text{Ig G suero/albúmina en suero}}$
--------------	--

Además pueden aparecer bandas de células plasmáticas, las denominadas bandas oligoclonales (BOC), detectadas por isoelectroenfoque en gel de policramida, que se pueden observar hasta en un 95% de los pacientes, aunque pueden existir falsos positivos para otras enfermedades, como infecciones virales o crónicas del SNC, el síndrome de Guillain-Barré u otras.

Los hallazgos más característicos son, por orden de frecuencia: la aparición de un índice Ig G elevado y la presencia de BOC en un 90% de los casos, la elevación de la Ig G en un 80%, un discreto aumento de gammaglobulinas en el 70% de casos, y una elevación moderada de las células y proteínas tubulares en el 40% de los pacientes^{1,10,11}.

Resonancia magnética nuclear (RMN): es la prueba más sensible. Sirve para determinar la extensión de las lesiones, y diferenciar la naturaleza aguda (lesiones que aparecen como hipointensas en T1 con gadolinio) o crónica (lesiones hiperintensas en T2). En

muchas ocasiones estas imágenes preceden a la aparición de síntomas clínicos. Por las características de la sustancia blanca, se trata de la prueba más fiable para el diagnóstico. Se han desarrollado múltiples criterios con el fin de confirmar el diagnóstico; la presencia de 3-9 lesiones, de 3-6 mm de diámetro y localización periventricular, yuxtaventricular o en fosa posterior y que al menos una de ellas capte el radioisótopo gadolinio. La RMN craneal detecta lesiones hasta en un 95% y la cérvico-medular hasta en un 75% de los casos. Es una técnica que informa indirectamente acerca de la histopatología, puesto que el paso de contraste a través de la barrera hematoencefálica significa que está permeable, y que se está produciendo inflamación. La RMN debe realizarse conjuntamente a la vez que la clínica, teniendo en cuenta aquellos criterios de diseminación espacial y dispersión temporal, es decir, 2 o más episodios de disfunción neurológica¹².

En un estudio de 14 años de duración realizado con individuos con signos tempranos de esclerosis múltiple se encontró que el 88% de aquellos en los que se detectaron anomalías mediante resonancia magnética acabaron finalmente desarrollando la enfermedad, por sólo el 19% de los que no presentaban anomalías en la prueba de imagen¹².

Tratamiento de elección:

El tratamiento del brote agudo no se debe demorar más de 48-72 horas, y se debe empezar por corticoides a altas dosis. El interferón β es el tratamiento de elección para disminuir la aparición de nuevos brotes.

REPORTE DE CASO

Paciente mujer de 47 años, casada, comerciante, natural de La Libertad y procedente del Callao, acude por primera vez al Consultorio Externo del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (HNDAC, Callao-Perú) hace 8 años, con el antecedente de déficit motor en hemicuerpo derecho hace 21 años (a los 26 años de edad) y en el hemicuerpo izquierdo hace 9 años (a los 38 años de edad) con resolución completa, además de ser fumadora desde hace 15 años 10-20 cigarrillos/día y estar separada de su esposo hace 5 años, G3 P3003. Clínicamente presentada en ese momento: parestesias en ambas piernas, debilidad de miembros inferiores a



predominio izquierdo y dificultad a la prensión manual derecha. Al examen se encontró en esa fecha: agudeza visual disminuida en ojo izquierdo, campos visuales normales, hipoestusias al dolor a nivel de D8-D9, memoria conservada; miembros inferiores: ligera hipertonia, fuerza muscular 3+/5+ izquierdo a predominio proximal, imposibilidad para realizar dorsiflexión en pie izquierdo, reflejo rotuliano izquierdo aumentado. Exámenes auxiliares hasta ese momento: VIH (-), VDRL (-), TAC cerebral: presencia de una zona hipodensa adyacente al atrio del ventrículo lateral del lado izquierdo, la misma que presente un foco nodular captador de contraste y con un discreto efecto de masa. RMN de segmento dorsal de columna vertebral: lesión focal de tipo desmielinizante que compromete la médula espinal en una extensión aproximada de 2 cm. a la altura de D7 que no capta sustancia de contraste. Oftalmología: En ojo izquierdo mancha ciega ubicada entre 30-40° aumentada de tamaño. Durante su internamiento recibió tratamiento con corticoides evidenciándose mejoría

Hace 5 años es hospitalizada por náuseas, vómitos, cefalea parietal derecha, astenia, tendencia al sueño, debilidad de miembros inferiores a predominio proximal. Al examen: disartria leve, miembros superiores: fuerza muscular conservada, normotonia, ROT disminuidos simétricos, miembros inferiores: fuerza muscular 4+/5+ a predominio proximal, ampliación de base de sustentación con lateropulsión a la derecha, discreta hipotonía derecha, ROT rotuliano izquierdo aumentado y derecho disminuido. Exámenes auxiliares realizados en esa fecha son LCR: citoquímico sin alteraciones, ausencia de bandas oligoclonales. Potenciales evocados visuales: compromiso óptico izquierdo compatible con proceso desmielinizante. RMN de encéfalo: múltiples lesiones localizadas en la sustancia blanca de ambos hemisferios, cápsula interna derecha, protuberancia, pedúnculos cerebelosos medios y cerebelo. Lesiones desmielinizantes en su mayoría crónicas con excepción de la localizada en el pedúnculo cerebeloso medio derecho que se intensifica por el gadolinio; lesiones correspondientes a placas de esclerosis múltiple, habiéndose producido un brote reciente. Recibió tratamiento con corticoides evidenciándose mejoría, al igual que en la hospitalización anterior.

Medicación habitual: Prednisona 60 mg/d (40 mg mañana y 20 mg noche). Desde hace 04 meses sin tratamiento.

El último episodio ocurre hace 02 meses, con debilidad progresiva de miembros inferiores a predominio proximal, que le impide caminar con facilidad obligándola a arrastrar los pies; asimismo presenta debilidad en miembros superiores progresiva, dificultándole la prensión manual de objetos, insomnio y alteración de la memoria reciente. Al examen se encuentra PA=140/70 mmHg, FC=80x', FR=18x' T=37°C. Lúcida, orientada en tiempo, espacio y persona, memoria anterógrada alterada, pupilas isocóricas y reactivas, sensibilidad epicrítica y protopática normal, procesos de la imaginación adecuados, proceso del pensamiento adecuado, motilidad ocular, facial y cervical normal; extremidades superiores: fuerza muscular 4+/5+ derecho y 5+/5+ izquierdo, normotónico, reflejos bicipital y tricipital disminuidos, presión manual 3+/5+, Hoffman (+) bilateral; extremidades inferiores: fuerza muscular 4+/5+ a predominio distal bilateral, hipotonía leve, reflejos rotuliano y aquiliano disminuidos; coordinación normal. Resto de examen no contributorio. Por lo antes mencionado se decide su hospitalización.

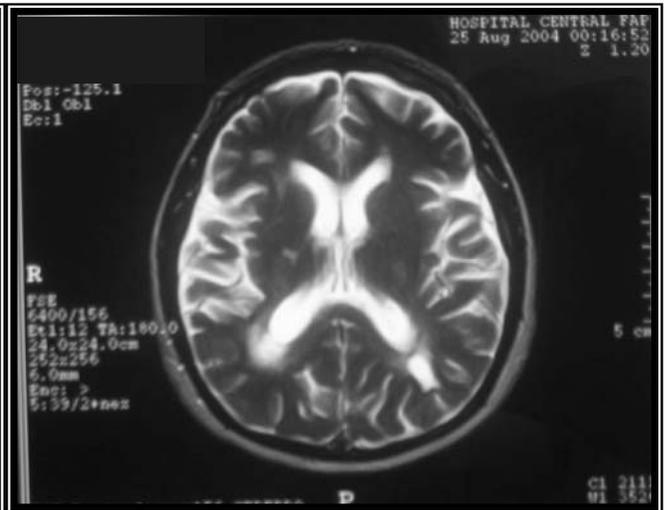
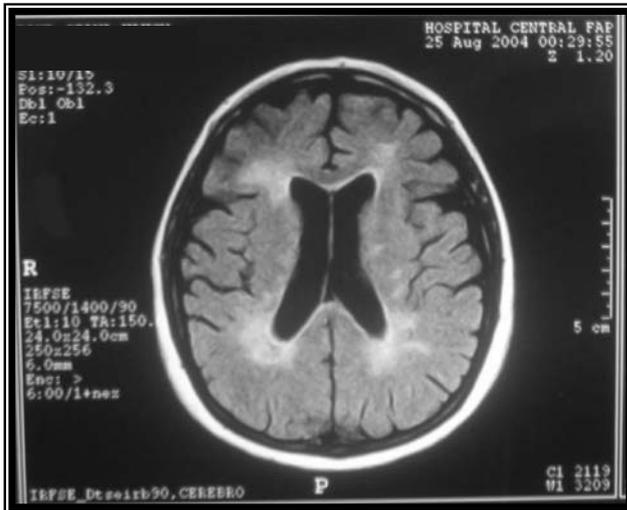
Exámenes Auxiliares realizados en la actual hospitalización:

Oftalmología: Fondo de ojo papila de bordes nítidos, palidez 3+, disminución de fibras nerviosas del haz papilo-macular. Conclusión: Neuropatía óptica atrófica.

RMN cerebral: presencia de pequeñas lesiones de la sustancia blanca que se disponen paralelamente a los ventrículos laterales en ambos lados que se comportan como señales hipointensas en T1 e hiperintensas en FLAIR (figuras N° 01) y T2 (figuras N° 02), sin captación de contraste. Estos signos corresponden a placas de evolución crónica sin signos de reciente instalación.

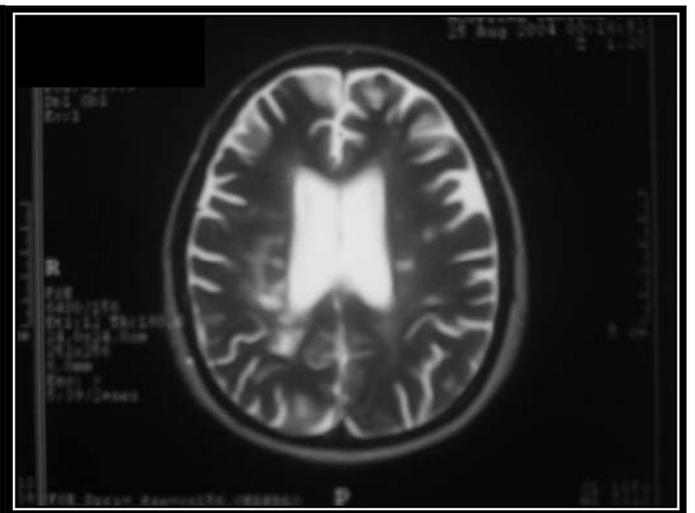
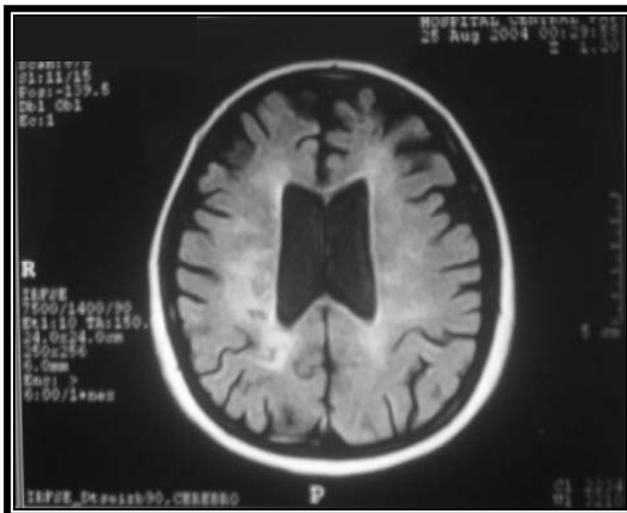
Diagnóstico: Esclerosis múltiple

-Forma evolutiva: Recurrente Recidivante. Es la más frecuente, apareciendo en un 83-90% de los casos. Se trata de episodios o brotes de disfunción neurológica más o menos reversibles que se repiten a lo largo del tiempo y van dejando secuelas más o menos irreversibles¹.



Figuras N° 01 (arriba y abajo): RMN en FLAIR muestra señales hiperintensas que se disponen paralelamente a los ventrículos laterales.

Figuras N° 02 (arriba y abajo): RMN en T2 muestra señales hiperintensas que se disponen paralelamente a los ventrículos laterales.





REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **J.L. Carretero, W. Bowakim Dib, J. M. Acebes Rey.** Actualización: esclerosis múltiple. MEDIFAM 2001; 11 (9): 516-529.
2. **Compston A, Ebers G, Lassman H, McDonald I, Matt-hews B, Wekerle H.** McAlpine's multiple sclerosis. 3rd ed. London: Churchill Livingstone, 1988.
3. **Noseworthy J.** Progress in determining the causes and treatment of multiple sclerosis. Nature 1999; 399 Suppl. A: 40- 7.
4. **Farrall M.** Mapping genetic susceptibility to multiple sclerosis. The Lancet 1996; 348: 1674-5.
5. **Weinshenker BG, Santrach P, Bissonet AS, McDonnell SK, Schaid D, Moore SB, Rodríguez M.** Major histocompatibility complex class II alleles and the course and out-come of MS; a population based study. Neurology 1998; 51: 742-7.
6. **Jersild C, Fog T, Hansen GS, Thomsen M, Svejgaard A, Dupont B.** Histocompatibility determinants in multiple sclerosis, with special reference to clinical course. The Lancet 1973; 2: 1221-5.
7. **Cuchinetti C, Brück W, Rodríguez M, Lassman H.** Distinct patterns of multiple sclerosis pathology indicates heterogeneity in pathogenesis. Brain Pathol 1996; 6: 259-74.
8. **Trond Riise, Monica W. Nortvedt, and Alberto Ascherio.** Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. Neurology Oct 2003; 61:1122-1124.
9. **David C Mohr, Stacey L Hart, Laura Julian, Darcy Cox, and Daniel Pelletier.** Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. BMJ, Mar 2004; 328: 731- 0.
10. **Rao SM, Gary JL, Bernandin L, Unverzagt F.** Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns and prediction. Neurology 1991; 41: 685-91.
11. **Andersson M, Alvarez-Cermeño J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, Fet al.** Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57: 897-902.
12. **Meter A. Brex, M.D., Olga Ciccarelli, M.D., Jonathon I. O'Riordan, M.D., Michael Sailer, M.D., Alan J. Thompson, M.D., and David H. Miller, M.D.** A Longitudinal Study of Abnormalities on MRI and Disability from Multiple Sclerosis. New England Journal of Medicine 2002; 346:158-164.

Correspondencia:

Pilar Rivera Ortega
Mz G-2 Lote 26 San Diego, San Martín de Porres,
Lima-Perú.
Telef: (51) (1) 99201003
E-mail: pastpresidenta_felsocem@yahoo.es