

## Enfermedades desmielinizantes

### Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple se conoce como entidad clínico patológica desde hace más de 100 años. En el siglo XIX aparece una descripción de la enfermedad, cuando se informó el caso de Santa Ledwina de Schiedman, cuya sintomatología consistió en parálisis de una extremidad, disfagia, trastornos sensitivos y problemas visuales. Las primeras descripciones detalladas de esta entidad se hicieron hace 100 a 150 años. Jean Cruveilhier (1835) y Robert Carswell (1938) fueron quienes primero describieron áreas de esclerosis en la médula espinal y tallo cerebral. Charcot (1860) describió los síntomas clínicos de la enfermedad atribuibles a lesiones en la sustancia blanca.

La prevalencia de la esclerosis múltiple es muy variada en diferentes partes del mundo, y es así como en las latitudes norte la enfermedad es más frecuente. Por ejemplo, su prevalencia en algunas zonas de Escocia es de 309 por cada 100.000 habitantes, mientras que en el Norte de los Estados Unidos la prevalencia es de 58 por cada 100.000 habitantes y en Japón, Africa y Suramérica la prevalencia desciende hasta cuatro personas por cada 100.000 habitantes (Reder y Antel, 1983).

La incidencia de la enfermedad es casi 1,8 veces mayor en mujeres que en hombres. Compromete más la raza blanca y la edad de aparición más frecuente está entre los 20 y los 40 años (Baum y Rothschild 1981).

### Factores genéticos

Por muchos años se ha sospechado una susceptibilidad genética a la esclerosis múltiple. Esta teoría se basa en el hecho de que parientes muy cercanos a pacientes con esclerosis múltiple tienen un cierto riesgo de desarrollar la enfermedad. Aproximadamente 10 a 15% de los pacientes con la enfermedad tendrán un familiar afectado por esclerosis múltiple. Para poner esto en una cifra real, 1% de los hijos o hermanos de pacientes con esclerosis múltiple correrán riesgo de desarrollar la enfermedad.

La asociación muy importante entre esclerosis múltiple y un HLA específico da una mayor evidencia del compromiso genético de esta enfermedad. Recientemente,

se ha comprobado una asociación entre susceptibilidad a esclerosis múltiple y los alelos de la clase II del complejo mayor de histocompatibilidad DR15 y DQ6 y sus correspondientes genotipos DRB1\*1501- DQA1\*0102-DQB1\*0602, esto en pacientes del norte de Europa y caucásicos de Norte América con esclerosis múltiple (Sawcer y cols 1997). En otro estudio llevado a cabo entre japoneses con esclerosis múltiple se demostró que esta enfermedad entre pacientes del hemisferio occidental estaba asociada a los genotipos DRB1\*1501 y DRB5\*0101 mientras que en los Asiáticos no (Kira y cols 1996).

### Factores ambientales

En definitiva, varios factores ambientales se relacionan con esta enfermedad. El que la esclerosis múltiple sea más común en algunas latitudes tiene una relación directa con el ambiente y muchos factores se han puesto de presente como el clima, la vegetación, la dieta e incluso la irradiación solar que varía directamente con la latitud. Factores de migración también soportan la idea de que el ambiente tenga una importancia singular en el desarrollo de esta enfermedad. Dean (1967) es quien por primera vez advierte un número desproporcionado de casos de esclerosis múltiple en emigrantes del norte de Europa y especialmente de Inglaterra.

### Aspectos inmunológicos

La lesión patológica más característica de la esclerosis múltiple es la placa de desmielinización. Esta ocurre más en la sustancia blanca, especialmente en la región periventricular, el nervio óptico, el tallo cerebral, el cerebelo y la médula espinal. Debido al origen inmunológico de la enfermedad, ha surgido un gran entusiasmo por el estudio de los linfocitos T en la esclerosis múltiple. El número total de linfocitos T es normal en pacientes con esta enfermedad, pero durante un ataque agudo estos se reducen (Mc Farlin, 1989). La lesión aguda vista en la esclerosis múltiple se caracteriza por un acúmulo perivascular y parenquimatoso de linfocitos T y macrófagos. Tanto los linfocitos T4 ayudadores como los T8 supresores están presentes en esta lesión; y los T8 y T4 están en la misma proporción o en una mayor proporción los T8. Esto contrasta con la sangre periférica, en la cual los linfocitos T8 y T4 están en una proporción de 1: 2 ó 1: 3.

Un hallazgo casi constante en la esclerosis múltiple es la síntesis de IgG por dentro de la barrera hematoencefálica, incluso durante períodos de remisión de la enfermedad. Aún no se ha aclarado por qué se produce esta reacción, pero se han propuesto algunas hipótesis, como la de una reacción antigénica, o que exista una célula B no específica en el sistema nervioso central (SNC) del paciente con esclerosis múltiple (Antel 1987). Por lo anterior, se ha visto en forma casi constante un aumento de IgG, aunque también podrá observarse un aumento de IgA e IgM. Las bandas oligoclonales parecen representar IgG producida por clones de células B. Estas pueden estar presentes en 90% de los pacientes con esta enfermedad, pero también pueden observarse en otras enfermedades como el Guillain-Barré, panencefalitis esclerosante subaguda (PEESA) y otras más.

### Patología

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria: en la cual hay una reacción linfocitaria y mononuclear en el parenquima del SNC, produciéndose una

desmielinización importante con conservación de los axones. Hay daño de los oligodendrocitos con proliferación astrocítica. Los hallazgos anteriores junto con la pérdida de la mielina constituyen la placa de desmielinización.

Aunque pueden verse en la médula espinal, el tallo cerebral y el nervio óptico, la localización más frecuente es la periventricular, la cual se observa hasta en 90% de los casos. Estas también pueden encontrarse en la sustancia gris, principalmente en localización subpial. Las placas aisladas raramente miden más de 1,5 cm.

## Aspectos clínicos

El curso clínico de la esclerosis múltiple varía mucho de paciente a paciente. Ochenta y cinco por ciento de los enfermos con esclerosis múltiple tiene o la forma de recaída remisión o la secundariamente progresiva. Los pacientes con la forma de recaída remisión tienen en promedio un episodio de disfunción neurológica por año. Cada recaída es seguida por una secuela o recuperación total de su cuadro clínico, las recaídas están separadas por un período asintomático. Cincuenta por ciento de los pacientes con la forma de recaída remisión pueden virar a un deterioro más progresivo que se denomina la forma secundariamente progresiva. El viraje de una forma de recaída y remisión a una secundariamente progresiva no ocurre en un momento determinado. Aproximadamente 10 a 15 % de los pacientes tienen una forma primariamente progresiva. En esta forma de la enfermedad hay un deterioro progresivo desde su inicio. Los pacientes con la forma primariamente progresiva desarrollan los primeros síntomas de la enfermedad entre los 40 y 50 años muy frecuentemente. Muchos enfermos con la forma primariamente progresiva tienen un deterioro progresivo de la marcha con escasas lesiones desmielinizantes en la resonancia magnética de cerebro (Lublin y Reingold 1996). Esta es quizás la clasificación más reciente de esclerosis múltiple (Tabla 1). Los síntomas pueden desarrollarse de minutos a horas en 40% de los enfermos, durante varios días en 30% y lentamente durante semanas a meses, en 20% de los pacientes.

**Tabla 1.** Clasificación clínica de la esclerosis múltiple.

<b>Asintomática</b> Hallazgos incidentales en resonancia magnética de cerebro
<b>Sintomática</b> Recaída remisión Secundariamente progresiva Primariamente progresiva Progresiva con exacerbación

También se ha hablado de una forma benigna y maligna de esclerosis múltiple. En general, los pacientes con la forma benigna de la enfermedad pertenecen al sexo femenino y son mujeres jóvenes cuya enfermedad se ha iniciado con síntomas sensitivos. Algunos investigadores han encontrado que en esta forma benigna hay menos placas de desmielinización en la resonancia magnética de cerebro (RMC) y menos captación del gadolinio. La forma maligna afortunadamente no es tan frecuente y está caracterizada por la presencia de múltiples síntomas y lesiones que progresan rápidamente hasta la muerte o severa incapacidad.

## Criterios diagnósticos

El diagnóstico de esclerosis múltiple es de predominio clínico, y existen algunos criterios, como los de Schumacher, que todavía permanecen vigentes (Tabla 2). Con el advenimiento de nuevos estudios paraclínicos, como los potenciales evocados (PE), RMC y los estudios de líquido cefalorraquídeo (LCR) surgieron nuevos criterios clínicos utilizados principalmente en protocolos de investigación. La clasificación de Poser y cols (1983) divide a la esclerosis múltiple en definitiva apoyada en clínica y definitiva apoyada en laboratorio. La probable también tendrá un soporte clínico y de laboratorio.

**Tabla 2.** Criterios de Schumacher.

<p>Examen neurológico que evidencie compromiso del sistema nervioso Evidencia clínica de dos o más lesiones del sistema nervioso Compromiso principalmente de la sustancia blanca</p> <p><i>El compromiso del sistema nervioso debe seguir el siguiente patrón: dos o más episodios de la enfermedad con una duración no menor de 24 horas y usualmente menos de un mes, o una lenta progresión de la enfermedad por un período hasta de seis meses</i></p> <p>Inicio de los síntomas en edades comprendidas entre los 10 y 50 años Los signos y los síntomas no deben ser mejor explicados por otra enfermedad Esclerosis múltiple definitiva apoyada en clínica</p> <p><i>Según la clínica, la esclerosis múltiple definitiva deberá reunir una de estas condiciones:</i> <i>Dos episodios de la enfermedad y evidencia de dos lesiones separadas</i> <i>Dos episodios de la enfermedad, evidencia clínica de una lesión y paraclínica de otra</i></p>
--

### **Esclerosis múltiple definitiva apoyada en laboratorio**

Puede hacerse el diagnóstico si cumple uno de estos parámetros: dos episodios de la enfermedad y evidencia clínica o paraclínica de una lesión, más la presencia de bandas oligoclonales en LCR o aumento de IgG también en LCR; un episodio de la enfermedad, más evidencia clínica de dos lesiones y presencia de bandas oligoclonales en LCR o aumento de IgG también en LCR; un episodio de la enfermedad y evidencia clínica de una lesión y paraclínica de otra diferente, además de bandas oligoclonales en LCR o aumento de IgG.

### **Esclerosis múltiple probable apoyada en clínica**

Puede hacerse el diagnóstico si cumple una de estas condiciones: dos episodios de la enfermedad y evidencia clínica de una lesión; un episodio de la enfermedad y evidencia clínica de dos lesiones; un episodio de la enfermedad y evidencia clínica de una lesión y paraclínica de otra.

### **Esclerosis múltiple probable apoyada en laboratorio**

El paciente debe tener dos episodios de la enfermedad, además de bandas oligoclonales en LCR o aumento de IgG.

La RMC como todos sabemos es un procedimiento fundamental para el diagnóstico de esclerosis múltiple: recordemos que este estudio es anormal en 90 a 95 % de los pacientes con esclerosis múltiple, claro está, que en casos iniciales esta cifra puede ser menor. Recientemente se han desarrollado nuevos criterios

para el diagnóstico de la enfermedad basados en hallazgos de este procedimiento neurorradiológico. Algunas características de la resonancia magnética sugieren mucho el diagnóstico de esclerosis múltiple (Tabla 3).

**Tabla 3.** Hallazgos de resonancia magnética de cerebro que sugieren mucho el diagnóstico de esclerosis múltiple.

Más de cuatro lesiones de la sustancia blanca, mayores o iguales a 3 mm
Tres lesiones de la sustancia blanca, una periventricular
Lesiones mayores o iguales a 6 mm en diámetro
Lesiones ovoides perpendiculares a los ventrículos
Lesiones del cuerpo caloso
Lesiones del tallo cerebral
Lesiones en anillo en la resonancia magnética de cerebro con contraste

### **Diagnóstico de la enfermedad**

Es importante volver a hacer énfasis que la forma de esclerosis múltiple caracterizada por ataques de exacerbación y remisión se ve más frecuentemente en pacientes por debajo de 40 años mientras que la forma progresiva se ve más en pacientes mayores de 50 años.

**Síntomas:** los síntomas iniciales de la enfermedad pueden ser muy variados y los analizaremos a continuación.

**Síntomas sensitivos:** los síntomas iniciales pueden corresponder a trastornos sensitivos que afectan fundamentalmente una extremidad o más de una extremidad, el paciente puede amanecer con hipoestesia de una extremidad que rápidamente progresa, ocasionalmente el síntoma sensitivo puede ser radicular. Ocasionalmente se confunde esta sintomatología con patología de origen psiquiátrica.

**Neuritis óptica:** se presenta como síntoma inicial de esclerosis múltiple en aproximadamente 16% de los pacientes. Hay generalmente dolor retroocular con escotomas centrales, temporales e incluso puede presentarse una hemianopsia. También pueden observarse defectos altitudinales. Los pacientes con neuritis óptica y placas de desmielinización en la RMC de cerebro además de bandas oligoclonales en LCR tienen más posibilidades de desarrollar la enfermedad. Estadísticas antiguas demuestran que 14 a 85 % de los pacientes con neuritis óptica desarrollan esclerosis múltiple. Otras estadísticas más recientes demuestran que más de 50% de los pacientes con neuritis óptica desarrollan la enfermedad. También se ha visto que los pacientes con neuritis óptica y placas de desmielinización en la RMC tienen 56 % de posibilidades de desarrollar una esclerosis múltiple mientras que en los que tienen una RMC normal, la posibilidad de desarrollar la enfermedad es de 16 % (Paty y Ebers 1998).

El fenómeno de Uthoff se observa en pacientes con esclerosis múltiple y compromiso del nervio óptico, consiste en visión borrosa cuando el paciente hace ejercicio o se acalora en forma importante.

El tratamiento aceptado hoy en día para manejo de una neuritis óptica es el de administrar metilprednisolona 250 mg cada 6 hrs por 3 días seguido de prednisona 1mg/kg/día por 11 días. La metilprednisolona está especialmente indicada en el tratamiento de pacientes con una agudeza visual menor a 20/40 (Beck y cols 1992).

**Déficit motor:** los pacientes con esclerosis múltiple pueden hacer monoparesia, hemiparesia o paraparesia. El cuadro puede presentarse como un episodio de exacerbación con remisión completa o mejoría dejando una secuela. Puede presentarse espasticidad, hiperreflexia y signos de compromiso de la vía piramidal como una respuesta plantar extensora o un signo de Hoffman. La paraparesia espástica progresiva como manifestación de una mielopatía crónica progresiva suele verse en pacientes con esclerosis múltiple de edad más avanzada. Los hallazgos en RM son escasos.

El paciente con esclerosis múltiple también podrá tener historia de parálisis facial de tipo periférica.

**Trastornos en la marcha:** la marcha del paciente con esclerosis múltiple puede ser espástica o inestable, el enfermo puede presentar inestabilidad por compromiso de cerebelo, tallo o por alteraciones en la propiocepción. Recordemos que los pacientes cuya enfermedad inicia con síntomas cerebelosos tienen un peor pronóstico.

**Signo de Lhermitte:** que los pacientes describen como una sensación de corrientazo a lo largo de la columna al flexionar el cuello (Antel 1987) puede verse en esclerosis múltiple aunque no es específico de la enfermedad. Se observa como síntoma inicial de esclerosis múltiple en 5% de los pacientes. Puede verse en otras entidades neurológicas como la degeneración combinada subaguda de la médula espinal, enfermedad discal de la columna cervical, trauma cervical, espondilólisis cervical, aracnoiditis, mielitis por irradiación, tumores medulares, etc.

**Vértigo:** el vértigo, como primer síntoma de esclerosis múltiple es bastante raro, puede verse en 1,7 % de los pacientes. Asociado a diplopía, disartria u otros síntomas de cerebelo o tallo cerebral éste puede ser más frecuente.

**Diplopía:** en un paciente con esclerosis múltiple suele ser secundaria a una oftalmoplejía internuclear. El enfermo tendrá limitación en la aducción de un ojo con nistagmus del ojo contralateral. Ocasionalmente puede comprometerse el VI par y más raramente puede afectarse el III par.

**Síntomas urinarios:** están caracterizados por urgencia urinaria, incontinencia producida por una vejiga espástica e hiperrefléxica, retención urinaria producida por una vejiga flácida e imposibilidad para vaciar la vejiga por una disinergia del detrusor del esfínter vesical, con la presencia de una vejiga espástica queriéndose desocupar contra un esfínter cerrado. Lo anterior predispone a infecciones urinarias. Para una vejiga espástica se recomienda el uso de oxibutinino a una dosis de hasta 7,5 mg por día, también puede usarse la hyoscyamida o probantine a dosis de 15 mg tres veces al día.

Cuando la vejiga no está lo suficientemente activa puede estimularse con betanecol de 10 a 50 mg/día. La piridostigmina también puede ser útil. En algunos casos deben tratarse las infecciones urinarias e incluso realizarse cateterismo intermitente.

**Fatiga:** es un síntoma al que muchas veces no se le presta la suficiente atención, sin embargo es una de las quejas más frecuentes en esclerosis múltiple, puede observarse hasta en 75 a 90 % de los pacientes con la enfermedad. Un 50 a 60 % de los pacientes refieren este síntoma como uno de los peores. La fisiopatología aún no se conoce. La fatiga o debilidad no es como lo que se ve en miastenia gravis, se describe más como una lascitud y falta de energía. El calor empeora la fatiga. Los pacientes generalmente amanecen bien y empeoran en las horas de la tarde.

Para el manejo de esta sintomatología se recomienda amantadina en dosis de 100 mg cada 12 hrs. La pemolina puede utilizarse también aunque es menos activa que la amantadina en el control de esta sintomatología.

**Nistagmus:** puede ser un síntoma molesto en esta enfermedad. Se recomienda el uso de gabapentin para control de esta sintomatología.

**Dolor:** considerado alguna vez como un síntoma raro en esclerosis múltiple se presenta hasta en 65% de los pacientes. Se quejan de parestesias y disestesias muy molestas que pueden manejarse con amitriptilina o carbamazepina. La amitriptilina parece ser más efectiva en el dolor permanente, mientras que la carbamazepina es más útil en los síntomas paroxísticos. El espasmo en la musculatura de las extremidades también puede afectar al paciente con síntomas dolorosos. El dolor lumbar es un síntoma frecuente en pacientes con esclerosis múltiple y generalmente es debido a problemas en la postura. La fisioterapia es de gran beneficio. La neuralgia del trigémino recordemos que también puede verse en pacientes con esclerosis múltiple. Su tratamiento se hace a base de carbamazepina.

**Cambios cognoscitivos:** los cambios cognitivos pueden verse hasta en 50 % de los pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple. Estos síntomas son leves, raramente se observa un cuadro de demencia. Los síntomas cognitivos más frecuentemente vistos en esclerosis múltiple son: problemas en memoria reciente, trastornos en la atención y velocidad en el procesamiento de la información. Los problemas psiquiátricos pueden presentarse en 50% de los pacientes y están caracterizados por irritabilidad, depresión y ansiedad.

**Espasticidad:** una de las mayores preocupaciones de un paciente con esclerosis múltiple es el no poder caminar por pérdida de la fuerza en los miembros inferiores. La espasticidad es, quizás con la pérdida de fuerza, uno de los síntomas que más interfiere con la marcha. Hay algunos pacientes que tienen buena fuerza pero presentan espasticidad y otros que están débiles mas no presentan espasticidad. Muchas veces el tratamiento de la espasticidad deteriora la marcha en un paciente con esclerosis múltiple. El tratamiento de este síntoma es fundamentalmente a base de baclofén, el cual actúa en forma presináptica suprimiendo la liberación de neurotransmisores excitatorios. Puede administrarse en dosis de 120 mg o más. Se ha utilizado en forma intratecal para disminuir espasmos severos y cuadros de espasticidad, no se recomienda suspender abruptamente y funciona mejor cuando al tratamiento se le asocia un programa de fisioterapia.

El dantrolene es una medicación que actúa en forma periférica y por lo tanto puede combinarse con una medicación de acción central. Sus efectos secundarios como la sedación y hepatotoxicidad limitan su uso. El diazepam puede ser útil en los espasmos y calambres nocturnos. La tizanidina también puede ser de gran utilidad en el manejo de espasmos y espasticidad ,puede llegar a utilizarse a dosis de 8 mg 4 veces al día. La toxina botulínica también se puede utilizar, sin embargo, sus dosis muy elevadas y su tiempo de acción que es aproximadamente de tres a cuatro meses limita su utilización.

**Disfunción sexual:** este síntoma casi no se discute con los pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple, sin embargo, es muy importante. Los pacientes del sexo masculino generalmente tienen disfunción eréctil con problemas de eyaculación. Las mujeres tienen problemas en cuanto a lubricación y falta de sensación a nivel genital con imposibilidad de lograr un orgasmo. Para el hombre

con disfunción erectil el sildenafil es una opción buena. Para la mujeres la aplicación de lubricantes antes de una relación sexual es de gran beneficio.

**Síntomas paroxísticos:** un número pequeño de pacientes con esclerosis múltiple desarrolla síntomas paroxísticos. Estos son síntomas focales paroxísticos de actividad tónica caracterizada por espasmos tónicos, disartria, hemianestesia o ataxia. Esta sintomatología paroxística generalmente dura segundos pero puede sucederse hasta 100 veces en el día. Para estos síntomas se ha utilizado la carbamazepina en dosis de 100 a 400 mg por día, otra medicación aceptada es el gabapentín en dosis de 600 a 1200 mg (Solaro y cols 1998). Hay trabajos en los cuales se utiliza bromocriptina en dosis de 5 mg dos veces al día (Khan y Olek 1995) o acetazolamida, 250 mg tres veces al día (Sethi y cols 1992).

**Ataxia y temblor:** la esclerosis múltiple afecta el cerebelo en aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes, produciendo temblor, incoordinación y ataxia. Se recomienda el uso de isoniacida en dosis de 900 a 1200 mg por día asociada a piridoxina 150 mg por día para prevenir la neuropatía periférica. La isoniacida previene la degradación de Gaba, un neurotransmisor importante del cerebelo. También se recomienda el uso de clonazepam a dosis de 0,5 mg dos veces al día y hasta 1mg tres veces diarias. Otras medicaciones aceptadas en el manejo del temblor son el propranolol, la primidona y el artane.

Hay situaciones como el embarazo que preocupan al médico tratante y a los pacientes con esclerosis múltiple, bajo ninguna circunstancia está totalmente contraindicado el embarazo en esclerosis múltiple; se ha visto que durante este especialmente en en el tercer trimestre, la enfermedad tiende a tener significativamente menos periodos de exacerbación, esto pareciera ocurrir por la secreción placentaria de citoquinas tales como la IL-10, que pueden regular la respuesta inmunológica de la enfermedad (Confavreux y cols 1998). Sin embargo, después del parto, sí pueden aumentar los periodos de exacerbación (Birk y Rudick 1986, Confavreux y cols 1998).

### **Diagnóstico diferencial**

El diagnóstico diferencial de la esclerosis múltiple incluye otras enfermedades desmielinizantes, como la encefalomiелitis aguda diseminada que se describirá más adelante en este capítulo. También deberá hacerse diagnóstico diferencial con tumores medulares y de unión craneocervical, con vasculitis que comprometan el sistema nervioso, con procesos infecciosos como la neurosífilis, con enfermedades inflamatorias como la enfermedad de Behçet, enfermedad de Lyme, neurosarcoidosis y una neuroborreliosis. Debe hacerse diagnóstico diferencial con enfermedad cerebrovascular, con enfermedades psiquiátricas, con miastenia gravis, metástasis cerebrales y otras enfermedades desmielinizantes.

### **Métodos paraclínicos**

Los métodos paraclínicos más utilizados en el diagnóstico de la esclerosis múltiple son el estudio de LCR, la RMC y los PE. El estudio de LCR en la esclerosis múltiple incluye una electroforesis de proteínas, pudiéndose observar un aumento en las globulinas, con un índice globulinas/proteínas totales mayor de 0,15 en 67% de los casos. En 90% de estos pacientes con esclerosis múltiple pueden

encontrarse bandas oligoclonales positivas. La presencia de proteína básica de la mielina también puede coadyuvar en el diagnóstico de esta enfermedad. Es muy importante recordar que durante períodos de exacerbación puede encontrarse un aumento significativo de células en el LCR.

La RMC y los PE son quizá los métodos paraclínicos más útiles en el diagnóstico de esta enfermedad. La RM tiene una positividad hasta de 55 a 100% y los PE de 37 a 79%.

## Tratamiento

Aunque aún no existe un tratamiento definitivo para la esclerosis múltiple sí se han observado avances con la introducción de nuevos medicamentos. En la actualidad, para los brotes o períodos de exacerbación de la enfermedad se utilizan la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y otros corticoides. La ACTH puede administrarse siguiendo un protocolo de dosis elevadas de la medicación que incluye 80 UI diarias intramusculares o intravenosas por siete días, seguidas de 40 UI intramusculares o intravenosas por cuatro días, finalizado con 20 UI por tres días.

En la actualidad, se utiliza en la mayoría de los centros la metilprednisolona, a dosis altas, de 500 mg a 1 g IV diarios por tres a cinco días (Milligan y cols 1987). Se recomienda administrar esta medicación en infusión, disolviéndola en 100 ml de dextrosa al 5%, para ser administrada en 30 minutos a 1 hora. Si la sintomatología del paciente persiste después de un mes a pesar de este tratamiento, se recomienda repetir el ciclo de metilprednisolona, seguido por la administración de 1 mg/ kg de peso de prednisona interdiaria, reduciéndola en el curso de 8 a 14 semanas.

Estudios comparativos parecen demostrar que la metilprednisolona puede ser más efectiva que la ACTH, por un mayor efecto inmunosupresor (Troiano y cols 1987). La ciclofosfamida que en un tiempo se utilizó asociada a ACTH se ha demostrado que no tiene utilidad en esclerosis múltiple. Se han realizado muchos estudios utilizando azatioprina; sin embargo, los resultados no son muy buenos. Se han utilizado muchos otros tratamientos, como la ciclosporina, la plasmaféresis, los anticuerpos monoclonales, el oxígeno hiperbárico y algunos más que están en investigación sin resultados satisfactorios.

El interferón beta ha demostrado ser muy útil en el tratamiento de la esclerosis múltiple especialmente en la forma de recaídas y remisión, y ha sido recomendado por la Academia Americana de Neurología en sus guías de manejo (1995). Se ha demostrado que la medicación disminuye el número de recaídas y la severidad de las mismas. Esta medicación debe utilizarse de por vida, si no hay disminución en el número de recaídas y no se observa beneficio debe retirarse la medicación. Recientemente se ha terminado el estudio europeo utilizando interferón en la forma progresiva, observándose beneficio (European Study Group 1998). Parece ser que el interferón beta actúa disminuyendo en forma significativa la producción de interferón gamma en los pacientes con esclerosis múltiple. También disminuye la activación de las células T, *in vitro* aumenta la función de las células supresoras, afecta el equilibrio entre las células TH1 y TH2 y estimula la secreción de IL-10 (Norhrona y cols 1993). El acetato de glatiramer (Copaxone®) es una medicación que también ha demostrado ser útil en el manejo de esclerosis múltiple especialmente en la forma de recaídas remisión, su efectividad es quizás comparable a la del

interferón (Johnson y cols 1998).

Un buen programa de rehabilitación es tal vez una de las formas de tratamiento más eficaces y que más contribuyen a la recuperación del paciente con esclerosis múltiple. Para el inicio de cualquier programa de tratamiento es importante conocer el grado de inhabilidad del paciente; para ello se usa en forma frecuente la escala de inhabilidad de Kurtzke (Tabla 4).

**Tabla 4.** Escala de inhabilidad de Kurtzke.

Examen neurológico normal
No hay inhabilidad. Signos piramidales mínimos o disminución de la sensibilidad vibratoria
Mínima inhabilidad, debilidad leve. Alteraciones leves de la marcha. Trastornos visuomotores
Moderada inhabilidad, aunque totalmente ambulatorio (por ejemplo, monoparesia, ataxia moderada)
Inhabilidad severa aunque relativa. Ambulatorio, es capaz de manejarse por sí mismo durante unas 12 horas al mes
Inhabilidad severa. Lo suficiente para impedirle trabajar durante un día sin provisiones especiales. Es capaz de caminar sin ayuda únicamente unas pocas cuerdas
Requiere asistencia para caminar (bastones, muletas)
Recluido a silla de ruedas aunque capaz de ayudarse con los MMSS
Restringido a la cama aunque capaz de ayudarse con los MMSS
Recluido a la cama sin poderse ayudar
Muerte por esclerosis múltiple

## Encefalomiелitis aguda diseminada

La encefalomiелitis aguda diseminada es una reacción inflamatoria del SNC que compromete predominantemente la sustancia blanca, observándose infiltrados multifocales de monocitos y una vasculomiелinopatía (Reik 1980). Muchas veces esta reacción inflamatoria se acompaña de focos de desmielinización. Puede ser secundaria a un proceso infeccioso casi siempre de origen viral o a una vacuna; no obstante, también se ven casos esporádicos, sin una causa aparente.

La encefalomiелitis aguda diseminada es más frecuente en niños que en adultos, tiene un compromiso multifocal con afección del tallo cerebral, la médula espinal, el nervio óptico, o el cerebelo. Los pacientes generalmente se presentan como agudamente enfermos, pueden presentar fiebre, convulsiones y neumonías.

Uno de los diagnósticos diferenciales más importantes de la esclerosis múltiple es la encefalomiелitis aguda diseminada. Esta enfermedad también desmielinizante tiene un mejor pronóstico que la esclerosis múltiple y su curso es característicamente monofásico, aunque en raras ocasiones puede presentarse con períodos de exacerbación y remisión. Esta entidad a veces es difícil de diferenciar clínicamente de un primer episodio de esclerosis múltiple. A diferencia de lo que mucha gente piensa, la miелitis transversa con un cuadro de paraparesia no es tan frecuente en la esclerosis múltiple y sí lo es en la encefalomiелitis aguda diseminada.

En la encefalomiелitis aguda diseminada es común el compromiso del nervio periférico y las raíces nerviosas. Este es un hallazgo muy importante para el diagnóstico. También puede observarse compromiso del nervio óptico. En el LCR pueden encontrarse bandas oligoclonales y aumento de globulinas. La RMC puede mostrar placas de desmielinización. El tratamiento de esta enfermedad también puede hacerse con ACTH o glucocorticoides. Su pronóstico es mejor y su curso es más benigno.

## **Leucoencefalopatía multifocal progresiva**

La leucoencefalopatía multifocal progresiva o enfermedad de Richardson, la describió por primera vez Astrom (1958). Esta enfermedad se observa en pacientes con trastornos linfoproliferativos, como la enfermedad de Hodgkin, leucemia linfocítica y linfosarcomas. También puede presentarse en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El JC papovavirus ha sido encontrado en la mayoría de los casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva. La enfermedad cursa en forma subaguda con cambios de personalidad y demencia. Otros síntomas muy comunes son hemianopsia, disartria y ataxia para la marcha. El curso de la enfermedad es progresivo e inexorablemente lleva al paciente a la muerte en un período de algunos meses. El LCR puede ser normal, la TAC de cerebro y la RMC ayudan mucho para el diagnóstico y muestran el compromiso de la sustancia blanca. Un diagnóstico definitivo de la enfermedad sólo puede hacerse por patología.

## **Mielinólisis pónica**

Esta entidad la describieron primero Adams y Mancall (1959). Clínicamente se caracteriza por una paraparesia o cuadriparesia de evolución rápida, con síntomas seudobulbares, que se manifiestan por disartria y disfagia, en pacientes con cambios electrolíticos importantes. La causa real de la mielinólisis no es clara, pero se han postulado teorías vasculares y metabólicas. El cuadro se observa en alcohólicos y pacientes a quienes se les corrige rápidamente una hiponatremia. Esta entidad también se ha visto asociada a otras patologías, como la enfermedad de Wilson, la cirrosis, la nefropatías y la enfermedad de Wernicke.

Histológicamente la lesión compromete toda o parte de la base del puente. Puede afectar el tegmento pónica y ascender hasta el mesencéfalo, produciendo desmielinización importante.

Para diagnosticar la enfermedad son de gran importancia los potenciales evocados auditivos y la RMC. El tratamiento de estos pacientes deberá hacerse con solución salina, administrada con prudencia, y restricción de líquidos.

## **Enfermedad de Devic**

También conocida como neuromielitis óptica de Devic, es una variante de esclerosis múltiple, en la cual se produce una neuritis óptica bilateral, acompañada

de una mielitis transversa. El compromiso del nervio óptico y la médula espinal puede ser simultáneo o separado por días a meses. El tratamiento de esta variante de esclerosis múltiple es también con esteroides.

## Esclerosis concéntrica de Balo

Esta es una variante muy rara de esclerosis múltiple, en la cual se observan anillos concéntricos de desmielinización, que alternan con otros de mielina normal. Por lo general, esta enfermedad tiene un curso fatal y carece de episodios de exacerbación y remisión.

## Enfermedad de Marchiafava-Bignami

Es una degeneración del cuerpo caloso, que se observa principalmente en hombres italianos adictos al vino. Los hallazgos histopatológicos más frecuentes en esta enfermedad son los de una necrosis de la porción medial del cuerpo caloso. Los síntomas clínicos más comunes son los de una demencia, con signos focales, como hemiparesia o un cuadro de afasia. El diagnóstico muy a menudo se hace por patología, pero la TAC y la RM pueden ser bastante útiles. Por infortunio no existe un tratamiento específico para esta enfermedad

## Enfermedades dismielinizantes

El concepto de dismielinización fue introducido hace ya varios años y es importante diferenciar este proceso de la desmielinización en la cual se está llevando a cabo un proceso mielinoclástico. En algunas de las enfermedades dismielinizantes se produce una alteración en la producción de la mielina o fallas en la conservación de la misma. En seguida se describen las enfermedades dismielinizantes más importantes.

## Leucodistrofias

En estas entidades la ausencia de mielina es primaria. En algunas formas de leucodistrofias, como la adrenoleucodistrofias, se alteran los mecanismos para mantener la mielina. Estas enfermedades son en general de origen familiar.

### Leucodistrofia metacromática

Dentro de las leucodistrofias ésta es quizá una de las más comunes. En esta enfermedad hay dismielinización de la sustancia blanca central y periférica. Se produce una acumulación de sulfato cerebrósido, debido a una deficiencia de arilsulfatasa.

Se conocen cuatro formas de leucodistrofia metacromática: infantil tardía, juvenil, adulta y variante de Austin. Hay tres subtipos de arilsulfatasa, la de los tipos A,B y C. La de los tipos A y B es lisosomal, mientras que la del tipo C es

microsomal. La enzima arilsulfatasa A está disminuida en las tres primeras formas de leucodistrofia metacromática.

### ***Forma infantil tardía***

Estos casos se presentan entre el primero y el segundo año de edad. El cuadro clínico se caracteriza por irritabilidad, el paciente no recibe bien los alimentos, presenta hipotonía y tiene dificultad para sentarse, gatear y caminar. Puede presentarse atrofia óptica. Una electromiografía (EMG) a esta edad evidencia una polineuropatía.

### ***Forma juvenil***

Aparece por lo general entre los 3 y los 21 años de edad. Los signos más comunes de la enfermedad a esta edad son los cambios de comportamiento y los trastornos en la marcha. Los pacientes pueden presentar movimientos anormales y hay evidencia de polineuropatía.

### ***Forma adulta***

Aparece con frecuencia en la segunda década de la vida. Estos pacientes pueden presentar deterioro mental, atrofia óptica, signos piramidales y cerebelosos, además de polineuropatía.

### ***Variante de Austin***

Esta es una variante de leucodistrofia metacromática en la cual hay deficiencia de arilsulfatasa, A, B y C. La enfermedad tiene el cuadro clínico de una leucodistrofia juvenil tardía, con algunos síntomas que recuerdan una mucopolisacaridosis. El diagnóstico puede efectuarse cuantificando arilsulfatasa en leucocitos u orina del paciente. La TAC y la RM pueden ser muy importantes en el diagnóstico. Por desgracia, no existe un tratamiento adecuado para esta enfermedad.

## **Enfermedad de Krabbe**

Es otra forma de leucodistrofia que se hereda en forma recesiva y se caracteriza por deterioro mental progresivo y de la motilidad, crisis tónicas, atrofia óptica, sordera, espasticidad y fiebre.

Muchas veces se observa una polineuropatía con disminución en las velocidades de conducción. El deterioro es progresivo y los pacientes mueren entre uno y dos años de edad.

## **Adrenoleucodistrofia**

Se le conoce también como enfermedad de Addison Schielder o enfermedad de Schaumburg. La adrenoleucodistrofia es una combinación de insuficiencia adrenal con esclerosis cerebral. Por esto, también se llama enfermedad de Addison-Schilder. La entidad es más frecuente en hombres y está ligada al cromosoma X. En clínica se caracteriza por hiperpigmentación que puede preceder en un tiempo de un año los síntomas neurológicos de espasticidad progresiva, convulsiones, vómito, dolor abdominal y trastornos visuales. La esclerosis compromete principalmente los lóbulos occipitales y parietales. Las proteínas en el LCR están elevadas en

esta entidad. El electroencefalograma (EEG) muestra una lentificación difusa. La RMC puede presentar signos de compromiso de la sustancia blanca. Las velocidades de conducción pueden estar disminuidas. Puede evidenciarse insuficiencia suprarrenal.

Aunque el tratamiento incluye una suplencia de esteroides para manejar la insuficiencia suprarrenal, sólo mejoran los síntomas suprarrenales pero no los neurológicos (Toro 1994).

### Leucodistrofia fibrinoide (enfermedad de Alexander)

Es quizá una de las más raras leucodistrofias que se diagnostican. El cuadro clínico se caracteriza por deterioro mental con agrandamiento de la cabeza. Hay debilidad muscular, signos piramidales y crisis convulsivas. Puede presentarse una gran rigidez y aun signo de opístotonos. La enfermedad es mortal en forma rápida. El diagnóstico únicamente puede hacerse definitivamente por biopsia cerebral, encontrándose las fibras de Rosenthal que son cuerpos hialinos o degeneración fibrinoide de astrocitos.

### Enfermedad de Tay-Sachs

Esta es también una enfermedad dismielinizante, conocida igualmente como idiocia amaurótica. Se caracteriza por una alteración en el catabolismo de los gangliósidos con una ausencia o disminución de la hexosaminidasa A, lo cual provoca acumulación del gangliósido GM2. La enfermedad es autosómica recesiva. Es común en judíos. Una de sus primeras manifestaciones es la de una respuesta anormal del individuo a sonidos, luz o estímulos sensitivos. Esta respuesta anormal se caracteriza por una contracción muscular, que puede ir seguida de algunos movimientos clónicos de las extremidades. A los cuatro o seis meses de edad se produce deterioro mental, con hipotonía e imposibilidad para sentarse o sostener la cabeza. Al año de edad el paciente estará ciego. En 90% de los enfermos se observa en la mácula una mancha rojo cereza, que es característica de esta enfermedad. Estos pacientes también presentan un aumento del perímetro cefálico. Para el diagnóstico se debe cuantificar la hexosaminidasa A en leucocitos, en donde se encontrará marcadamente disminuida (Toro 1994).

### Bibliografía

- **Antel JP.** Immunology of CNS demyelinating disease. American Academy of Neurology. Annual Course. 1987; 204: 37-66.
- **Baum HM, Rothschild BB.** The incidence and prevalence of reported multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1981; 10:420-428.
- **Beck RW, Cleary PA, Anderson MA et al.** A randomized controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med* 1992; 326: 581-588.
- **Birk K, Rudick R.** Pregnancy and Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 1986; 43: 719-726.
- **Confavreux C, et al.** Rate of pregnancy related relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 285-291.
- **European Study Group on Interferon Beta 1 b in secondary Progressive M.S.** Placebo controlled multicentre randomised trial of interferon beta 1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352:1491-1497.
- **Johnson KP, et al.** Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology* 1998; 50: 701- 708.
- **Khan OA, Olek MJ.** Treatment of paroxysmal symptoms in multiple sclerosis with bromocriptine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 253.
- **Kira JJ, Kanai T, Nishimura Y, et al.** Western versus

- Asian types of multiple sclerosis immunogenetically and clinically distinct disorders. *Ann Neurol* 1996; 40: 569-574.
- **Lublin FD, Reingold SC.** National Multiple Sclerosis Society (USA) Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996; 46: 900-911.
  - **McFarlin DE.** Immunology of multiple sclerosis. American Academy of Neurology, Annual Course 1988;345: 49-71.
  - **Milligan NM, Newcombe R, Compston DAS.** A double blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 511-516.
  - **Norhona A, Toscas A, Jensen MA.** Interferon beta decreases T cell activation and interferon gamma production in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1993; 46: 145-154.
  - **Paty DW, Ebers GC.** Multiple Sclerosis. Philadelphia: FA Davis Company; 1998.
  - **Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al.** New diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1983;13: 227-232.
  - Quality Standards Subcommittee American Academy of Neurology. Practice advisory of selection of patients with multiple sclerosis for treatment with betaferon. 1994.
  - **Reder AT, Antel JP.** Clinical spectrum of multiple sclerosis. Philadelphia: WB Saunders Co. *Neurologic Clinics* 1983; 1: 573- 598.
  - **Reik L.** Disseminated vasculomyelinopathy: an immune complex disease. *Ann Neurol* 1980;7: 291-296.
  - **Sawcer S, Robertson N, Compston A .**Genetic epidemiology of multiple sclerosis. In: Thompson AJ, Polaman C, Hohlfeld R, eds. Multiple Sclerosis Clinical Challenges and controversies.London: Martin Dunitz; 1997: 13-34.
  - **Sethi KD, et al.** Acetazolamide treatment of paroxysmal dystonia in central demyelinating disease. *Neurology* 1992; 42: 919.
  - **Solaro C et al.** An open label trial of gabapentin treatment of paroxysmal symptoms in multiple sclerosis patients. *Neurology* 1998; 51: 609.
  - **Toro J.** Enfermedades desmielinizantes y dismielinizantes. En Tratado de Neurología, Toro J, Vallejo E, eds. Santa Fe de Bogotá. Ediciones Lerner; 1994.
  - **Troiano R, Cook SD, Dowling PC.** Steroid therapy in multiple sclerosis: point of view. *Arch Neurol* 1987; 44: 803-807.