

Capítulo 1

ASPECTOS CLÍNICOS EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Ana M.^a Águila Maturana y Ana Isabel Macías Jiménez

Se la conoce también con el nombre de enfermedad de Charcot, ya que realizó la primera descripción de la enfermedad: triada de nistagmus, temblor intencional y palabra escándida.

La Esclerosis Múltiple (EM) es la enfermedad desmielinizante más frecuente y afecta principalmente a adultos jóvenes, con predilección por el sexo femenino en una proporción 2:1. Es por tanto la enfermedad neurológica más frecuente en adultos jóvenes. El 95% de los casos comienzan entre los 10 y 50 años, con una media de 30 años. Su incidencia es de 60 casos por cada 100.000 habitantes en USA y en Europa, mientras que en los trópicos no llega al 1 por cada 100.000 habitantes, afecta por tanto predominantemente a la población blanca y con recurso socioeconómicos elevados¹. En España se estima una media de 60/100.000 habitantes, constituyendo por tanto una zona de alta prevalencia².

PATOGENIA

No se conoce la patogenia de la enfermedad. Se han barajado múltiples hipótesis, como factores ambientales, factores víricos, base genética y factores inmunológicos³.

Los estudios experimentales apuntan a que probablemente sobre una base genética, un virus iniciaría un proceso autoinmunitario que destruiría la mielina del sistema nervioso central (la derivada del oligodendrocito), respetando relativamente los cuerpos y los axones de dichas neuronas⁴. La desmielinización afec-

ta múltiples localizaciones del sistema nervioso central, dejando placas de esclerosis en la sustancia blanca, de ahí su nombre de Esclerosis Múltiple.

Este proceso de desmielinización produce una alteración en la conducción saltatoria de las vías mielinizadas, enlenteciendo e incluso bloqueando la conducción del impulso nervioso y originando los síntomas de la enfermedad.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En la anatomía patología se encuentra múltiples placas atróficas de color gris rosado por toda la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales, los nervios ópticos, el tronco del encéfalo y la médula espinal, predominando en la sustancia blanca paraventricular⁵. Estas placas son de tamaño variable, desde menos de un milímetro a varios centímetros de diámetro, tendiendo a coalescer.

En la fase aguda, en estas lesiones se observa destrucción de la mielina con degeneración del oligodendrocito e infiltración perivascular por células inflamatorias (linfocitos T CD4⁺) junto a macrófagos y astrocitos. Posteriormente, se forma una cicatriz fibrogliosa (esclerosis) por proliferación de los astrocitos. La destrucción de la mielina que envuelve los axones va a provocar la alteración e interrupción de la conducción nerviosa desencadenándose los síntomas. Un número elevado de placas no se correlaciona con la aparición de síntomas clínicos, pudiendo cursar asintomáticas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y signos en la EM presentan una enorme variabilidad en función de la localización de las lesiones desmielinizantes que pueden ocurrir a lo largo de todo el Sistema Nervioso Central (SNC). La desmielinización ocurre fundamentalmente en nervio y quiasma óptico, tronco cerebral, periventriculares, pedúnculos cerebelosos y médula espinal. Las formas de presentación más frecuentes son neuritis óptica, mielitis y síndromes del tronco cerebral⁶.

Habitualmente los síntomas neurológicos suelen debutar como un proceso de aparición brusca en minutos, horas o días. Posteriormente se produce una recuperación de los síntomas, total o parcial, a lo largo de semanas o meses. Esta enfermedad se caracteriza por los episodios recurrentes en los siguiente meses o años.

Menos habitual es la aparición de la sintomatología de forma lenta y progresiva, simulando un proceso tumoral o degenerativo del sistema nervioso.

Aunque los síntomas y signos que pueden aparecer en esta enfermedad son muy numerosos, algunos son muy sugestivos de su diagnóstico (tabla 1.1). Predominan los síntomas sensoriales, las alteraciones visuales, la debilidad muscular, la espasticidad, la incoordinación y la ataxia.

Tabla 1.1. Anatomía de los síntomas y signos de la Esclerosis Múltiple

LOCALIZACIÓN	SÍNTOMAS	SIGNOS
Médula	Parestias Adormecimiento Debilidad Urgencia urinaria Fenómeno de Lhermite Estreñimiento Incontinencia fecal Impotencia	Monoparesia espástica Paraparesia espástica Ataxia espástica Mielopatía transversa Asimetría refleja Babinski Alteración sensorial
Cerebelo-troncoencefálico	Diplopia Oscilopsia Disartria Desequilibrio Vértigo Dolor facial	Temblor Dismetría Oftalmoplejia internuclear Nistagmo Dismetría ocular Ataxia cerebelosa
Hemisferios cerebrales	Pérdida de sensibilidad Alteraciones de memoria Alteraciones de la personalidad	Hemiparesia Hemianopsia Trastornos cognitivos Babinski Convulsiones Tendencia eufórica
Nervio óptico	Visión borrosa	Desaturación del color Disminución agudeza visual Escotoma central

Puede ser difícil la correcta interpretación del primer signo o síntoma. Se denomina síndrome clínicamente aislado sugestivo de enfermedad desmielinizante, al cuadro monofocal que cursa con una neuritis óptica o una lesión de tronco-cerebelo o una mielitis, que aparece por primera vez, y que por sus características sugiere una etiología inflamatoria-desmielinizante. No todo signo o síntoma que aparece en una persona joven se debe a una EM, ni todo primer brote de enfermedad desmielinizante evolucionará a EM. La primera manifestación suele ser neuritis óptica en el 34% de los casos, un cuadro troncoencefálico en el 29%, presentación medular en el 27%, y afectación polirregional en el 10% restante.

En los pacientes con enfermedad de larga evolución aparece hiperreflexia, espasticidad, Babinski, debilidad, ataxia, pérdida de sensibilidad y alteraciones visuales y esfinterianas⁷.

Síntomas visuales

La afectación de la visión con lesión del nervio óptico, neuritis óptica, es el hallazgo más frecuente. Aparece en el 30%-50% de los pacientes, presentando un escotoma, dolor al movilizar el ojo o a la presión y pérdida de visión.

Un signo precoz de esta afectación es la desaturación del color, es decir los objetos de color rojo brillante se perciben como más claros, cuando se compara la visión del ojo más afectado con la del menos afectado. Esta alteración visual empeora con el ejercicio y el calor (fenómeno Uthoff). También en adultos jóvenes la aparición de un tic doloroso hace sospechar de esta enfermedad. En los episodios agudos el fondo de ojo suele ser normal o presentar edema de papila.

Síntomas sensitivos

La alteración de la sensibilidad es un síntoma de inicio muy frecuente. Los principales síntomas sensoriales son las parestesias (sensación de adormecimiento, pinchazos de alfiler, sensación de pesadez y otras sensaciones anormales en la piel) sin distribución dermatómica, sugiriendo afectación del haz espinotalámico. También puede presentar sensación de banda constrictiva en el tronco o los miembros, señalando lesión de los cordones posteriores. Se puede afectar la sensibilidad propioceptiva (posicional) refiriendo el paciente dificultad para abrocharse los botones o escribir, con signo de Romberg positivo que puede ocasionar ataxia.

En la exploración se detecta hipoestesia táctil, térmica y dolorosa, o disminución de la sensibilidad profunda, posicional o vibratoria, y muy frecuentemente signo de Romberg positivo.

Síntomas del tronco cerebral

Pueden aparecer como debut de la enfermedad, disartria, diplopia, disfagia o vértigo. La presentación de nistagmus y temblor asimétrico de tipo intencional, puede impedir al enfermo realizar sus actividades de la vida diaria.

En los adultos jóvenes la aparición de oftalmoparesia internuclear es casi siempre una manifestación de esta enfermedad. Se produce diplopia por una des-

mielinización en el fascículo longitudinal medio provocando cuando se desvía la mirada hacia fuera, nistagmo en el ojo abductor y paresia en el ojo aductor. A la exploración presentan nistagmo horizontal, vertical, rotatorio o retráctil.

También pueden presentar disimetría, ataxia de miembros o del tronco, con inestabilidad en el test de Romberg y en la marcha. La aparición de neuralgia del trigémino en una persona joven, obliga a descartar esta enfermedad.

Pueden afectarse los pares craneales que participan en el proceso deglutorio (VII, IX, X y XII par), con lo que aparecerá algún tipo de disfagia orofaríngea o déficit en la deglución. Se obtiene una alteración en la eficacia y/o la seguridad de la deglución en más del 80% de los pacientes^{8,9}.

Síntomas motores

Los síntomas motores aparecen fundamentalmente en extremidades inferiores y se pueden manifestar desde debilidad muscular o fatiga tras caminar, hasta una paresia franca que se acompaña de hiperreflexia y espasticidad. En fases iniciales la debilidad motora es poco intensa manifestándose inicialmente sólo al esfuerzo o cuando aumenta la temperatura ambiental.

En la exploración se detecta paresia o parálisis muscular, reflejos osteotendinosos exaltados, ausencia de reflejos cutáneos abdominales y reflejo plantar extensor (Babinski). La debilidad muscular, espasticidad, incoordinación y ataxia van a provocar muy frecuentemente discapacidad importante que induce limitación de la actividad y restricciones en la participación del paciente.

Síntomas cerebelosos

La ataxia cerebelosa se caracteriza por una marcha con ampliación de la base de sustentación, inestabilidad y marcha tambaleante.

El habla en estos pacientes es disártrica, explosiva por la afectación cerebelosa (lenguaje escándido). Estos signos y síntomas cerebelosos no suelen aparecer en las fases iniciales de la enfermedad pero sí en su historia natural o en procesos graves, provocando importante discapacidad en la persona.

Síntomas neuropsicológicos

Las alteraciones intelectuales sintomáticas no son frecuentes al comienzo de la enfermedad, pero en el curso de su evolución, casi la mitad de los pacientes

presentan cierto grado de deterioro. Se afecta la memoria reciente, atención mantenida, fluidez verbal, razonamiento conceptual y percepción espaciovisual¹⁰.

Es frecuente en fases avanzadas del proceso la aparición de trastornos afectivos como crisis de risa, llanto y euforia injustificada. La depresión suele aparecer frecuentemente en el curso de la enfermedad.

Síntomas vesicales, intestinales y sexuales

Alrededor de la tercera parte de los pacientes presentan estreñimiento, síntomas sexuales como disfunción eréctil, pérdida de la libido, de la lubricación vaginal y de la sensibilidad del área genital¹¹. En el 50% de los pacientes aparecen alteraciones sexuales como impotencia o dificultades en la eyaculación en los varones y anorgasmia en las mujeres

Los síntomas urinarios son muy frecuentes hasta en el 80% de los casos. Puede aparecer urgencia de la micción, incontinencia, polaquiuria, disuria o tenesmo vesical, que provocan restricciones importantes en la participación del paciente. Pueden ser debidos a la presencia de vejiga espástica (pequeños volúmenes de orina desencadenan la micción por lo que hay micciones frecuentes con urgencia, aumento de la frecuencia y/o incontinencia), vejiga flácida con volúmenes residuales elevados y micción por rebosamiento, o bien disinergia vesical, que es la alteración más frecuente combinándose los dos tipos de vejiga comentados previamente.

Otros síntomas

La sensación breve de choque eléctrico provocada por la flexión del cuello, que se origina en el mismo y se desplaza hacia abajo y los lados, se denomina signo de Lhermitte y puede ocurrir hasta en un tercio de los pacientes. No es un signo patognomónico de EM, sino que aparece en cualquier tipo de mielopatía cervical.

Puede aparecer fatiga crónica, muy discapacitante y que se exagera por el calor. El 20% de los pacientes pueden presentar síndromes dolorosos y el 5% crisis convulsivas.

Los síndromes paroxísticos se dan en un 1%-4% de los pacientes y se caracterizan por ser intensos, de segundos a minutos de duración y estereotipados. Los más frecuentes son neuralgia del trigémino, crisis tónicas, disartria, ataxia, parestesias, prurito y diplopia.

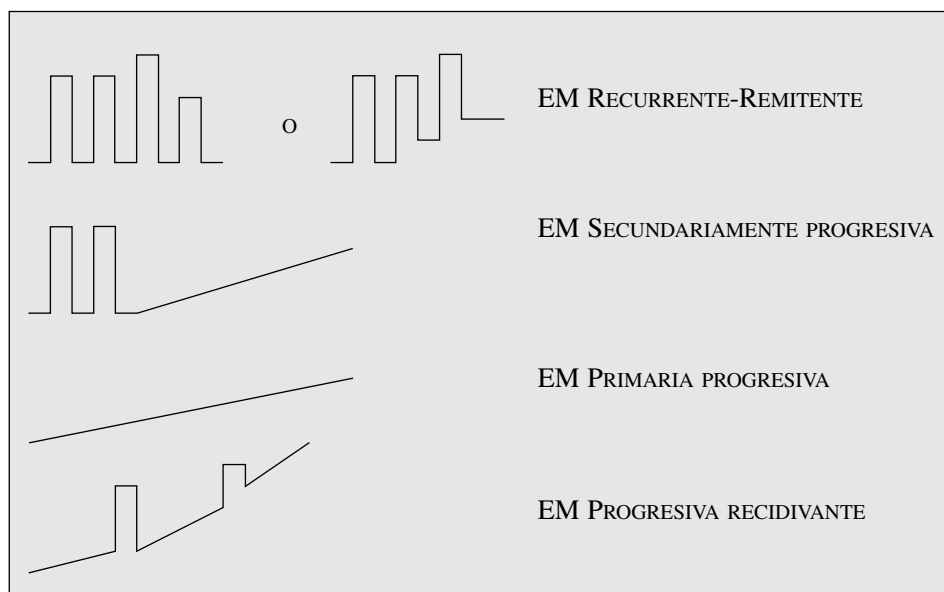
FORMAS CLÍNICAS

Esta enfermedad se clasifica habitualmente en base a su evolución, describiéndose cuatro tipos (tabla 1.2):

- Recurrente-remitente, es la más frecuente, aparece en el 85% de los casos. Los síntomas se instauran en horas o pocos días y tras una remisión total o parcial, el paciente está un período variable de meses o años sin manifestaciones clínicas para posteriormente volver a recaer y así sucesivamente.
- Primariamente progresiva, aparece en el 15% de los pacientes, la enfermedad progresa sin brotes desde el inicio con estabilizaciones y mejorías temporales.
- Secundariamente progresiva, en el 10% de los pacientes, se manifiesta inicialmente como recurrente-remitente para posteriormente evolucionar lenta y progresivamente. Es más frecuente por encima de los 40 años.
- Progresiva-ricidivante, es muy infrecuente, se caracteriza por brotes que se suceden unos a otros sin periodos de estabilidad ocasionando un deterioro neurológico progresivo.

Los déficits y la discapacidad que originan esta enfermedad se puede medir mediante distintas escalas que se presentarán en un capítulo posterior, una de las

Tabla 1.2. Formas clínicas de la EM



más utilizadas es la escala de incapacidad de Kurtzke ampliada¹². En el momento actual es una de las mejores escalas para valorar los cambios neurológicos en los pacientes.

DIAGNÓSTICO

El inicio de la enfermedad suele ser con síntomas tan inespecíficos que se tarda entre dos y cuatro años en llegar al diagnóstico. Se tienen en cuenta la presencia de: a) Síntomas y signos de la enfermedad multifocal de sustancia blanca del sistema nervioso central, es decir diseminación espacial, y b) La evolución de la enfermedad con recidivas y remisiones, es decir dispersión temporal. En este proceso no existe ninguna característica clínica ni analítica patognumónica de la enfermedad.

La encefalografía de respuestas evocadas es el registro complejo de la respuesta del SNC frente a estímulos sensoriales, permitiendo medir la integridad de los axones mielinizados que conducen la información sensorial.

También se realizan respuestas evocadas auditivas del tronco del encéfalo (PEAT), visuales (PEV) y somatosensitivos (PESS) que en el 50% de los casos permiten diagnosticar alteraciones compatibles con las lesiones desmielinizantes clínicamente ocultas. Los más sensibles son los PEV con un 85%, seguidos de los PESS y los menos sensibles los PEAT.

La tomografía computarizada y la resonancia magnética (RM) permiten confirmar la multifocalidad de la enfermedad, siendo preferible la realización de la RM. Mediante la RM se puede determinar en un solo estudio los criterios de diseminación espacial (número de lesiones) y temporal (presencia de lesiones agudas). La RM craneal detecta lesiones en el 95%-99% y la RM Cervical en el 75% de los pacientes con EM¹³.

En la electroforesis del líquido cefalorraquídeo suele encontrarse bandas oligoclonales, incrementos de la proteína básica de la mielina y de la fracción de gammaglobulina G¹⁴. Estos cambios aunque no son específicos orientan hacia la EM, aunque también aparecen en la neurosífilis y otras enfermedades inflamatorias agudas. No obstante estas alteraciones del líquido cefalorraquídeo junto a los síntomas descritos sirven para apoyar el diagnóstico de la enfermedad.

Los criterios clínicos para el diagnóstico de la EM según Schumacher asocian la historia natural de la enfermedad y los hallazgos clínicos¹⁵. Siguiendo estos criterios se determina EM clínicamente definida si cumplían todos los criterios, EM posible y EM probable.

Posteriormente en 1983, se establecen los criterios de Poser¹⁶ para el diagnóstico de la enfermedad (tabla 1.3). Un paciente padece una EM clínicamente definida si presenta diseminación temporal (dos brotes) y diseminación espacial (dos lesiones en el neuroeje). Después de un primer brote es posible establecer el diagnóstico si presenta bandas oligoclonales o gammaglobulina G en el LCR y evidencia clínica o paraclínica de diseminación espacial.

Tabla 1.3. Criterios de Poser¹⁶

CATEGORÍA	BROTOS	EVIDENCIA CLÍNICA	EVIDENCIA PARACLÍNICA	LCR
A. EM clínicamente definida	2 2	2 1	y 1	
B. EM definida con apoyo de laboratorio	2 1 1	1 2 1	o 1 y 1	+ + +
C. EM clínicamente probable	2 1 1	1 2 1	y 1	
D. EM probable con apoyo de laboratorio	2			+

Un brote es la aparición de síntomas de disfunción neurológica de más de 24 horas de duración. La remisión es una mejoría hasta la desaparición de síntomas y signos presentes al menos 24 horas. La evidencia clínica de una lesión es la presencia de algún signo clínico anormal en la exploración neurológica. La evidencia paraclínica de una lesión es la demostración de una lesión en el SNC que haya o no dado lugar a síntomas o signos. Se incluyen los resultados obtenidos en la pruebas de laboratorio o imagen señaladas.

McDonald et al¹⁷ han propuesto unos nuevos criterios diagnósticos respetando la necesidad de evolución espacio-temporal para establecer un diagnóstico, y añaden la evaluación a través de las variaciones de la RM, análisis del LCR y potenciales evocados en los diferentes momentos evolutivos de la enfermedad. Se requieren: 1) Dos o más brotes en el tiempo o, un brote junto a diseminación en el tiempo demostrada por RM; 2) La evidencia de dos o más lesiones clínicas o, una lesión clínica más diseminación en el espacio demostrada por RM, y 3) Todas las alteraciones descritas no son atribuibles a otros procesos neurológicos. La necesidad de disponer de RM limita la utilización de estos criterios en lugares

donde se no puede acceder a esta herramienta tecnológica, no obstante es posible utilizar los criterios de McDonald basados sólo en la presentación clínica¹⁸.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El *diagnóstico diferencial* de esta enfermedad hay que realizarlo con otros procesos que cursen con síntomas en el área de afectación del sistema nervioso central, medular, cerebelo, tronco del encéfalo, nervio óptico o hemisferios cerebrales (tabla 1.4).

Tabla 1.4. Entidades con las que se hace diagnóstico diferencial de la EM

- Neurosífilis.
- Lupus con afectación del sistema nervioso central.
- Avitaminosis B.
- Degeneraciones espinocerebelosas.
- Enfermedad de neuro-Behçet.
- Leucodistrofias.
- Tumores y malformaciones de la fosa posterior.
- Tumores y malformaciones de la región cervical.
- Malformación de Chiari.

EVOLUCIÓN CLÍNICA Y PRONÓSTICO

La evolución clínica de la enfermedad es imprevisible. La incidencia media de recidivas es de 0,5 al año en los cinco primeros años, aunque se presenta mucha variabilidad entre pacientes. Algunos enfermos presentan remisiones completas entre recidivas, mientras que otros van acumulando déficits neurológicos residuales.

En general, se prevé la evolución de la enfermedad de un paciente cuando ya han transcurrido cinco años desde el momento de la aparición del primer síntoma. El comienzo del proceso antes de los treinta años con síntomas sensoriales o visuales y un patrón de remisiones y recidivas suele conllevar un mejor pronós-

tico global que en el caso de comenzar la enfermedad tardíamente con debilidad, ataxia y un curso progresivo.

El pronóstico es impredecible y con frecuencia relativamente benigno. La benignidad parece estar ligada al sexo, siendo mejor en las mujeres, y en función del número de brotes. Esta enfermedad se caracteriza por conllevar déficits neurológicos gradualmente crecientes a los largo de los años, y se estima que la supervivencia media desde el comienzo de los síntomas es de cuarenta años¹⁹.

Alrededor de dos terceras partes de los pacientes son capaces de deambular veinticinco años después del comienzo de la enfermedad. La mitad continúan trabajando a los diez años del inicio de los síntomas y una tercera parte lleva una vida independiente. Sin embargo en los últimos diez años de la enfermedad sólo el 50%-80% de los pacientes son capaces de trabajar. La EM no acorta la vida del paciente excepto en los que tienen una afectación medular importante con cuadriparesia, por el riesgo de infecciones respiratorias y urinarias.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) KURTZE, J.F.: "Epidemiology of etiology of multiple sclerosis". *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2005;16:327-49.
- (2) MODREGO, P.J. y PINA, M.A.: "Trends in prevalence and incidence of multiple sclerosis in Bajo Aragón, Spain". *Journal of the Neurological Sciences* 2003;216(1):89-93.
- (3) CUI, J.: "Multiple scleroris: an inmunologic perspective". *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2005;16: 351-58.
- (4) BROSANAN, C.F. y RAINE, C.S.: "Mechanisms of immune injury in multiple sclerosis". *Brain Pathology* 1996;6:243-57.
- (5) LUCCHINETTI, C.; BRUCK, W.; PARISI, J.; SCHEITHAURER, B.; RODRÍGUEZ, L. y LASSMANN, H.: "Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination". *Ann Neurol* 2000;47:707-17.
- (6) PERICOT, I. y MONTALBÁN, X.: "Esclerosis Múltiple". *Medicina Integral* 2001;38(1):18-24.
- (7) MILLER, D.; BARKHOF, F.; MONTALBÁN, X.; THOMPSON, A. y FILIPPI, M.: "Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis". *The Lancet Neurology* 2005; 4(5):281-288.
- (8) TERRÉ BOLIART, R.; ORIENT LÓPEZ, F.; GUEVARA ESPINOSA, D.; RAMÓN RONA, S.; BERNABEU GUITART, M. y CLAVÉ CIVIT, P.: "Disfagia orofaríngea en pacientes afectados de Esclerosis Múltiple". *Rev Neurol* 2004;39(8): 707-710.

- (9) CALCAGNO, P.; RUOPPOLO, G.; GRASSO, M.G.; DE VINCENTIIS, M. y PAOLUCCI S.: "Dysphagia in multiple sclerosis: prevalence and prognostic factors". *Acta Neurol Scand* 2002; 105: 40-3.
- (10) "Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: A clinical perspective of neuropsychological investigations". *Journal of the Neurological Sciences* 2005;238 (Supplement 1): S216. Abstract.
- (11) JÜRIG KESSELRING.: "Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis". *Lancet Neurol* 2005; 4: 643-52.
- (12) KURTZKE, J.F.: "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)". *Neurology* 1983;33:1444-52.
- (13) ROVIRA CAÑELLAS A.: "Resonancia magnética en el diagnóstico y manejo de la Esclerosis Múltiple". *Neurología* 2000;15:2888-302.
- (14) ANDERSSON, M.; ÁLVAREZ CERMEÑO, J.; BERNARDI, G.; COGATO, I.; FREDMAN, P.; FREDERIKSEN, J. y OTROS: "Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report". *J Neurol Neuorsurg Psychiatry* 1994;57:897-902.
- (15) SCHUMACHER, G.A.; BEEBE, G. y KEBLER, R.F.: "Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis". *Ann NY Acad Sci* 1965;122:552-68.
- (16) POSER, C.M.; PATY, D.W.; SCHEINBERG, L.; MCDONALD, E.I.; DAVIS, F.A. y EBERS, G.C. y OTROS: "New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols". *Ann Neurol* 1983;13:227-31.
- (17) MCDONALD, W.I.; COMPSTON, A.; EDAN, G.; GOOKIN, D.; HARTUNG, H.P.; LUBLIN, F.D. y OTROS: "Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines form the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis". *Ann Neurol* 2001;50:121-127.
- (18) BOWEN, J.: "Diagnosing multiple sclerosis and its imitators". *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2005;16:359-81.
- (19) KANTARCI, O.H. y WEINSHENKER, B.G.: "Natural history of multiple sclerosis". *Neurol Clin* 2005;23:17-38.