

CAPÍTULO 3

Reseña histórica

Carlos Oehninger Gatti

La historia de la EM es paralela a la historia de la Medicina. Los registros más antiguos, especialmente aquellos provenientes de iglesias, describen adultos jóvenes afectados por síntomas neurológicos periódicos y transitorios acompañados de déficit funcional. Los mismos eran habitualmente interpretados como eventos misteriosos, acción diabólica, intervención de brujas o castigo divino. En el último siglo, la EM se conoció bajo diferentes nombres, a saber: estado de enfermedad particular (Robert Carswell), degeneración de sustancia gris medular (Jean Cruveilhier), esclerosis insular (William Moxon), esclerosis en placas (Jean-Martin Charcot), esclerosis en placa diseminada (Edme Felix, Alfred Vulpian), esclerosis diseminada, mielitis crónica, mielitis, y finalmente, esclerosis múltiple.

ETAPAS RELEVANTES EN LA HISTORIA DE LA EM

Las etapas relevantes en la historia de la EM fueron:

1421 – *Descripción de un posible caso de EM.* Fue realizado por Jan Van Bejeren, Conde de Holanda. A la edad de 15 años, la santa Lidwina von Schiedam tuvo una caída y se fracturó su brazo derecho. La herida se infectó y desarrolló fiebre con absceso. Presentó además dificultad en la marcha y dolores lancinantes en su dentadura (neuralgia del trigémino). Se atribuyó su sufrimiento a un mandato de Dios, por lo que realizaría actividades religiosas para recuperarse. Mejoró parcialmente para experimentar nuevamente dificultad en la deambulación, paresia del miembro superior, disminución de la visión y paresia facial. Sus déficits fueron progresando hasta que la marcha fue imposible, apareciendo una hipoestesia marcada y úlceras de apoyo. Tenía algunos períodos de mejoría que fueron interpretados como visiones de Dios y ángeles, así como atribuidos a poderes sobrenaturales. No obstante, continuó empeorando y desarrolló déficit más pronunciados, incluyendo paraparesia, disfagia, dolor y ceguera. Murió a los 53 años. Estudios realizados en su esqueleto en 1947 evidenciaron modificaciones consistentes con paraplejía de miembros inferiores y plejía de miembro superior derecho.

1800 – *Primera descripción detallada de dos casos probables de EM «en brotes y remisiones».* Augusto d'Esté (1794 - 1848), miembro de la familia real británica, realizó una detallada descripción de su enfermedad, de sus entrevistas con médicos y curadores y de los tratamientos empleados. A los 28 años tuvo trastornos visuales que mejoraban con el tratamiento. Más tarde tuvo dos episodios similares que mejoraron espontáneamen-

te o con baños termales de un spa. En los años siguientes aparecieron parestesias de las piernas y dificultad en la marcha que fueron tratadas con varias bebidas alcohólicas, masajes en las piernas, equitación y golpeteos aplicados con la palma de la mano en su espalda. Su mejoría fue completa en varios meses, manteniendo solamente dolor en la región lumbar bilateral, dolor resistente a hierbas, flores y baños diarios. Presentó luego disfunción sexual que no mejoró con corriente galvánica ni otros tratamientos de la época. A los 46 años notaba paraparesia de los miembros inferiores. Su déficit motor fue progresivo, no mejorando con metales, hierbas ni masajes. Antes de morir, a los 54 años, profundizó su debilidad, sobre todo paraparesia, hipoestesia, disfunción sexual y urinaria, vértigo y trastorno del equilibrio.

Heinrich Heine (1797 - 1856), famoso poeta y escritor alemán, comenzó con paresia transitoria de su mano derecha, a los 35 años. A los 40 años presentó pérdida de visión brusca en ambos ojos. A los 46 años presentó ptosis palpebral unilateral izquierda e hiperpatía facial homolateral con recuperación total. A los 49 años tuvo disfagia y disartria. Posteriormente agregó paraparesia, fatiga y diplopía progresivas. Sus síntomas fueron progresivos, con incapacidad para la deambulación. A su muerte, a los 59 años, estaba parapléjico y con ataxia de miembros superiores.

1824 - *Primer caso de EM registrado en la literatura médica.* Charles Prosper Ollivier d'Angers (1796 - 1845), médico francés, publicó una monografía de enfermedades medulares «*Enfermedades de la médula espinal*». Entre sus casos describió un hombre de 20 años que presentó paresia transitoria de manos seguida, 9 años después, por paraparesia transitoria de los miembros inferiores. Otros síntomas intermitentes fueron hipoestesia de piernas, visión borrosa y retención de orina. Su función neurológica fue deteriorándose progresivamente hasta no poder deambular. Ollivier interpretó el caso como «mielitis» causada por infección desconocida.

1838 - *Primera descripción patológica de la EM.* Robert Carswell (1793 - 1857) patólogo irlandés, publicó el *Atlas de Patología* en el que describió el cerebro y la médula espinal de enfermos con patología neurológica. En su detallado informe aparecen éscaras o placas agudas y antiguas en ambos sectores estudiados con las características de lesiones de EM.

En el mismo año, Theodor Schwann descubrió la mielina, describiéndola como una sustancia grasa que se depositaba secundariamente sobre la superficie interna de una membrana estructural.

1842 - *Descripciones detalladas de piezas neuroanatómicas provenientes de pacientes con EM.* Jean Cruveilhier (1791 - 1874), profesor de anatomía y jefe de patología en París, publicó un atlas - *Enfermedades de la Médula Espinal* - con ilustraciones que evidenciaban degeneración, en parches, de la sustancia gris a lo largo del SNC. Provenían de pacientes que habían sufrido ceguera, parálisis, hipoestesia, temblores, trastornos del equilibrio, del habla, espasmos de las extremidades, ataxia y llanto y risa involuntarios. Su análisis fue la primera descripción clínica y patológica de la EM en un mismo paciente.

1849 - *Primer informe de un diagnóstico clínico de EM en un paciente vivo.* Friedrich Theodor von Frerichs (1819 - 1885), clínico y patólogo alemán, diagnosticó «mielitis» en un paciente suyo y reconoció, paralelamente, el cuadro clínico de la EM al igual que los brotes y remisiones espontáneos.

1856 - *Primera descripción microscópica de la patología de la EM.* Se trata de una publicación de anatomía patológica de Carlo Rokitansky (1804 - 1878), patólogo austriaco, que analiza la primera descripción de las lesiones microscópicas de la EM en la médula a las que catalogaba como de crecimiento del tejido conectivo.

1860 - *Detección de pérdida de mielina en la EM.* Edmé Felix Alfred Vulpian (1826 - 1887)

- y Jean-Martin Charcot (1825 - 1893), neurólogos franceses, usando coloración de carmine, observan pérdida de mielina y preservación axonal relativa en lesiones tisulares de EM.
- 1867 - *Primer informe de EM en los Estados Unidos de Norteamérica*. J.C. Morris y S. Weir Mitchell publicaron las características clínicas y patológicas de un hombre joven que padecía de déficits motores y sensitivos recurrentes que se exacerbaban en el verano. Posteriormente desarrolló incapacidad motriz progresiva, con dificultad en la marcha y en las actividades de la vida diaria. Los autores hicieron especial hincapié en las lesiones medulares en la autopsia y afirmaron que no conocían casos similares en Europa.
- 1868 - *Primera descripción clínico-patológica de la EM*. Jean-Martin Charcot describió dos casos en sus memorias de la Salpêtrière publicadas más tarde. El primer caso fue una mujer de 28 años, ama de casa, con síntomas neurológicos en brotes y remisiones que en la evolución presentó secuelas irreversibles (forma secundaria progresiva). Se la trató infructuosamente con estricnina, inyecciones de oro y estimulación eléctrica. Fue finalmente ingresada a la Salpêtrière, donde murió 10 años después del comienzo de su enfermedad. Charcot realizó la autopsia, observando múltiples éscaras grisáceas en el cerebro y médula espinal, de las cuales efectuó una descripción muy detallada. A pesar de no haber sido el primero en describir el cuadro clínico-patológico de la EM, contribuyó notablemente en el conocimiento de la enfermedad, comparando sus vivencias clínicas y patológicas con los informes de colegas que lo precedieron. Analizó minuciosamente las formas clínicas, lo variado de su presentación o expresión, la remisión espontánea de los brotes, y descubrió y detalló los cambios patológicos. Luego de su trabajo, la EM se convirtió en una entidad nosológica propia y fue reconocida como tal.
- 1873 - *Primer caso de EM publicado en Inglaterra*. William Moxon describió 4 casos a los que denominó «esclerosis insular» en Lancet (1873 y 1875).
- 1878 - *Descripción de la estructura de la mielina*. Louis Antoine Ranvier (1835 - 1922), histólogo francés, descubre regiones de interrupción de la hoja de mielina, o sea los nodos de Ranvier.
- 1884 - *Asociación de EM con infección*. En su célebre monografía *Enfermedades Infecciosas y Esclerosis Insular*, el neurólogo francés Pierre Marie (1853 - 1940) concluye que la etiología de la misma estaba íntimamente ligada a procesos infecciosos.
- 1890 a 1899 - *Conocimiento sobre la EM en la época*. La expectativa media de vida de un paciente luego del inicio de la EM era de 5 años. El tratamiento administrado en ese momento era en base a hierbas y reposo en cama.
- 1900 a 1909 - *Escritos famosos de un paciente con EM*. F.F. Cummings (1889 - 1919) detalló en forma magistral su vida con la enfermedad bajo el seudónimo de W.N.P. Barbellion. Sus publicaciones: *The Journal of a Disappointed Man*, *A Last Diary* y *Enjoying life* cuentan en forma elocuente y extraordinaria su convivencia con la enfermedad desde los 18 a los 30 años.
- 1906 - *Desarrollo de una coloración de plata para la neurona*. Camillo Golgi y Santiago Ramón y Cajal reciben el Premio Nobel de Fisiología y Medicina por el descubrimiento de coloraciones de plata que permitieron la más clara y completa observación neuronal.
- 1911 - *Una toxina del medioambiente fue postulada como etiología de la EM*. H. Oppenheim sugirió que un agente del medio ambiente era la causa de la EM, pero no pudo identificar una toxina específica.
- 1916 - *Descripción de la patología de la EM*. James Dawson, en la Universidad de Edimburgo, presentó la primera descripción en microscopio de luz de las lesiones del SNC en la EM, incluyendo la inflamación perivasculare y el daño de la mielina. Los dedos de

- Dawson son formaciones longitudinales de un infiltrado inflamatorio perivenular, característico de la EM, visibles de manera excelente en la RM sagital sobre la superficie superior del cuerpo calloso.
- 1917 – *Espiroquetas propuestas como causa de EM.* P. Jun y G. Steiner proclamaron que habían transmitido la EM inyectando animales a partir de LCR conteniendo espiroquetas y a partir de humanos afectados. Este procedimiento experimental no pudo ser reproducido.
- 1920 a 1929 – *Las toxinas son la causa de la EM.* Venenos y toxinas fueron considerados factores etiológicos de la EM en función de su capacidad de circular por la sangre y atravesar la pared vascular, produciendo la inflamación perivascular característica. Paralelamente se completó el conocimiento de la mielina con el microscopio de luz.
- 1921 – *Intentos más organizados para la comprensión de la EM.* Publicaciones de L.F. Basker proponen que los brotes de la EM son debidos a infecciones, sin citarse ninguna específica. S.E. Jelliffe describe a la EM como la «esquizofrenia de la médula espinal» en el encuentro de la Asociación para la Investigación en Enfermedades Mentales y Nerviosas; no obstante, esta nueva hipótesis no recibió apoyo significativo.
- 1922 – *Primera publicación de las alteraciones del LCR en EM.* W. P. Hinton describe los cambios característicos del LCR en la EM mediante el test de cloruro de oro, demostrándose posteriormente que era una consecuencia del aumento de inmunoglobulinas intratecales.
- 1925 – *Primer registro eléctrico de la transmisión neural.* Estos registros electrofisiológicos fueron realizados por Lord Edgar D. Adrian y constituyeron la base de los potenciales evocados.
- 1928 – *Descubrimiento de los oligodendrocitos.* El oligodendrocito, célula productora de la mielina en el SNC, es descubierto.
- 1930 a 1939 – *Desarrollo de un modelo animal de EM, la encefalomiелitis alérgica experimental (EAE).* Durante el estudio de vacunaciones, tanto animales como humanos vacunados con ciertas vacunas, pero sobre todo con aquellas contra el virus rábico, derivadas del tejido del SNC, desarrollaron una enfermedad similar, desde el punto de vista patológico, a la EM aguda. Esto permitió el desarrollo de un modelo animal y experimental de la EM, la EAE, por T. M. Rivers, D. H. Srpint y G. A. Berry. Basándose en la creencia de que la EM era causada por un agente infeccioso similar al de la sífilis y considerando que ambas, EM y neurolúes, producían daño neurológico difuso, señalaron que el tratamiento de la EM incluía a los agentes antisifilíticos.
- 1930 – *Un virus, «spherula insularis», fue considerado erróneamente la causa de la EM.* K. Chevassot y J. Purves-Stewart postularon que la EM era causada por un virus, spherula insularis, y que podía ser tratada con una vacuna. Rápidamente esta noción fue descartada por falsa.
- 1933 – *Factores genéticos desempeñan un rol en la EM.* La primera evidencia convincente de un factor genético en el desarrollo de la EM fue propuesta por F. Curtius, quien señaló que la enfermedad era 10 veces más común en familias con EM que en la población en general.
- 1935 – *Investigación avanzada en EAE y concepto de autoinmunidad o enfermedad inmunomediada.* Primera publicación de EAE inducida por múltiples inyecciones de extracto de mielina libre de componentes o partículas virales. Thomas Rivers en el Instituto Rockefeller de Nueva York demuestra que la EAE puede ser producida por componentes autólogos del SNC y que no requiere la presencia de agentes infecciosos. Este descubrimiento, de gran importancia, rápidamente transforma a la EM en una probable enfermedad autoinmune o inmunomediada.

1940 a 1950 – *EM y trastornos circulatorios*. T. Putnam propuso que la causa de la EM consistía en trastornos circulatorios e isquemia de zonas específicas del SNC. Su teoría se basó en experiencias en animales en los que el bloqueo del flujo sanguíneo al cerebro resultaba en un daño de la mielina, similar, aunque no idéntico, a lo observado en la EM. En función de ello, la EM fue tratada en base a vasodilatadores y anti-coagulantes.

En esa época fueron descubiertos los anticuerpos circulantes como expresión de la inmunidad humoral. LA EAE fue transferida desde animales enfermos a sanos, por medio de células T, y no por suero, involucrando en su patogenia mecanismos inmunes celulares más que humorales.

1943 – Se avanzó notablemente en el conocimiento estructural y bioquímico de la mielina del SNC.

1945 – *Neuroimagen en EM*. El primer informe sobre neuroimagen en EM fue publicado cuando W. Freedman y R. Cohen describieron agrandamiento ventricular y atrofia cortical en pacientes con la enfermedad y a los que se les realizara neuroencefalografía.

1946 – *Fundación de la Sociedad Nacional de EM en EEUU (MSNS)*. La Sociedad para el Desarrollo y Avance en el conocimiento de la Investigación en EM, que posteriormente se convirtió en la Sociedad Nacional de EM fue fundada por Sylvia Lawry (1915 – 2001), cuyo hermano padecía de EM, y que fue personaje fundamental y esencial en este proceso, cuyo fin inicial era promover la relación entre los neurólogos que trataban pacientes con EM, obtener fondos para su investigación y ser fuente de educación y ayuda a los pacientes.

1947 – *Primer premio otorgado por la Sociedad Nacional de EM*. Fue otorgado al Dr. Elvin Kabat en la Universidad de Columbia. Su investigación hizo énfasis en la importancia de las inmunoglobulinas, luego llamadas gammaglobulinas, en el LCR de pacientes con EM. Sus hallazgos son la base actual de la utilización del LCR como examen diagnóstico esencial.

1950 a 1969 – *Identificación de la proteína básica de mielina*. A medida que se conocían más de los componentes de la mielina del SNC, se iba descubriendo la proteína básica de mielina. Esta sustancia, actuando como inmunógeno, por sí sola podía causar la EAE. Este descubrimiento potenció el rol de la autoinmunidad en la EM.

1950 – *Fundación del Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas y Stroke en EEUU*. Fue creado como una sección del Instituto Nacional de Salud. R. L. Swank propuso, en esa época, el beneficio de una dieta pobre en grasa animal, en ácidos grasos saturados, en la EM.

1957 – *Descubrimiento e los Interferones*. A. Isaacs y J. Lindenmann descubrieron los interferones, proteínas que «interferían» en la replicación viral.

1963 – *Descubrimiento de la estructura del ácido desoxirribonucleico*. Watson y Crick propusieron el modelo para la estructura en doble hélice del DNA, recibiendo a posteriori el Premio Nobel de Medicina.

1969 – *Autoinmunidad y EM*. Se detectan linfocitos reactivos contra proteína básica de mielina en EAE y EM. Se comprueban altos títulos de anticuerpos contra ciertos virus en el suero y LCR de pacientes con EM.

1960 – *Escala de grado de incapacidad*. J.F. Kurtzke propone su escala de incapacidad como una medida reproducible de déficit funcional en pacientes con EM.

1965 – *Desarrollo de criterios clínicos para el diagnóstico de EM*. Se propone, por parte de George Schumacher, la primera guía para el diagnóstico clínico de la EM. De utilidad para el diagnóstico más certero y precoz de la enfermedad, así como para seleccionar pacientes a incluir en protocolos de investigación.

- 1967 – *Fundación de la Federación Internacional de EM (IFMS)*. Sylvia Lawry, que había creado la Sociedad Nacional de EM en EEUU, fue también la promotora de la fundación de la Federación Internacional de EM que actualmente vincula a más de 42 Sociedades Nacionales de EM de diferentes países.
- 1967 – *Descubrimiento del copolímero*. M. Sela y R. Arnon sintetizaron el copolímero-I, luego denominado acetato de glatiramer. Estos investigadores en realidad buscaban moléculas para inducir la EAE, pero descubrieron en sus trabajos el copolímero-I, que protegía contra la EAE.
- 1970 a 1979 – *Glucocorticoides como tratamiento de los brotes*. Los glucocorticoides son introducidos y aceptados como fármacos de primera elección para el tratamiento de los brotes o exacerbaciones de la EM. Paralelamente se produce un incremento considerable en la imagenología clínica, sobre todo luego del desarrollo y éxito del trasplante de órganos con la ayuda de la inmunosupresión. Se dio comienzo a estudios piloto con uso de interferón en los últimos años de la década de 1970. Se basaban en la asunción de que un virus desencadenaba la EM y de que la respuesta de interferones en los pacientes con la enfermedad era defectuosa o inadecuada.
- 1970 – *Primer estudio terapéutico controlado en EM*. A. Rose publicó el primer estudio científico clínico terapéutico en EM, comparando la hormona adrenocorticotrófica por vía intramuscular contra placebo. Los pacientes tratados tuvieron una evolución notablemente más favorable, con menor duración del brote que los no tratados. Este trabajo fue un mojón en la investigación de la EM, destacando entre otros elementos la necesidad de estudios controlados y aleatorizados en la enfermedad.
- 1975 – *Epidemia de EM en las Islas Faroe*. Los trabajos de J. F. Kurtzke y de K. Hyllested de una fuente de epidemia de EM en las islas Faroe, probablemente debida a la presencia de tropas británicas durante la segunda guerra mundial, aumentó el interés sobre la causa infecciosa de la enfermedad.
- 1978 – *Tomografía computarizada (TC)*. Se produjo el descubrimiento de la neuroimagen, la TC de cráneo, utilizada para evidenciar, sólo en algunos casos, lesiones de EM. El uso de contraste intravenoso permitió, asimismo, evidenciar lesiones en actividad.
- 1979 – *Potenciales evocados en EM*. Se comenzó el estudio de los pacientes con la electrofisiología clínica en base a los potenciales evocados, visuales, auditivos y somatosensitivos.
- 1980 – 1989 – *Avances en la fisiopatología de la EM*. Noción del concepto de mimetría molecular como base del desbalance inmune en la enfermedad. Se identifican a los macrófagos, componentes del sistema reticuloendotelial, como responsables del daño directo a la mielina.
- 1981 – *Resonancia magnética en EM*. I.R. Young y colegas publican la notable utilidad de la nueva tecnología en el diagnóstico de los pacientes, descubriéndose numerosas lesiones clínicamente silentes.
- 1983 – *Criterios diagnósticos de C. Poser*. Constituyeron otro mojón en la historia de la EM, asociando parámetros clínicos y paraclínicos. Su creador, el Dr. Charles Poser es un pionero en la EM.
- 1986 – *Utilización del gadolinio intravenoso*. R. Grossman demuestra que las imágenes encefálicas con realce por administración de gadolinio intravenoso denotan actividad biológica, corresponden a una alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y traducen un brote o exacerbación.
- 1988 – *Mejor conocimiento de la historia natural de la EM*. D. Paty y otros investigadores, utilizando RM seriadas, con y sin contraste, comprueban que la actividad de la EM en la neuroimagen es dinámica y continua, aun en casos de remisión clínica completa.
- 1990 – 1999 – *Identificación de tratamientos más efectivos*. En esta década se aplicaron y de-

- sarrollaron tratamientos inmunomoduladores (β interferón y copolímero) que pueden modificar la historia natural de la enfermedad. Se realizaron y completaron planes y evaluaciones clínicas terapéuticas cuidadosas y muy controladas. Por otra parte, tanto los pacientes como el público en general fueron obteniendo más y mejor educación sobre la EM.
- 1993 – *Betaferon* (Interferón- β -1b). El betaferón fue el primero en ser aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el uso en EM en brotes y remisiones.
- 1996 – *Avonex* (Interferón- β -1a). Fue aprobado por la FDA también para el uso en EM en brotes y remisiones.
- 1997 – *Copaxone* (acetato de glatiramer o copolímero-I). Fue aprobado por la FDA para el uso en EM en brotes y remisiones.
- 1997 – *Rebif* (Interferón- β -1a). Fue aprobado en Europa y Canadá para la EM en brotes y remisiones.
- 1998 – *Betaferón en EM secundaria progresiva*. Fue el primer inmunomodulador para lograr una moderada lentificación (o retardo) en la progresión de la incapacidad neurológica en EM secundaria progresiva, sobre todo con brotes, en un estudio Europeo multicéntrico.
- 1998 – *Pérdida axonal precoz en la EM*. B. Trapp, en Cleveland, demuestra de manera inequívoca la transección axonal en la EM, que ocurre principalmente en las primeras etapas de su evolución. Este trabajo fue esencial para demostrar el carácter destructivo de la enfermedad.
- 2000 – *Rebif* (Interferón- β -1a). Es aprobado por la FDA de los EEUU.
- 2000 – *Novantrone* (Mitoxantrone). Citostático e inmunorregulador de células B, es aprobado por la FDA para el tratamiento de formas agresivas de EM, especialmente con actividad biológica en la RM.

HISTORIA DE LA EM EN URUGUAY

En cuanto a la historia de la EM en Uruguay, los primeros registros datan del año 1927, cuando el entonces Profesor de Clínica Neurológica, Dr. Américo Ricaldoni, describe un caso de neuritis óptica retrobulbar en un paciente masculino de 20 años, cuyo síntoma era un defecto visual más marcado al disminuir la luminosidad ambiental, y que en aquella época se conocía con el nombre de «nictalopía». Este paciente era portador de una neuritis óptica retrobulbar aislada, con carácter familiar, o sea de una enfermedad de Leber; pero el Profesor Ricaldoni en su clase clínica remarca la importancia de tener en cuenta, como primer diagnóstico diferencial, la neuritis retrobulbar de la esclerosis en placas, y en segundo lugar, la neuromielitis óptica de Devic.

La segunda descripción registrada en nuestro medio, mucho más rica, proviene del año 1938, de una clase dictada por el Profesor de Clínica Médica de la Facultad de Medicina, Dr. Julio C. García Otero, con la colaboración de los Dres. A. Vaz Ferreira y J. Estable. En dicha ocasión, se trató de un hombre de 37 años, con una historia de 4 meses de evolución caracterizada por pérdida de fuerzas de ambos MMII, progresiva, que finalmente le impedía la deambulación, motivo por el cual consultó y fue ingresado en el Hospital Español, indicándosele un tratamiento consistente en estricnina y aplicaciones de corriente eléctrica. Al cabo de 3 meses pasó a domicilio, continuando con estricnina, habiendo recuperado la deambulación, aunque con dificultad, necesitando apoyo unilateral. En la mano derecha presentaba en ese momento sensación de adormecimiento y déficit motor, dificultándosele el acto de llevarse alimentos a la boca, debiendo para ello utilizar la mano izquierda. En ese estado permaneció durante 2 meses, ingresando finalmente al Hospital Maciel. Al

examen efectuado al ingreso se constató: palidez temporal de papila derecha; nistagmus; paresia facial izquierda de tipo central y palabra escandida; temblor intencional bilateral de ambos miembros superiores (MMSS); en miembro superior derecho (MSD) amiotrofias globales, paresia, abolición del reflejo estilo-radial y adiadococinesia; en miembro superior izquierdo (MSI) paresia severa, mayor a izquierda, con reflejos rotulianos y aquileos vivos, policinéticos, con claro signo de Babinski bilateral, hipoestesia superficial y apalestesia. Los reflejos cutáneo-abdominales y cremasteriano estaban abolidos.

En su exposición, el Profesor García Otero destacó la multiplicidad de los focos lesionales, la ausencia de reflejos cutáneo-abdominales, la atrofia del nervio óptico y sobre todo, la evolución por empujes seguidos de regresiones; todo lo cual debía llevar, según su criterio, al diagnóstico de esclerosis en placas. Como dato innovador comentó que si bien durante largo tiempo se había sostenido que esta enfermedad no ocasionaba síntomas de orden sensitivo, en la actualidad ya era un hecho indiscutible la aparición frecuente de estos en el curso evolutivo de la misma, destacando la importancia de las parestesias, que en ocasiones constituían el síntoma inicial, al igual que los dolores tipo fulgurantes (formas dolorosas de Long) y la abolición de la sensibilidad vibratoria. Continuando con la exposición, se pasó a detallar, más extensamente, la patología, de la cual destacamos que explicaban el predominio de la EM en la mujer por las modificaciones de las condiciones sociales de ésta. Otro detalle curioso es la vinculación de la agravación de la enfermedad con las descargas eléctricas. En ese momento ya se hablaba de la posibilidad de la presencia de crisis epilépticas debidas a lesiones en la corteza cerebral, si bien se sobreestimaba su frecuencia e importancia dentro del cuadro clínico. En cuanto a la alteración de los reflejos, se citó a Marburg, quien sostenía que lo característico no era tanto la exageración de los mismos, sino su desigualdad en un mismo miembro. Asimismo, se hizo hincapié en la abolición de los reflejos cutáneo-abdominales, signo puesto de manifiesto por primera vez por Strümpell y Müller. También el Profesor García Otero hizo énfasis en el deterioro cognitivo de los pacientes, hecho tanto más llamativo en tanto que a la fecha son aún pocos los autores que le adjudican a éste su verdadera dimensión, que ya sabemos es de gran jerarquía por el impacto que produce en la vida social y sobre todo laboral de los enfermos.

Con respecto a las formas clínicas de presentación, el Profesor García Otero distinguía la forma clásica, tal como la describió Charcot, caracterizada por fenómenos ataxo-espasmódicos, especialmente de los miembros inferiores (MMII), nistagmus, temblor intencional y palabra escandida, y que se correspondía con menos del 10% de los casos; la forma cerebro-espinal, forma ataxo-espasmódica más parálisis somato-motora transitoria y eventualmente alteraciones del nervio óptico, vejiga y recto; las formas espinales, que a su vez se subdividían en: lumbosacra, dorsal y cervical; las formas bulbares, vestibulares o pontinas; las formas cerebelosas; las formas talámicas, hemipléjicas, oftálmicas; la forma pseudoneurítica, cuando las placas afectaban los nervios periféricos; las formas monosintomáticas: parálisis facial aislada, ciática, alteraciones vesicales aisladas, etc., que persistían largo tiempo sin ningún otro síntoma; y el tratamiento instituido y sólo de carácter sintomático que tenía particularidades innovadoras para la época, pero que lógicamente estaba lejos de ser etiopatogénico.

En el año 1957, los Doctores C. Castells, Olga Vázquez de Negrotto, E. Balea y A. Puppo presentaron un trabajo sobre la importancia del estudio del LCR. Ya se había reconocido anteriormente una fórmula que se consideró característica de esta enfermedad: la elevación de las proteínas, acompañada de reacciones de globulinas positivas y precipitación hacia la izquierda de las curvas coloidales, con reacción de Wasserman negativa. Pero ya para esa época este cuadro humoral estaba lejos de ser considerado una alteración patognomónica. Los autores estudiaron la electroforesis de las proteínas del suero y del LCR en sujetos

normales y afectos de EM. En esa época, muy pocos autores se habían ocupado del tema, y ninguno de ellos, salvo Robaz y colaboradores, había efectuado un estudio comparativo del LCR respecto a empuje evolutivo reciente o antiguo. Nuestros colegas encontraron:

- Prefracción proteica; a la cual no se le adjudicó importancia alguna dada su presencia también en líquidos normales y patológicos de diversas afecciones.
- Hallazgo constante de aumento de las gamaglobulinas; pero consignaron que en pacientes con empuje muy antiguo esta titulación podía ser normal.
- En suero: presencia casi constante de α_2 , francamente elevada, y gamma descendida en pacientes no estabilizados, en tanto que en los pacientes estabilizados la fórmula no se alejaba de la normal, a excepción de algunos cuadros no muy antiguos que podrían presentar un aumento de β -globulinas.
- De la comparación suero/LCR —precursora del *clearance* de inmunoglobulinas (Ig) y de gran importancia en la actualidad— surgió un hecho de gran interés en los pacientes no estabilizados: en tanto que existía una disminución de gamaglobulinas en el suero, se observaba un franco aumento de las mismas en el LCR. El primer hecho se interpretaba como una disminución de las reacciones inmunitarias del paciente; por lo tanto, la pregunta que surgía era cuál sería el origen del aumento de las gammaglobulinas en el LCR, no existente en la sangre y que además se diferenciaban desde el punto de vista de las reacciones bioquímicas. Por lo tanto, era necesario admitir que la gammaglobulina en esos casos se producía en el SNC, dependiendo su presencia de la agresión de los elementos cuantitativos de dicho sistema o de su metabolismo. Como se puede observar, estos estudios son un primer paso hacia nuestro conocimiento actual de la existencia de una producción intratecal de inmunoglobulinas.

En 1974 se publica en el libro *Actualizaciones Biomédicas en la Práctica Clínica de la Clínica Médica 1 de la Facultad de Medicina* (Hospital Maciel) un trabajo sobre «Perfiles Proteino-gráficos del LCR», donde Carlos Oehninger Gatti hace referencia al perfil de biosíntesis local de IgG con aspecto de patrón oligoclonal o distribución oligoclonal en electroforesis sobre gel de poliacrilamida (EF-gel PAA), característico de la EM.

En 1978, el Profesor de Neurología Dr. Héctor Defféminis y colaboradores presentan el trabajo sobre EM «Esclerosis múltiple. Formas neuropáticas de comienzo». En ese trabajo se destacaba una forma de comienzo muy poco frecuente de esta enfermedad, la forma polineuropática de los 4 miembros, sensitivo-motora pero inicialmente a predominio sensitivo. La sintomatología predominante al comienzo de la misma consistió —en todos los enfermos analizados— en parestesias y disestesias alternantes y recidivantes, tanto de los miembros inferiores como de los miembros superiores, sin claros signos objetivos en el examen físico neurológico. En la evolución se destaca la aparición de síntomas y signos de afectación del SNC (oftalmoplejia internuclear anterior, síndrome cerebeloso vermiano, síndrome medular —con o sin nivel sensitivo— y liberación piramidal de los miembros inferiores) característicos de la enfermedad. Los autores destacan no sólo la forma periférica y atípica, sino que se hace especial hincapié en la EM como una enfermedad heterogénea en su presentación clínica, evocadora y eventualmente simuladora de otro tipo de patología del sistema nervioso, que puede conducir a errores diagnósticos iniciales por parte del neurólogo que no esté entrenado en su reconocimiento.

También en el año 1978 la Profesora Agregada Dra. Olga Vázquez de Negrotto publicó un trabajo sobre la EM y su respuesta humoral a antígenos víricos. En él se estudió la respuesta humoral a antígenos sarampionosos, herpes simple y parainfluenza-1 en pacientes portadores de EM y en familiares consanguíneos. Se comparan los resultados con testigos sanos cuyas muestras fueron obtenidas al mismo tiempo que las de los pacientes. Se analiza el estado actual (en ese momento) del conocimiento en la etiopatogenia de la EM. Del

análisis estadístico se concluyó que no existían diferencias significativas entre los títulos séricos hallados en los enfermos y en los controles para los antígenos de los virus sarampionoso y herpes simple, siendo los resultados referentes a parainfluenza prácticamente iguales para ambos grupos. También se consideraron aisladamente cuatro grupos familiares integrados cada uno por un paciente y un ascendiente con primer grado de consanguinidad, demostrándose diferencias altamente significativas entre los títulos para sarampión hallados en ambos grupos.

Queremos destacar la valía de estos científicos uruguayos que carecían de los avances actuales que han simplificado tanto el estudio y la comprensión de esta patología y que tenían como única herramienta la clínica. Ellos dejaron valiosos conceptos diagnósticos que se han mantenido inalterables a través del tiempo y que continuamos utilizando en nuestra tarea cotidiana cuando nos acercamos por primera vez a un paciente. El concepto clásico de que la clínica es el soberano —anamnesis y examen físico— fue acuñado por nuestros grandes profesores, cuyos nombres y enseñanzas debemos tener siempre presentes.

SECCIÓN DE ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES DEL INSTITUTO DE NEUROLOGÍA (SEDIN)

En los últimos años de la *década de 1970* comenzó a funcionar en el Instituto de Neurología del Hospital Universitario un grupo de trabajo para el estudio y orientación de los pacientes con EM a cargo de la Dra. Elsa Aguerre.

En el año 1983, siendo Directora del Instituto de Neurología y Neurocirugía del Hospital Universitario, la Profesora Dra. María Antonieta Rebollo crea la Policlínica de Afecciones Desmielinizantes, que ha mantenido una actividad constante hasta la actualidad.

En 1984, el Profesor Dr. Carlos Chouza, Director del Instituto de Neurología del Hospital Universitario, crea la Sección de Enfermedades Desmielinizantes del Instituto de Neurología (SEDIN). Coordina la Sección el autor del capítulo, contando con la colaboración de un equipo conformado por neurólogos, neuropsicólogo, psicólogos, psiquiatras, urólogo, oftalmólogo, fisiatra, fisioterapeutas, asistente social, sexólogo, licenciadas en enfermería. En la Policlínica de Esclerosis Múltiple de la SEDIN se atiende a las personas que tienen esta enfermedad, realizándose el diagnóstico, tratamiento, orientación y seguimiento. Este Centro de Referencia, orientado a pacientes sin recursos, tanto del interior como de Montevideo, ha estado también abierto a la consulta de pacientes del sistema privado de Asistencia previamente estudiados por sus neurólogos tratantes.

La SEDIN integra el LACTRIMS (Comité Latinoamericano para investigación, estudio y tratamiento de la EM y enfermedades relacionadas), fundado en *octubre de 1999*. Dicho comité reúne a los científicos latinoamericanos interesados en esta patología y tuvo su primera sede en Buenos Aires, donde fue presidido por la Dra. Leonor Gold. A partir de 2001 hasta la fecha el mismo radica en Monterrey, México, y es presidido por el Dr. Víctor Rivera. LACTRIMS está en íntima vinculación con el comité europeo (ECTRIMS) y el norteamericano (ACTRIMS).

La SEDIN es responsable de los cursos de especialización para neurólogos sobre EM, así como de las clases sobre EM dictadas a estudiantes de postgrado de neurología y de la Facultad de Medicina. Sus integrantes publican trabajos científicos en revistas nacionales y extranjeras, han organizado jornadas de actualización y simposios internacionales con participación de expertos de reconocida trayectoria, y concurren periódicamente a los principales eventos científicos internacionales.

En la SEDIN, desde 1998, se ha llevado adelante un estudio en colaboración con psicólogos de la Asociación Uruguaya de Psicología Psicoanalítica (AUDEPP) sobre los

«Efectos del estrés psicológico en la EM». En el mismo año se ha realizado en la SEDIN del Hospital Universitario el Proyecto de Investigación Clínica Aplicada: «Tratamiento inductor de tolerancia inmune en la EM. Vacunación con linfocitos-T autólogos atenuados», aprobado académicamente y apoyado para su financiamiento por la Comisión Sectorial de Investigación Científica (CSIC) de la Universidad de la República, Unidad de Proyectos. Asimismo, se realizan Convenios de Cooperación científica con centros del exterior, como por ejemplo, con la Universidad de Málaga (Hospital Carlos de la Haya, Dr. Oscar Fernández, España) para el estudio «Tipificación de antígenos HLA en pacientes con EM y sus parientes en primer grado sanos».

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA EM EN URUGUAY

En el marco del Convenio entre la Facultad de Medicina de Uruguay y la Universidad de Limoges, Francia (Prof. Michel Dumas), a partir de 1996 comenzó a efectuarse por primera vez en el país, el «**Estudio epidemiológico de la EM en Uruguay**», que fue realizado en todo el territorio del Uruguay por la Sección de Neuroepidemiología a cargo del Dr. Carlos Ketzoian, en colaboración con la Sección de Enfermedades Desmielinizantes a cargo del autor de este libro. Los resultados obtenidos fueron presentados y publicados en Europa, EEUU y Latinoamérica. Este estudio, por ser el primero en su tipo en determinar la prevalencia de enfermos de EM en Uruguay, es referencia obligada en la epidemiología de la enfermedad.

Uruguay está ubicado en Latitud 33° S y Longitud 56° O, con 176.215 Km² de superficie y 3.176.356 habitantes (Censo año 1996), cuya gran mayoría vive en zonas urbanas y tiene una distribución por grupos de edades similar a la de los países desarrollados. Se estudiaron 920 pacientes de todo el país, catalogados de acuerdo con los criterios de Poser, de los cuales un 65% presentó formas clínicas definitivas, un 25% presentó formas definitivas confirmadas por los estudios de laboratorio y el 10% restante presentó formas apoyadas en la clínica y/o en los estudios de laboratorio en iguales proporciones. Todos los pacientes fueron clasificados según la Escala de Incapacidad Expandida de Kurtzke (EDSS) y estudiados a partir de 1990 con RM de cráneo o médula, con el estudio inmunoproteico de LCR nativo buscando rasgos bioquímicos asociados a desmielinización, y con los potenciales evocados (visuales, auditivos y somatosensitivos). De esta casuística se estudió: procedencia, edad de comienzo de la afección, perfil evolutivo, tiempo de evolución, cuadro clínico, RM, LCR, potenciales evocados y curso temporal de los empujes; abarcando el estudio desde el año 1996 hasta octubre de 1997.

La prevalencia de la EM en Uruguay fue de 21 por 100.000 habitantes. Otro aspecto a destacar sobre la enfermedad en el Uruguay fue que la ocurrencia de casos está en relación con la distribución demográfica de la población a lo largo del territorio nacional, no habiendo zonas geográficas de mayor prevalencia estadísticamente significativa.

Desde el punto de vista **clínico** se encontró que:

- a) La edad de comienzo coincide con lo mundialmente aceptado, comenzando principalmente y en general entre los 20 y 40 años; la edad media en nuestra serie fue de 32 años.
- b) La enfermedad fue algo más frecuente en la mujer, sexo en que paralelamente fue mayor la incapacidad.
- c) Existió una correlación casi directa (análisis multivariable) entre comienzo tardío y mayor grado de incapacidad.
- d) La forma clínica más frecuente es la EM «en empujes —o brotes— y remisiones». Las formas con empujes sin secuelas y empujes con leves secuelas sólo se constataron en los

primeros años de la afección. Las formas progresivas primarias constituyen un 30% del total y un 15% de los casos con más de 10 años de evolución.

- e) La forma benigna de EM parece ser más frecuente en Uruguay que en otras áreas geográficas, lo que puede derivar de nuestra casuística —que estudió mayoritariamente a pacientes ambulatorios— o reflejar un patrón propio de comportamiento.
- f) Es más frecuente el comienzo monosintomático que el comienzo polisintomático, lo que prioriza la importancia de la paraclínica en el diagnóstico precoz de la enfermedad, concepto fundamental para iniciar un tratamiento más eficaz.
- g) De los síndromes neurológicos presentes en el momento del examen físico destacamos la presencia de dos o más afectaciones, con una predominancia típica de la enfermedad: síndrome motor deficitario espinal (piramidal) con alta frecuencia de paraparesia, seguida de hemiparesia; neuritis óptica unilateral y trastornos de la marcha (piramidal, cerebeloso y cordonal posterior), ya señalados previamente por otros autores.
- h) Se verifica la gran importancia de la RM y del estudio inmunológico del clearance de LCR y suero y —en menor grado— de la electrofisiología para el diagnóstico biológico de certeza, que cambia radicalmente el pronóstico de la enfermedad en la mayoría de los enfermos.

Este primer estudio de prevalencia de la EM en Uruguay demostró que nuestro país es una zona de riesgo medio-bajo y el hecho —ya conocido— de que una rápida progresión luego de un inicio tardío de la enfermedad genera un grado mayor de discapacidad. También permitió conocer la prevalencia y peculiaridades clínicas de la enfermedad en nuestro país. Probablemente, y por razones a dilucidar en el futuro, la enfermedad tenga un comportamiento evolutivo más benigno en nuestro país en aquellas formas con empujes al compararla con lo que ocurre en otras latitudes.

En este capítulo hemos visto cómo las numerosas contribuciones realizadas por diversos investigadores en los últimos 150 años, y especialmente en las tres últimas décadas, han permitido mejorar y profundizar nuestros conocimientos sobre la EM y sus diferentes aspectos. No obstante, se mantienen muchas interrogantes.

Se puede resumir el estado actual del conocimiento sobre EM de la siguiente manera:

- *Etiología:* No se conoce pero se trata, seguramente, de una combinación de factores genéticos, poligénicos, con efecto del medio-ambiente —protector o inductor de la enfermedad— sobre una susceptibilidad genética particular que genera un disbalance inmunológico.
- *Patología:* Pérdida de mielina del SNC, pero de la sustancia blanca y de la gris. De esta manera, la EM afecta no sólo las vías aferentes y eferentes sino la propia corteza y subcorteza cerebral con apoptosis neuronal y transección neurítica y axonal.
- *Cuadro clínico:* Muy variable y heterogéneo con lesiones que, en muchos casos, son sin expresión clínica (silentes).
- *Curso clínico:* Muy variable.
- *Pronóstico:* Evolución incierta, pero existen algunos parámetros clínicos y paraclínicos que ayudan a definirlo.
- *Cura:* No hay mejoría en forma específica o definitiva.
- *Tratamiento:* Es parcialmente efectivo y se basa en los modernos inmunomoduladores, que pueden modificar la historia natural de la enfermedad. Los brotes son mejorados y acortados en su duración con los corticoides, y el tratamiento sintomático y de neurorehabilitación mejora notablemente la calidad de vida de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Castells C, Vázquez de Negrotto O, Balea E, Puppo A.** Estudio electroforético del LCR y del suero sanguíneo en la EM. *Acta Neurol. Latinoamer.* 1957; 3: 201–214. Comunicación presentada a la Sociedad de Neurología y Neurocirugía de Montevideo el 16/3/1956.
2. **Compston A.** The 150th anniversary of the first depiction of the lesions of multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1988; 51: 1249–1252.
3. **Dawson J.** A history of disseminated sclerosis. *Trans. R. Soc. Edinburgh.* 1916; 50: 517–740.
4. **Ebers G.** A historical overview. In: Paty DW, Ebers GC, eds. *Multiple sclerosis.* Philadelphia: FA Davis; 1998: 1–4.
5. **Johnson KP.** The historical development of interferons as multiple sclerosis therapies. *J. Mol. Med.* 1997; 75: 89–94.
6. **García Otero JC, Vaz Ferreira A, Estable JJ.** Esclerosis en placas. *Anales de Clínica Médica C, Hosp. Maciel, Uruguay,* 1938; 98–116.
7. **Hernández J, Cibils D, Mizraji E, Chifflet S, Chiesa R, Barrios E.** Esclerosis Múltiple. Estudio Clínico epidemiológico de los casos internados en el Hospital de Clínicas de Montevideo 1953–1976. *An. Fac. Med. Montevideo, 2ª época,* 3(2): 123–140; 1980.
8. **McDonald WI.** The mystery of the origin of multiple sclerosis. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 113–123.
9. **Murray TJ.** The history of multiple sclerosis. In: Burks JS, Johnson KP, eds. *Multiple sclerosis: diagnosis, management and rehabilitation.* New York: Demos Medical Publishing; 2001: 1–32.
10. **Oehninger Gatti CL.** Perfiles proteinográficos del LCR. Actualizaciones biomédicas en la práctica Clínica. Prof. C. Oehninger y col. *Clínica Médica I, Hospital Maciel. Vol. I, VI;* 197–213. Ed. Oficina del Libro – FUC, Uruguay, 1974.
11. **Oehninger Gatti CL, Aguerre E, Vázquez O, Alcántara JC, Riva G, Ruggiero D, Scotti C, Korc I.** Índices Proteicos Intratecales en la EM; correlación clínico–humoral. *Revista Uruguaya de Patología Clínica. Vol. 21,* 17–29, 1985.
12. **Oehninger Gatti CL, Buzó R.** Esclerosis múltiple. Niveles diferenciales intrarraquídeos de desmielinización. *Archiv. Medicina Interna, Vol. XIV;* 1: Mar. 92: 9–14.
13. **Oehninger Gatti CL y col.** Multiple Sclerosis in Uruguay; a preliminary report. *Multiple Sclerosis, Clinical and Laboratory research; Vol. 4 – Number 4, August. 98;* 371, P2143; Special issue: ECTRI-MS'98; 9–12 Sept. 98, Stockholm, Sweden.
14. **Oehninger Gatti CL, Ketzoian C, y col.** Multiple Sclerosis in South America. *Revue Neurologique (Supplément 3, 2000, Tome 156, Abstract Book 16th ECTRIMS. September 6–9 2000;* 3S163, p 269.
14. **Poser CM.** The dissemination of multiple sclerosis: a Viking saga? *Ann. Neurol.* 1994; 36: S231–S243.
15. **Ricaldoni A.** La ceguera en sus relaciones con las enfermedades orgánicas del Sistema Nervioso. *Instituto de Neurología. Montevideo. Mayo 1927;* pp. 15–33.
16. **Sherwin AI.** Multiple sclerosis in historical perspective. *McGill Med. J.* 1957; 26: 39–48.
17. **Vázquez de Negrotto O, Hortal de Peluffo M, Negrotto A, Russi JC, Aguerre E, Somma R.** EM: respuesta humoral a antígenos víricos. *Acta Neurol. Latinoamericana* 1978; 24: 71–89.

