

LA ESCLEROSIS EN PLACAS EN EL PERU: ¿Es más común de lo que se pensaba clásicamente ?

Por L. TRELLES, C. CASTRO, A. DIAZ, R. VELASCO,
S. MONTANO, M. MEZA y M.P. TRELLES

RESUMEN

Entre 1993 y 1998 hemos estudiado 91 casos de esclerosis en placas (EM). Su diagnóstico ha sido hecho siguiendo los criterios clínicos de Poser y los criterios de resonancia magnética de Paty, Asbury y Herndon. Todos ellos fueron estudiados por uno de los presentadores en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas "J.O. Trelles" y en RESOMASA. La enfermedad predomina, como es clásico considerar, en el sexo femenino, comenzó en la mayoría de nuestros sujetos entre los 20 y los 40 años y la mayoría de las formas fueron del tipo remisión recaídas. Todos nuestros pacientes son de origen europeo o mayoritariamente europeo hasta donde es posible evaluar por el aspecto fenotípico y por sus apellidos. La mayoría proviene de la costa, sobre todo de Lima y alrededores. No hemos encontrado, hasta el momento, ningún paciente de origen amerindio. Concluimos que la esclerosis múltiple no es una enfermedad rara en el Perú como se creía clásicamente e invocamos a iniciar un estudio epidemiológico multicéntrico para determinar con certeza las características epidemiológicas de la enfermedad.

SUMMARY

Multiple sclerosis (MS) has been classically considered a rare disease in Perú and in South America. Following the clinical criteria of Poser and the magnetic resonance criteria of Paty Asbury and Herndon we have diagnosed, between 1993 and 1998, 91 new cases of MS. They have been studied in our service at the National Institute of Neurological Sciences and in our unit of magnetic resonance (RESOMASA). There is a predominance of females, the illness begins between 20 and 40 years, and the majority of cases are of the remitting remission form. The majority of our patients come from the peruvian coast. All our subjects are of european origin or predominantly of european origin. We have not found an amerindian patient. We conclude that multiple sclerosis is not a rare disease in Perú, predominantly among the descendants of europeans.

PALABRAS-CLAVE : Esclerosis en placas (EP) RMN, EP en Perú

KEY WORDS : Multiple sclerosis (MS), magnetic resonance MS in Peru

La esclerosis en placas o esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, conocida desde más de un siglo y a la que se atribuye un mecanismo fisiopatológico de naturaleza inmunitaria. Clásicamente se ha considerado una afección rara en el Perú, lo que era corroborado por la baja frecuencia con que se diagnosticaba, por la localización geográfica del país cercana al Ecuador y por su población mayoritariamente de origen mediterráneo o amerindio.

No es imposible, sin embargo, que la dificultad de su diagnóstico clínico, pues la EM es la gran imitadora de enfermedades nerviosas, unida a la suposición de su rareza entre nosotros haya hecho subvaluar su prevalencia. En los últimos años hemos tenido la oportunidad de observar un importante número de pacientes portadores de la enfermedad. A propósito de ellos reportamos nuestra experiencia clínica e imagenológica por resonancia magnética (RM). Al mismo tiempo queremos llamar la atención sobre el hecho que la EM, en el Perú, es más frecuente de lo que se pensaba y que es necesario emprender un estudio epidemiológico multicéntrico para conocer el verdadero impacto de la enfermedad.

MATERIAL Y METODOS

En los últimos 5 años (1993-1998) hemos observado, en nuestro servicio del Instituto de Ciencias Neurológicas "J.O. TRELLES" (ICN) y en RESOMASA (RESONANCIA MAGNÉTICA SA), 91 casos de esclerosis múltiple. Todos estos enfermos tuvieron cuando menos una resonancia magnética del encéfalo o de la médula y 19 fueron además estudiados clínicamente por cuando menos dos de nosotros.

1. *Estudio clínico.* Entre más de 40 pacientes diagnosticados clínicamente de EM sólo hemos retenido 19, evalua-

dos en el INCN, que llenan los criterios de inclusión escogidos: 1) Evidencia clínica de por lo menos dos episodios y presencia de por lo menos dos lesiones separadas en la RM; 2) Evidencia clínica de un episodio asociado a una RM muy sugestiva de la enfermedad (presencia de 4 lesiones desmielinizantes o de tres lesiones una de las cuales de localización periventricular); y 3) Síndrome clínico progresivo asociado a una RM muy sugestiva de EM.

Estos sujetos fueron evaluados clínicamente por uno de los autores y tuvieron los siguientes exámenes de laboratorio: hemograma, hemoglobina, hematocrito, glicemia, úrea, creatinina, VDRL, HIV, electroforesis e inmunoelectroforesis del suero, resonancia magnética (RM), potenciales evocados auditivos y visuales. En la mayoría se practicó una PL con estudio de las IgG.

2. *Estudio imagenológico por RM.* Todos los pacientes fueron examinados por RM sea en un aparato Philips T5 II de 0.5 tesla sea en un equipo Siemens Vision plus de 1.5 tesla. El protocolo de estudio fue el siguiente: espin eco T1 en planos sagital y axial, turbo spin echo T2 en plano axial, FLAIR (Fluid attenuation inversion recovery) en plano coronal. Las imágenes fueron evaluadas por dos de los presentadores en forma separada. Sólo fueron retenidos los casos que obedecían a las siguientes características: examen RM fuertemente sugestivo (por lo menos cuatro lesiones de la sustancia blanca o tres lesiones de las cuales una de localización periventricular). Además sólo se retuvieron los casos que tenían evidencia clínica de dos lesiones separadas y de dos brotes.

RESULTADOS

El sexo mayoritario en nuestra muestra es el femenino: 54 mujeres (59%) y 37 hombres (41%). La enfermedad habiendo debutado entre los 10 años y los 65 años, siendo el promedio de inicio 38.6 años. El pico de incidencia situándose en los 28 años. Sólo dos pacientes eran niños. El tiempo de evolución de la enfermedad antes del diagnóstico fue en promedio 3.4 años (6 días a 16 años).

Estudio clínico

De los 19 enfermos evaluados clínicamente por uno de nosotros 14 nacieron en la costa, 3 en los andes y 2 en la amazonía. En el momento de comenzar la enfermedad 17 pacientes vivían en Lima.

Los signos neurológicos de inicio fueron en orden decreciente: parestia de uno o varios miembros en 14 sujetos (73%), parestias de uno o varios miembros en 7 sujetos (48%), ataxia-dismetría en 5 sujetos (26%), neuritis óptica en 3 sujetos (17%), vértigo en 2 sujetos (10%), diplopia en un sujeto (5%). Siendo el síndrome piramidal la constelación signológica más frecuente.

Nueve sujetos comenzaron la enfermedad con un cuadro encefalopático, 4 consultaron por una afección medular y fueron diagnosticados de EM por la presencia de lesiones intracerebrales en la RM. tres pacientes debutaron la enfermedad con un cuadro de neuritis óptica retrobulbar.

Casi todos los sujetos (17) tenían una forma a remisión recaídas (R-R) y sólo dos una forma progresiva de EM.

Cinco enfermos (26%), todos menos de 40 años, presentaron una recaída posterior (dentro de los 6 meses subsiguientes al diagnóstico) que necesitó una nueva hospitalización. Ochenta por ciento eran mujeres.

El LCR fue estudiado en 17 enfermos, 15 con una forma de recaída remisiones y 2

con una forma progresiva. Dos pacientes con una forma R-R tuvieron una elevación de linfocitos cuyo promedio fue de 15 células por mm³. Los dos enfermos con la forma progresiva tenían una elevación moderada de linfocitos (17 y 41/mm³ respectivamente). Las proteínas fueron normales en todos ellos (5 a 36 mgs % con un promedio de 17 mgs %). En 10 pacientes se hizo un estudio de las IgG, encontrándose en 5 signos de producción intratecal de inmunoglobulinas (4 con forma R-R y uno progresiva).

La mitad de nuestros enfermos tuvo una anormalidad en los potenciales evocados visuales y la mitad no mostró anomalía en este estudio.

Estudio por RM

Todos nuestros pacientes tenían una lesión del centro oval una de las cuales medía por lo menos 6 mm de diámetro. En casi todos ellos la lesión consistía en una hiperseñal en FLAIR y T2, con frecuencia tenían una distribución periventricular y un trayecto perpendicular al ventrículo siguiendo un vaso perforante. En 14 pacientes una de las lesiones se extendía a los ganglios de la base y en dos a la corteza cerebral. 23 enfermos tenían una placa en el cuerpo calloso y 57 en el tronco cerebral y el cerebelo. En la mayoría se situaban en la protuberancia o el pedúnculo cerebeloso medio, sólo en 7 hubo una placa en el bulbo. Nueve enfermos tuvieron un compromiso desmielinizante del nervio óptico. Cuatro enfermos presentaron una mielopatía inflamatoria por EM.

Las lesiones eran de talla variable, todas se comportaban por una hiperseñal en FLAIR y T2, algunas comportándose por una hiposeñal en T1. Algunas se intensificaban por el gadolínico lo que es un signo de actividad de la placa desmielinizante. De nuestro estudio se desprende que la secuencia más sensible es el FLAIR.

DISCUSION

La esclerosis en placas ha sido considerada clásicamente una enfermedad rara en los países tropicales. Incluso en los países europeos situados por debajo del paralelo 48. Sin embargo, una serie de estudios epidemiológicos realizados en varias regiones de Europa, situadas entre los 36 y 46 grados de latitud han mostrado la inexactitud de tales afirmaciones¹. Por ejemplo la prevalencia de la enfermedad de Cerdeña es del 59 a 103/100000 habitantes. En el Perú, situado en la zona tropical subecuatorial, la prevalencia de la EM ha sido considerada muy baja y hasta hace poco se diagnosticaba muy poco. Esta impresión se basaba exclusivamente en una impresión clínica de los médicos y nunca fue apoyada por un estudio sistemático. Sin embargo, uno de nosotros, encontró varios casos definitivos de EM en el Laboratorio de Neuropatología del INCN.

La EM es una enfermedad sin verdadero marcador biológico, lo que hace un estudio de despistaje difícil. Algunos han señalado que sólo deben adoptarse criterios clínicos para su diagnóstico en los estudios epidemiológicos². Por ello con el fin de sólo retener los enfermos con un diagnóstico seguro hemos sido muy exigentes en los criterios de inclusión escogidos y que hemos señalado más arriba. Se basan en los estudios de POSER³; en los de POSER, PATY, SCHEIMBER *et al*⁵ y en los de PATY, ASBURY, HERNDORN *et al*⁴.

Siguiendo estos criterios rígidos hemos reunido 91 enfermos de esclerosis múltiple que son los que conforman la muestra de este estudio. Hemos dejado de lado algunos pacientes estudiados en otras condiciones y otros diagnosticados este año (nuestro estudio habiéndose detenido en noviembre de 1998). Pensamos por lo tanto, que si sólo un grupo ha reunido una cantidad apreciable de enfermos a lo largo de los últimos 5 años, el número de porta-

dores de la enfermedad es mayor del que se ha considerado clásicamente o que en todo caso su evaluación merece un estudio multicéntrico en el país. Su propósito podría ser, entre otros, determinar la prevalencia de la enfermedad, su distribución étnica y por zonas, las características clínicas. Este estudio se vuelve imperioso ahora que el arsenal terapéutico contra la enfermedad parece poderse incrementar.

Entre nosotros el predominio de la enfermedad en el adulto joven (entre 20 y 40 años), su mayor frecuencia en la mujer y la proporción entre formas R-R y progresivas no difiere de lo que se ha señalado en la literatura mundial^{5, 6}.

Se ha sugerido una predisposición genética de la enfermedad¹, que hemos intentado buscar analizando el origen étnico de nuestros pacientes y la presencia de antecedentes familiares. La mayoría de nuestros enfermos vienen de la costa y sus apellidos (paternos y maternos) son en todos ellos de origen europeo, sobre todo español, aunque algunos son de origen italiano o francés. Ninguno de nuestros enfermos es portador de un apellido amerindio y no hemos encontrado entre nuestros enfermos un sujeto de raza amerindia. Sin embargo, es raro encontrar en Lima una persona cuyo origen es exclusivamente amerindio. Creemos conveniente incluir en un estudio epidemiológico comunidades de individuos amerindios. El factor racial es importante, pues puede conducir a un estudio genético de predisposición a la enfermedad o de protección de la EM. En efecto la ausencia de una enfermedad en una comunidad étnica puede ser interpretada como una ausencia de una predisposición genética o como la prueba de una protección genética o ambiental. Por ejemplo, DUMAS⁷ ha sugerido que la exposición al sol puede ser un factor de protección.

Las lesiones de esclerosis múltiple afectan predominantemente la sustancia blanca y se consideran originadas en una

agresión inmunológica. Las placas, como se las llama, contienen al inicio células inflamatorias, se constituyen alrededor de los vasos perforantes y conducen a la destrucción mielínica y a la presencia de detritus de mielina. Luego de un tiempo queda una cicatriz infiltrada por astrocitos. La resonancia magnética permite diagnosticarlas con facilidad, pero es necesario tener presente algunos criterios para una mayor certeza. Son los que se señalan al inicio del artículo en el acápite de materiales y métodos. Se trata de zonas de desmielinización de forma y tamaño variable, visibles como áreas de hiperseñal en FLAIR y T2 y en algunos casos por una hiposeñal en T1. Las lesiones activas (con signos inflamatorios) se intensifican por el gadolínico. Su distribución periventricular perpendicular a los ventrículos laterales, siguiendo el trayecto de un vaso perforante es clásica para insistir en ello.

La resonancia magnética es un estudio indispensable no sólo para el diagnóstico sino también para evaluar el tratamiento, pues permite indicar si existen lesiones activas o si todas son cicatriciales. Por otro lado, permite apreciar la evolución de la enfermedad mediante estudios seriados. Se ha convertido además en un método imprescindible para evaluar la eficacia de los tratamientos propuestos.

En conclusión, quisiéramos proponer que la EM es una enfermedad cuya prevalencia e incidencia no ha sido bien evaluada entre nosotros, en donde a la luz de nuestros estudios aparece como una afección más frecuente de lo que se ha señalado clásicamente. Creemos tener argumentos suficientes como para proponer un estudio multicéntrico que evalúe las características epidemiológicas de esta terrible enfermedad.

RESUME

La sclérose en plaques est une maladie considérée classiquement comme rare ou presque inexistante au Pérou. Nous avons entrepris une étude clinique et par IRM pour évaluer sa réel incidence. Nous avons ainsi trouvé entre 1993 et 1998 91 cas qui obéissent aux critères cliniques de POSER et aux critères IRM de PATY, ASBURY et HERNDON. Les caractéristiques cliniques et d'imagerie de la maladie ne diffèrent pas de ce qui a été décrit dans la littérature internationale. Tous nos malades étaient d'origine européenne ou majoritairement européenne, aucun sujet amérindien n'ayant été retrouvé. Nous concluons que la sclérose en plaques n'est pas une maladie rare au Pérou, surtout parmi les sujets d'origine européenne.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Verfasser hat Fälle von Multiple Sklerose 1993 bis 1998 (91) untersucht. Die Diagnose hat man mit der Hilfe von magnetischer Resonanz festgestellt. Alle Fälle wurden am neurologischen Institut "J.O. Trelles" und "RESOMASA Institut" untersucht. Die Krankheit war selbstverständlich bei weibliche Patientinnen, hat angefangen mit 20 bis 40 Jahren, die Mehrheit hatte wiederholende Phasen. Alle Patienten hatten europäische Abstammung, die Mehrheit kamen aus Lima und von der Juste. Man hatte bis heutzutage keinen indianischen Patienten. Der Verfasser behauptet, dass die multiple Esclerose keine seltene Krankheit in Perú sei.

BIBLIOGRAFIA

1. ROSATI, G. (1994): "Descriptive epidemiology of multiple sclerosis in Europe in the 1980s: a critical overview". *Ann Neurol*, 36(S2):S164-S174.- 2. POSER, C.M. (1994): "The epidemiology of multiple sclerosis: a general overview". *Ann Neurol*, 36(S2):S180-S193.- 3. POSER, C.M., D.W. PATY, L. SHERBERG *et al.* (1983): "New diagnostic criteria for multiple sclerosis: for research protocols". *Ann Neurol*, 13 :227-231.- 4. PATY, D.W. & A.K. ASBURY, R.M., HERNDON *et al.* (1986): "Use of magnetic resonance imaging in the diagnosis of multiple sclerosis". *Neurol*, 36 :1575.- 5. McALPINE, D. C.E. LUNSDEN & E.D. ACHESON (1972): *Multiple sclerosis*. Churchill Livingstone, Edinburgo y Londres.- 6. WEINSHENKER B.G. (1996): "Epidemiology of multiple sclerosis". *Neurol Clin*, 14 :291-308.- 7. DUMAS, M. (1998): *Comunicación personal*. Martimica, diciembre.