

Variante familiar como forma de presentación inusual de la esclerosis múltiple

Familial variant as a rare presentation of multiple sclerosis

Bárbara Aymeé Hernández Hernández^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4837-7355>

Kiomi Menéndez Imamura² <https://orcid.org/0000-0001-5431-4257>

Yaquelín García Lujardo² <https://orcid.org/0000-0003-2907-820X>

Ariel González López³ <https://orcid.org/0000-0002-2699-7676>

Lillian Leyva Medrano¹ <https://orcid.org/0000-0002-6890-970X>

¹Centro de Neurociencias de Cuba. Departamento de Neurofisiología Clínica. La Habana, Cuba.

²Centro Internacional de Restauración Neurológica. La Habana, Cuba.

³Centro Internacional de Salud “La Pradera”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: aymeehh@yahoo.com

RESUMEN

Objetivo: Describir dos casos con una variante inusual de esclerosis múltiple, desde el punto de vista clínico, imagenológico y electrofisiológico.

Casos clínicos: Se presentan dos pacientes de la misma familia que padecen una variante inusual de esclerosis múltiple. Se les realizaron imágenes de resonancia magnética (IMR) (3T), mediante las secuencias ponderadas en T1, T2 y FLAIR; estudio neurofisiológico, que incluyó potenciales evocados visuales, auditivos y somato-sensoriales; así como electroencefalograma convencional y cuantitativo. Además, se recogieron los datos de los demás miembros de la familia. Las integrantes de la familia afectadas con la esclerosis múltiple presentaron alteraciones similares en los estudios realizados: alteraciones imagenológicas típicas de esclerosis múltiple, prolongación de la P100 en el potencial evocado visual, actividad lenta y paroxística en el electroencefalograma, y presencia de bandas oligoclonales en el estudio del líquido cefalorraquídeo. Se comprobó una

afectación moderada de la enfermedad, que se puede distinguir de las formas esporádicas.

Conclusiones: Los casos con esclerosis múltiple familiar presentan características clínicas, imagenológicas y electrofisiológicas similares, que pudieran diferenciarse de los casos con esclerosis múltiple esporádica.

Palabras clave: esclerosis múltiple; esclerosis múltiple familiar; electroencefalograma; imágenes de resonancia magnética; potenciales evocados.

ABSTRACT

Objective: To report two cases with an unusual variant of multiple sclerosis, from a clinical, imaging and electrophysiological point of view.

Clinical case reports: Two patients from the same family are reported with an unusual variant of multiple sclerosis. Magnetic resonance imaging (IMR) (3T) was performed on them using T1, T2 and FLAIR weighted sequences; neurophysiological study, which included visual, auditory and somatosensory evoked potentials; as well as conventional and quantitative electroencephalogram. In addition, the data of other members of the family were collected. The members of the family affected with multiple sclerosis exhibited similar alterations in the studies, such as typical imaging alterations of multiple sclerosis, prolongation of P100 in the visual evoked potential, slow and paroxysmal activity in the electroencephalogram, and presence of oligoclonal bands in the study of cerebrospinal fluid. Moderate involvement of the disease was found, which can be distinguished from sporadic forms.

Conclusions: Cases with family multiple sclerosis have similar clinical, imaging and electrophysiological characteristics, which could be differentiated from cases with sporadic multiple sclerosis.

Keywords: multiple sclerosis; familial multiple sclerosis; electroencephalogram; magnetic resonance imaging; evoked potentials.

Recibido: 23/07/2020

Aprobado: 18/12/2020

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una afección desmielinizante del sistema nervioso central (SNC), de patogenia autoinmune y etiología desconocida, que afecta a individuos genéticamente susceptibles. Es una de las causas más comunes de afección neurológica en el adulto de edad media y uno de los procesos neurológicos más incapacitante en el adulto joven.⁽¹⁾

La etiología hereditaria es controversial. Se plantea que en hermanos del mismo padre y de la misma madre el riesgo de padecer EM es de 3,46 %. Por otra parte, existen datos que corroboran que alrededor de 15 % - 20 % de enfermos de EM tienen un familiar afectado, sin que se haya detectado hasta la fecha ningún patrón de herencia, ni mendeliano, ni mitocondrial. Existe similitud en el curso de la EM entre las formas familiares y la esporádica.^(2,3,4)

La descripción de casos familiares data del siglo XVII, cuando Eichorst mostró la existencia de varios miembros con EM en el seno de una familia en 1886. Charcot, en 1892, defendió la agregación familiar de la EM; hoy día es un tema de discusión.^(2,3,4)

La frecuencia de la EM familiar (EMF) varía según el origen geográfico de la población estudiada. En Canadá es de un 22,9 %, en Inglaterra de un 19 %, en el norte de Europa de 15 % y en Francia de 9,8 %. En Cuba se desconoce la prevalencia de las formas familiares.^(2,3,4)

Se han detectado varios genes candidatos a la codificación de esta susceptibilidad para padecer EM, entre ellos, el complejo mayor de histocompatibilidad, el del receptor de células T, el de las regiones variables y constantes de las inmunoglobulinas y varios de los factores del sistema de complemento. Sin embargo, el único vínculo no ambiguo es con los genes del sistema de histocompatibilidad o complejo de antígenos leucocíticos humanos (HLA, por sus siglas en inglés), entre ellos, A2, B7, B12, DR2, DR4 y DQW1. De todos estos alelos, el más frecuente encontrado en las formas familiares de EM es el DR2. El HLA DR2 está presente en 73 % de las EM familiares, frente a 51 % de las no familiares, y en contraste con un 25 % de la población general.^(5,6,7,8)

Antecedentes en Cuba

Según *Cabrera*, el primer caso de EM en Cuba fue descrito por Estrada y otros en 1965.⁽⁹⁾

La primera serie de casos en este país fue descrita por Cabrera y Manero en 1975. Se trata de un estudio realizado en la provincia de Cienfuegos (1980-1985), donde se describió una prevalencia de 10 casos/cada 100 000 habitantes. En un estudio posterior realizado en la misma ciudad (1997) se comprobó una prevalencia de 4,36 casos/cada 100 000 habitantes.⁽⁹⁾ En este estudio, además, se describe una baja prevalencia de la enfermedad en los pacientes de raza negra (5,2 %) y se reportó que en 15,5 % de los casos evaluados existía historia familiar de esclerosis múltiple.⁽⁹⁾

En 2009, *Cabrera* y otros reportaron en Cuba dos hermanas de nacionalidad venezolana, que se atendieron en el Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN). Eran de raza caucásica, una con diagnóstico de neuromielitis óptica y la otra con diagnóstico de EM. En ellas fue positivo el estudio del sistema principal de histocompatibilidad HLA.⁽¹⁰⁾

El objetivo de este estudio fue describir dos casos con una variante inusual de esclerosis múltiple, desde el punto de vista clínico, imagenológico y electrofisiológico. En nuestro país solo se recoge una descripción en la literatura y no se corresponde con pacientes cubanas.

Caso clínico

Se recopilaron los datos de dos hermanas con diagnóstico definido de EM, con antecedentes familiares de la enfermedad y de esclerodermia (otra enfermedad autoinmune).

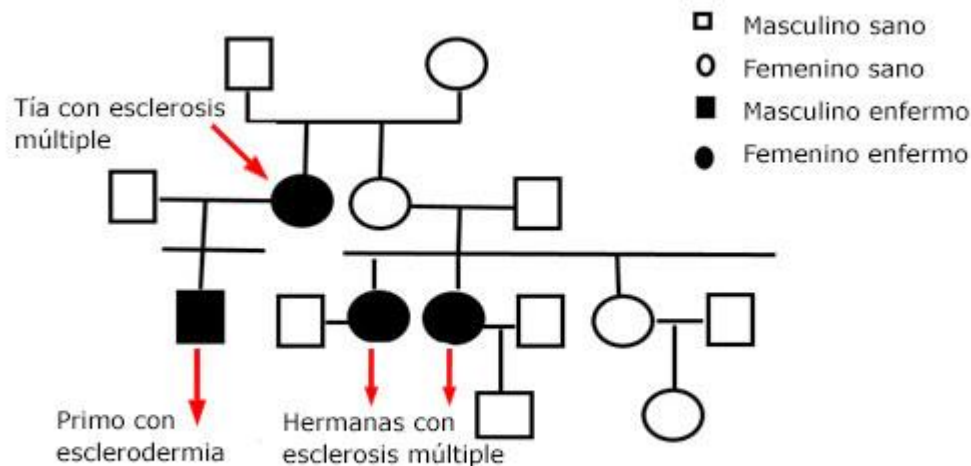


Fig. 1 - Árbol genealógico de la familia. Dos hermanas con esclerosis múltiple; tía materna fallecida con diagnóstico de esclerosis múltiple; primo materno fallecido con diagnóstico de esclerodermia.

Antecedentes patológicos familiares

Tía materna: Padecía de EM; falleció con una edad avanzada y en otra provincia del país, por lo que no se pudo precisar la causa del deceso.

Primo materno: Hijo de la tía con EM. Padecía de esclerodermia. Falleció joven, sin poder precisar la edad, por complicaciones respiratorias de la enfermedad.

Exámenes especiales

A las pacientes se les realizaron estudios neurofisiológicos: potenciales evocados visuales (PEV), potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC), potenciales evocados somato-sensoriales (PESS), electroencefalograma convencional (EEGc) de 19 canales y electroencefalograma cuantitativo (EEGq); para ello se utilizaron los parámetros convencionales de registro. Los potenciales evocados fueron realizados con el equipo Neuronica 5, software Neuronic EP; y el EEG, con el equipo Medicid 5, software Neuronic EEG.

Además, se realizó la imagen de resonancia magnética de cráneo, de alto campo (3T), con el equipo Allegra de Siemens. Se utilizaron secuencias ponderadas en T1, T2 y FLAIR; también se analizaron los resultados obtenidos en el estudio del líquido cefalorraquídeo.

Se contó con la aprobación del Comité de Ética de la institución del autor principal, así como con el consentimiento informado de las pacientes.

Paciente 1

Paciente femenina, de raza negra, de 58 años de edad, con diagnóstico de esclerosis múltiple desde hace 15 años.

APP: Hipertensión arterial, diabetes *mellitus* tipo II.

Evolución de la enfermedad: Comenzó con episodio agudo de visión borrosa (diplopía); se comprobó neuritis óptica (disminución de la agudeza visual, escotoma central derecho), además presentó dificultad para la coordinación de la marcha y disminución de la estabilidad.

Ha presentado tres brotes de la enfermedad, caracterizados por neuritis óptica unilateral, del lado derecho en dos ocasiones y del lado izquierdo en una, crisis de vértigo e inestabilidad en la marcha.

En estos momentos presenta trastornos de memoria, tendencia a la depresión.

Examen físico neurológico actual: Sin alteraciones.

Examen neurooftalmológico actual: Papila normal, no escotomas.

Estudios neurofisiológicos:

-Potencial evocado visual (PEV): P100 derecha: 125 ms; P100 izquierda: 122 ms
Prolongación moderada de la latencia de la onda P100 de forma bilateral, lo cual indica trastorno moderado de la conducción en la vía visual, sin poder establecer su tomografía exacta, probablemente a nivel de su segmento anterior.

-Potencial evocado auditivo de tallo cerebral (PEATC): Normal.

-Potencial evocado somato-sensorial (PESS): Normal.

-IRM: Presencia de imágenes hiperintensas en T2 y FLAIR abundantes, localizadas en el cuerpo calloso, a nivel yuxtacortical y periventriculares, que en ocasiones confluyen; dedos de Dawson; atrofia cortical de intensidad moderada a marcada; imágenes hipointensas en T1, redondeadas en regiones parieto-temporales bilaterales (agujeros negros).

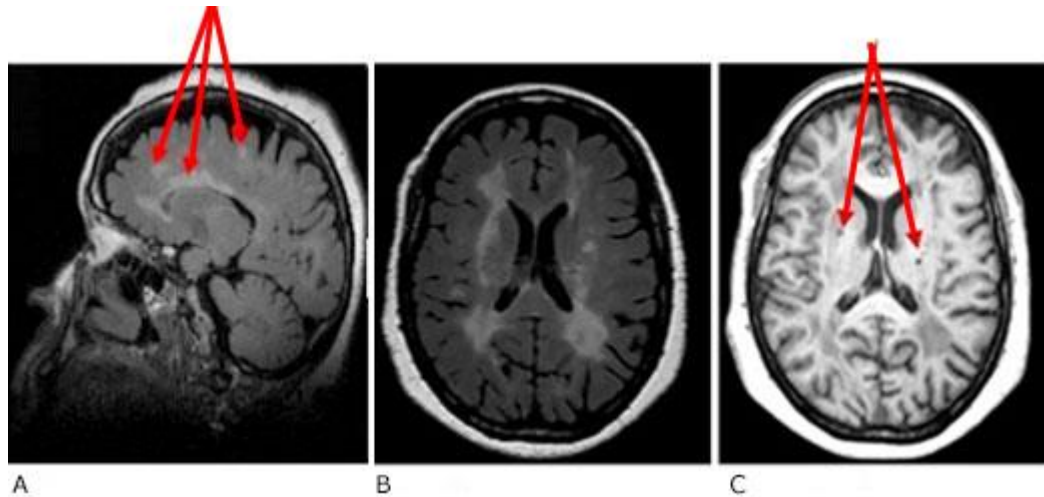


Fig. 2 - Imagen de resonancia magnética de cráneo. A) FLAIR sagital. Nótese atrofia cortical de moderada a marcada, imágenes hiperintensas abundantes en cuerpo caloso y yuxtacorticales. B) FLAIR axial. Se observan imágenes hiperintensas periventriculares que, en ocasiones, confluyen; dedos de Dawson. C) T1 axial. Imágenes hipointensas, redondeadas en regiones parieto-temporales bilaterales (agujeros negros).

-Estudio del LCR: Presencia de bandas oligoclonales.

-Electroencefalograma convencional: Actividad paroxística en regiones frontal inferior y centro-temporales izquierdas; actividad lenta (*theta*) polimorfa, intermitente en las mismas regiones.

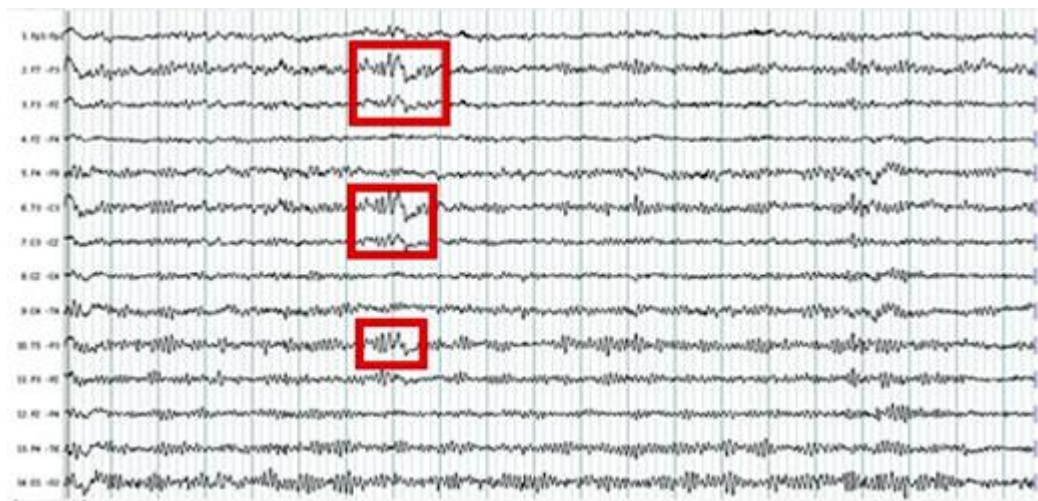


Fig. 3 - Electroencefalograma convencional, montaje transversal. Nótese actividad paroxística en regiones frontal inferior y centro-temporales izquierdas (ondas lentas angulares y ondas lentas paroxísticas).

-Electroencefalograma cuantitativo: Aumento del poder absoluto de las bandas lentas (*theta* y *delta*) en las regiones frontal inferior y centro-temporales derechas; incremento de la frecuencia media de las bandas lentas (*theta* y *delta*) en regiones anteriores y medias bilaterales a predominio derecho.

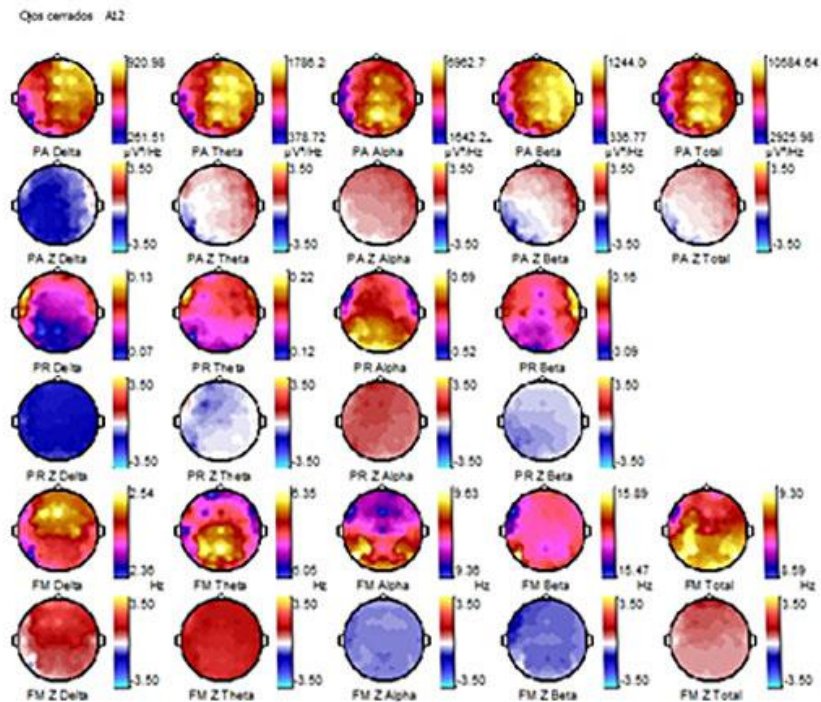


Fig. 4 - Electroencefalograma cuantitativo.

Tratamiento y evolución

Para la hipertensión arterial recibió tratamiento con enalapril (tableta de 20 mg), 1 tableta cada 12 horas.

Para la diabetes *mellitus* se le indicó metformina (tableta de 500 mg), 1 tableta en almuerzo y otra en comida; y para la esclerosis múltiple, Rebif (Interferón B-A) (solución para inyección subcutánea 44 µg / 0,5 mL) 3 veces por semana.

La paciente presenta actualmente trastorno ligero de memoria.

Paciente 2

Paciente femenina, de raza negra, de 55 años de edad, con diagnóstico de esclerosis múltiple desde hace 10 años.

APP: Hipertensión arterial.

Ha tenido dos brotes de neuritis óptica izquierda al inicio de la enfermedad, caracterizados por pérdida aguda de la visión de ese ojo (escotoma central y papila normal al examen neurooftalmológico).

En estos momentos está asintomática.

Examen físico neurológico actual: Sin alteraciones.

Examen neurooftalmológico: Papila normal, no escotomas.

Estudios neurofisiológicos

Potencial evocado visual: P100 derecha: 113.24 ms; P100 izquierda: 122.28 ms

Prolongación moderada de la latencia de la onda P100 izquierda, lo cual indica trastorno de la conducción de intensidad moderada a nivel del nervio óptico izquierdo.

Potencial evocado auditivo de tallo cerebral: Prolongación de la latencia de la onda III, así como del intervalo I-III derecho, lo que indica trastorno de la conducción en la vía auditiva central, entre la porción proximal del nervio y el puente del lado derecho.

Potencial evocado somato-sensorial: Normal.

IRM: Presencia de imágenes hiperintensas en T2 y FLAIR abundantes, localizadas en el cuerpo caloso, a nivel yuxtacortical y periventriculares que, en ocasiones, confluyen; dedos de Dawson; imágenes hipointensas en T1, redondeadas en región parieto-temporal izquierda (agujeros negros).

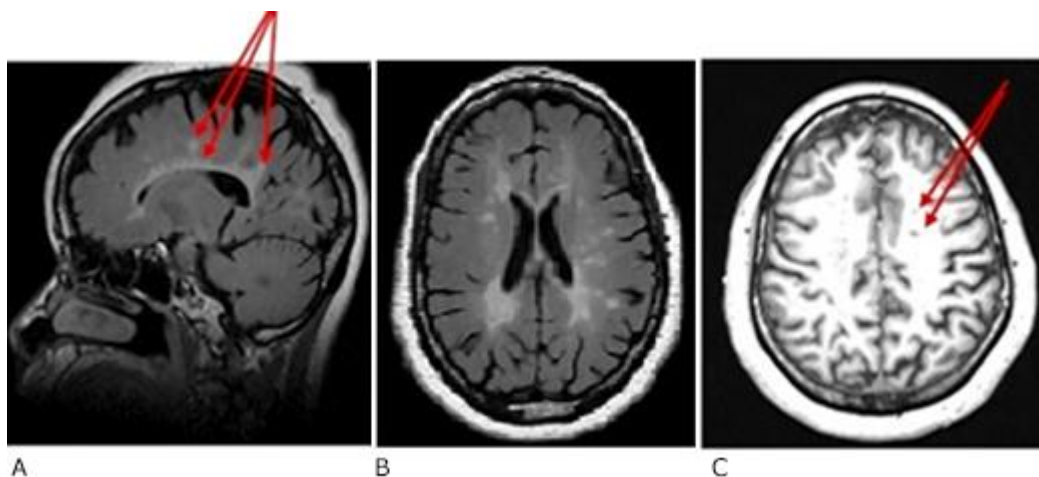


Fig. 5 - Imagen de resonancia magnética de cráneo. A) FLAIR sagital. Imágenes hiperintensas abundantes en cuerpo caloso y yuxtacorticales. B) FLAIR axial. Imágenes hiperintensas periventriculares que, en ocasiones, confluyen; dedos de Dawson. C) T1 axial. Imágenes hipointensas, redondeadas en regiones parieto-temporales izquierdas (agujeros negros).

Estudio del LCR: Presencia de bandas oligoclonales.

Electroencefalograma convencional: Actividad paroxística en regiones fronto-centrales bilaterales a predominio izquierdo.

Electroencefalograma cuantitativo: Aumento del poder absoluto y de la frecuencia media de las bandas lentas (*theta* y *delta*) en regiones fronto-centrales bilaterales.

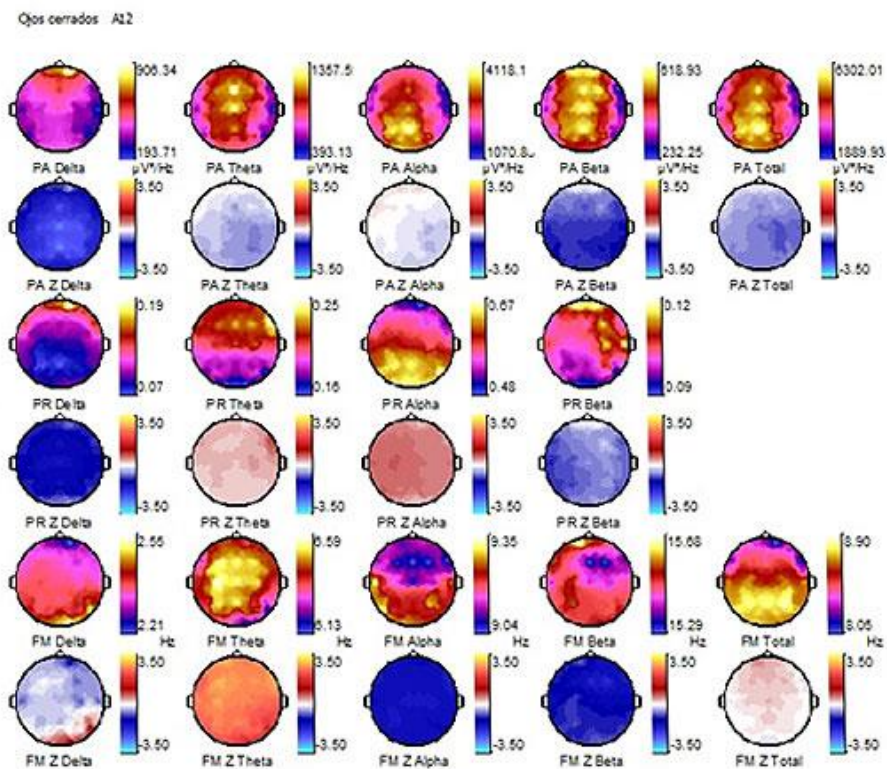


Fig. 6 - Electroencefalograma cuantitativo. Medidas de banda ancha.

Tratamiento y evolución

Para la hipertensión arterial recibió tratamiento con captopril (tableta de 25mg), 1 tableta cada 12 horas.

Para la esclerosis múltiple no se le indicó tratamiento, abandonó su seguimiento. Se ha tratado los dos brotes presentados con metilprednisolona endovenosa durante cinco días.

Actualmente, presenta disminución discreta de la visión.

Discusión

La existencia de casos familiares de EM data del siglo XVII, cuando Eichorst describió la existencia de varios miembros con EM en el seno de una familia en 1886, al igual que Charcot, en 1892.⁽¹¹⁾

La aceptación de esta forma se mantiene controversial en nuestros días, por su baja frecuencia de presentación. De ahí que existan pocas referencias en la literatura y la mayoría se corresponde con la presentación de casos aislados o con la descripción de pequeñas series de casos.

En Cuba no existen reportes literarios de descripción de esta forma clínica en pacientes cubanas. Solo hay un reporte realizado por *Cabrera* y otros en 2009, en el que se describen a dos hermanas venezolanas, una con diagnóstico de neuromielitis óptica y la otra con esclerosis múltiple.⁽¹⁰⁾

En nuestro trabajo se presentaron dos pacientes con lazos parentales (hermanas) que padecían de EM; además, existían antecedentes familiares: tía materna con EM y un primo con esclerosis sistémica o esclerodermia, ambos fallecidos.

La esclerosis múltiple puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes. Se plantea que un paciente con EM tiene 20 % - 23 % de probabilidad de tener, al menos, un familiar con otra afección autoinmune diferente a la EM.^(11,12) Entre estas enfermedades autoinmunes se encuentran el lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoide, la tiroiditis de Hashimoto, el síndrome de Sjögren, la espondilitis anquilosante y la esclerosis sistémica o esclerodermia.⁽¹³⁾

La esclerodermia es una enfermedad de etiología genética y fisiopatología autoinmune, que se caracteriza por engrosamiento y adherencia de los tegumentos a los planos más profundos, que dificulta su plegamiento. Inicialmente, estos signos pueden ser poco notables. Los órganos internos también sufren esos cambios, especialmente, los del tracto gastrointestinal, corazón, pulmón y riñón. Tiene una baja prevalencia y se ha observado asociación con HLA DR1, DR5 y DR7.⁽¹¹⁾

Existen muy pocos reportes en la literatura de asociación de EM y esclerodermia, tanto en un mismo paciente como en familiares. *Trostle* y otros en 1986 describieron dos pacientes femeninas con diagnóstico de EM, las cuales desarrollaron esclerodermia tiempo después de este diagnóstico. También se reportó otro caso de una paciente femenina con EM, cuya madre tenía diagnóstico

de esclerodermia; ambas tenían resultados idénticos en el estudio del sistema HLA.⁽¹³⁾

Por su parte *Jawad* y otros, en 1997; *Spadaro* y otros, en 1999; *Chroni* y otros, en 2002; *Pelidou* y otros, en 2007; así como *Hügler* y otros, en 2007, describieron casos aislados de pacientes, todas mujeres con diagnóstico de EM, que posteriormente desarrollaron esclerodermia. Se plantea que ambas enfermedades comparten la misma anormalidad genética e inmunológica.^(14,15,16,17)

Uno de los últimos reportes ha sido el de *Almutairia* y otros en 2019, quienes describieron un caso de una mujer joven con diagnóstico de esclerodermia, quien posteriormente desarrolló esclerosis múltiple.⁽¹⁸⁾

Aunque es evidente que la asociación de EM y esclerodermia no es frecuente, sí es posible que pueda ocurrir, lo cual abre una interrogante en la posibilidad de que ambas afecciones compartan anormalidades genéticas y fisiopatológicas similares; los tejidos diana constituyen la parte variable.^(11,18)

La esclerosis múltiple comparte muchas de sus características clínicas y anatomopatológicas con otras enfermedades autoinmunes. Entre ellas se encuentran: es más frecuente en las mujeres, curso remitente-recurrente, respuesta a tratamientos inmunomoduladores; se observan infiltrados perivasculares de linfocitos T autorreactivos.⁽¹⁹⁾

Los pocos estudios de casos y controles realizados muestran que la prevalencia de otras afecciones autoinmunes en familiares de pacientes con EM es mayor que en la población general. Estos hallazgos sugieren que las distintas afecciones autoinmunes comparten factores de susceptibilidad genética que se manifestarían de diferente forma en función de la interacción con otros factores genéticos y ambientales.⁽¹⁹⁾

Varios autores han encontrado asociación de la EM con otras enfermedades autoinmunes en familiares de primer orden.^(13,19,20,21,22)

En el estudio realizado por *Aleman* y otros en 2005 hubo 75 pacientes con EM (29,9 %), con algún familiar de primer y/o segundo grado que padecía una enfermedad autoinmune.⁽¹⁹⁾

Por su parte, *Jácome* y otros, en 2018, reportaron la coexistencia de EM y LES como una rara coincidencia, pero que puede ocurrir; hasta aquel momento se habían reportado solo 17 casos a nivel mundial.⁽²³⁾ Estos autores describieron las

similitudes fisiopatológicas de ambas afecciones: la EM es causada por la infiltración de células del sistema inmune a través de la barrera hematoencefálica, lo cual promueve inflamación, desmielinización, gliosis y degeneración axonal de la sustancia blanca del SNC. El LES es mediado por células B; se producen autoanticuerpos contra antígenos nucleares, que llevan a una inflamación sistémica crónica y daño tisular de varios órganos. Presentaron un caso con diagnóstico de EM, que a los cuatro años después del diagnóstico comenzó con síntomas y signos de LES, el cual fue corroborado posteriormente.⁽²³⁾ *Marrieae* y otros, en 2017, evaluaron 4911 pacientes con diagnóstico de EM.⁽²⁴⁾ Reportaron una incidencia y prevalencia mayor de psoriasis en pacientes con EM, que en la población general. La incidencia reportada de la psoriasis fue de 368,9 por cada 100 000 personas con EM por año, mientras que en la población sin EM fue de 174,2 por cada 100 000 personas por año. La prevalencia reportada de la psoriasis fue de 3272,3 por 100 000 en las personas con EM, mientras que en la población sin EM fue de 1268,6 por cada 100 000.⁽²⁴⁾

Resulta muy necesario realizar el diagnóstico diferencial de la EM con otras afecciones que pudieran simularla, entre ellas, se encuentran:

- Migraña
- Fibromialgia
- Enfermedades del tejido conectivo
- LES con manifestaciones neuropsiquiátricas
- Afecciones que cursan con lesiones inespecíficas de la sustancia blanca
- Afecciones psiquiátricas
- Afecciones del espectro de la neuromielitis óptica
- Vasculitis del sistema nervioso central
- Encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM, por sus siglas en inglés).
- Enfermedades metabólicas de origen genético como: enfermedad de Alexander, adrenoleucodistrofia, leucodistrofia metacromática
- Enfermedades infecciosas (la más común es la toxoplasmosis)

- Neurosarcoidosis
- Leukoencephalopathy multifocal
- Neuroborreliosis
- Enfermedades linfoproliferativas
- Síndrome antifosfolipido
- Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL, por sus siglas en inglés)
- Síndrome de Sjogren.^(21,23,25)

Puede resultar difícil diferenciar la EM del LES con manifestaciones neurológicas. En la EM las lesiones observadas en la RMI son de forma ovoidea, de la sustancia blanca; las más frecuentes son las lesiones corticales, las medulares afectan a segmentos cortos. Los títulos de anticuerpos antinucleares son negativos o bajos, mientras que los títulos de anticardiolipina son usualmente negativos. Las bandas oligoclonales en el LCR están presentes hasta en un 98 %. Los estudios renales son normales y se afecta usualmente el nervio óptico. En los estudios anatomopatológicos se observan lesiones desmielinizantes y no existen manifestaciones extraneurológicas.^(21,23)

Por su parte, en el LES las lesiones observadas en la RMI de cráneo son de tipo vascular, de aspecto puntiforme; afectan tanto a la sustancia blanca como a la gris de áreas corticales y subcorticales; así como a los ganglios basales. A nivel de la médula espinal, las lesiones son longitudinales, comprometen varios segmentos, con preferencia de la porción central. Los títulos de anticuerpos antinucleares son altos y los títulos de anticardiolipina son usualmente positivos. Las bandas oligoclonales en el LCR están presentes hasta en un 15 % - 50 % de los casos. Los estudios renales pueden ser anormales. Por lo general, no se afecta el nervio óptico. A su vez, en los estudios anatómo-patológicos se observan lesiones de isquemia, vasculopatía y necrosis desmielinizante, además existen manifestaciones extraneurológicas.^(21,23)

Las dos pacientes presentadas en nuestra investigación tuvieron diagnóstico definido de EM, según los criterios de McDonald de 2017.⁽²⁶⁾ Igualmente fueron

femeninas, de raza negra. En relación con esta raza se describe un menor porcentaje de la población afectada con esclerosis múltiple.⁽¹⁾

En ellas hubo similitudes en el curso de la enfermedad, la edad de inicio, los hallazgos del LCR, la afección de las imágenes de resonancia. En relación con este último aspecto, la distribución y características de las lesiones fueron típicas de EM en las dos pacientes. Se observaron lesiones abundantes, confluyentes, periventriculares y yuxtacorticales, con la existencia de agujeros negros en la secuencia de T1, que indicó daño axonal crónico, lo cual ha sido también reportado en otras investigaciones.^(26,27,28)

Existen estudios que plantean que estas imágenes pueden observarse también en familiares asintomáticos de los pacientes con esclerosis múltiple.^(27,28)

Los escasos artículos encontrados en la literatura en relación con la EMF describen que, al igual que la EM, esta es más frecuente en las personas de color de la piel blanco que negro. Sin embargo, en un estudio realizado por *Cabrera* y otros en 2000 se describió que 70 % de los pacientes diagnosticados con EM en la región oriental de Cuba eran mestizos o negros.⁽⁹⁾ Se atribuyó la prevalencia de este color de piel a la zona del país.

En relación con el sexo, hay autores que plantean que la proporción hombre/mujer en la EMF es menor que en el resto de la población.⁽²⁾ Sin embargo, otros han reportado que es más frecuente en hombre.⁽³⁾

Se plantea que es común que la EMF aparezca en hermanos y primos de una misma familia y es menos frecuente la transmisión vertical.^(2,3)

La edad media de comienzo reportada es de 27 ± 7 años; no existen diferencias con la EM.⁽²⁾ Nuestras pacientes comenzaron con síntomas a una edad más tardía; en la cuarta década de la vida, aunque no se aleja de las edades comúnmente reportadas en la esclerosis múltiple.

En algunos estudios realizados se plantea que la forma clínica más común de la EMF es la remitente-recidivante, seguida de la secundariamente progresiva.⁽²⁾ Nuestras pacientes presentaron la forma remitente-recidivante y esta, a su vez, es la forma más común de presentación de la esclerosis múltiple.⁽²⁾

El síntoma más frecuente reportado como de inicio de la EMF es la neuritis óptica.⁽²⁾ Este fue el síntoma de inicio de la enfermedad en nuestros casos,

también es una forma común de aparición de la EM; aunque en esta pueden aparecer otros síntomas.⁽²⁾

La mayor parte de los autores concuerdan en el hecho de que en la RMI correspondiente a familiares sanos de pacientes con EM se observan imágenes hiperintensas subclínicas.^(2,27,28) Sería muy interesante poder estudiar a los familiares de primer orden de los pacientes con EM, para buscar este tipo de imágenes y poder seguirlas en el tiempo.

El electroencefalograma (EEG) es un estudio que no se indica de rutina en los pacientes con EM; sin embargo, puede mostrar diferentes alteraciones en estos pacientes. En nuestra investigación las dos pacientes presentaron hallazgos similares: enlentecimiento focal de la actividad electroencefalográfica, que indican una disfunción cerebral e irritación cortical localizada que coincide con áreas de placas desmielinizantes en las imágenes de resonancia.

En relación con lo anterior se plantea que la incidencia de anormalidad del EEG en la EM es de 20 % - 50 %. Estas anormalidades dependen de la localización de las placas desmielinizantes y del estado de la enfermedad. Se plantea que pueden existir enlentecimientos de la actividad del EEG, de tipo focal o difuso, que se observan en los periodos de exacerbación y se resuelven durante la remisión. Esta actividad muestra correlación con el área cerebral afectada, la cual se puede visualizar a través de las imágenes de resonancia. La mayoría de los autores coinciden en que es rara la presencia de actividad epileptiforme y de crisis epilépticas.^(29,30,31,32)

Con relación al análisis cuantitativo y automatizado de EEG en ambas pacientes se observó incremento del poder absoluto de las bandas de frecuencias lentas, fundamentalmente de la banda *theta* en regiones fronto-centrales bilaterales. Según un estudio realizado por *Leocani* y otros en 2000, se demostró que los pacientes con EM presentan un aumento significativo del poder absoluto de la banda *theta* en regiones fronto-centrales bilaterales en comparación con los individuos sanos, lo cual tiene una correlación positiva con el número de imágenes desmielinizantes subcorticales observadas en las IRM. En este estudio también se plantea asociación del incremento del poder absoluto en la banda *delta* en regiones anteriores y medias en pacientes con EM y alteración de la memoria, lo cual también se observó en nuestro caso 1.⁽³³⁾

Hallazgos similares fueron reportados en estudios realizados en la década del ochenta, cuando se planteó que estas alteraciones son mayormente observadas en pacientes con evolución por brotes.^(34,35,36)

Otros estudios han demostrado el incremento del poder absoluto de las bandas de frecuencia *beta* y *gamma* en regiones frontales y occipitales en los pacientes con EM en comparación con individuos sanos, mientras están ejecutando una tarea cognitiva. Esto se ha atribuido al proceso de reorganización cortical a la redistribución de los canales iónicos que ocurre como un proceso adaptativo del tejido cerebral a la aparición de diferentes lesiones.^(37,38,39)

Los estudios de conectividad funcional basados en el EEG han revelado que la región sensorial izquierda (del hemisferio dominante), situada en el giro poscentral, sufre una disminución de la organización de sus redes en los pacientes con EM, lo cual se correlaciona con el grado de fatiga en estos pacientes.⁽⁴⁰⁾

La gran mayoría de los autores concuerdan en que en los casos de EM hereditaria se presenta un mayor número de lesiones en el cerebro y en la médula espinal, que en los casos esporádicos; su evolución es más tórpida y la respuesta al tratamiento menos espectacular. La hipótesis que se plantea es que la carga genética juega un rol determinante en estas características clínicas, así como en la evolución.^(2,32)

Para hacer comparaciones concluyentes entre los pacientes con EM y EMf es necesario evaluar un número mayor de casos de EMf y hasta el momento existen muy pocos casos descritos en la literatura. En un futuro no muy lejano en que se disponga de grandes bases de datos internacionales de acceso libre esta comparación podrá ser realizada y se conocerá mejor sobre esta forma infrecuente de presentación de la esclerosis múltiple.

Limitaciones del estudio

Nuestra mayor limitación es la descripción de una sola familia, así como la no realización de estudios genéticos, los cuales hubiesen ayudado a una mejor descripción de la enfermedad. Tampoco se realizó la comparación con grupo de pacientes con EM esporádica.

Conclusiones

Las pacientes con EM familiar descritas presentan características clínicas, imagenológicas y electrofisiológicas similares. La EM familiar pudiera asociarse a otras afecciones de etiología autoinmune en la misma familia.

Referencias bibliográficas

1. Landete L, Casanova B, Burguera JA. Esclerosis múltiple familiar: estudio de seis familias. *Rev Neurol*. 1998;2(155):43-47.
2. Fernández Pérez MJ, Barakat O, García Moreno JM, Lucas M, Navarro G, Gata JM, et al. Características clínicas de la esclerosis múltiple familiar en España. *Rev Neurol*. 1999;29(8):693-6.
3. Rima R. A Rare Case of Familial Multiple Sclerosis. *J Neurol Disord*. 2015 [citado: 14/11/2019]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4172/2329-6895.S1-006>
4. Moosazadeh M, Esmaeili R, Mehdi Nasehi M, Abedi G, Afshari G, Farshidi F, et al. Prevalence of familial multiple sclerosis in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Iran J Neurol*. 2017;16(2):90-5.
5. Hader JW, Yee IM. The Prevalence of Familial Multiple Sclerosis in Saskatoon, Saskatchewan. *Mult Scler Int*. 2014;2014:545080. Doi: 10.1155/2014/545080
6. Maver A, Lavtar P, Ristić S, Stopinšek S, Simčič S, Hočevár K, et al. Identification of rare genetic variation of NLRP1 gene in familial multiple sclerosis. *Scientific Reports*. 2017;7:3715.
7. Mescheriakova JY, Verkerk AJMH, Amin N, Uitterlinden AG, Van Duijn CM, Hintzen RQ. Linkage analysis and whole exome sequencing identify a novel candidate gene in a Dutch multiple sclerosis family. *Multiple Sclerosis Journal*. 2019;25(7):909-17.
8. Wang Z, Sadovnick AD, Traboulsee AL, Zhang S, Song W, Vilariño Güell. Nuclear Receptor NR1H3 in Familial Multiple Sclerosis. *Neuron*. 2016;90:948-54.
9. Cabrera Gómez JA, Santana Capote E, Echazábal Santana N, Díaz de la Fe A, Casanova M, Gómez L, et al. Estado actual de la esclerosis múltiple en Cuba. *Rev Neurol*. 2000;31(5):482-93.

10. Cabrera Gómez JA, Ramón Pérez L, Saiz A, Llerena Fernández P, Fernández Fernández L, Ercilla GD, et al. Neuromyelitis optica and multiple sclerosis in sisters. *Multiple Sclerosis*. 2009;15:269-71.
11. Hassan ML. Consenso sobre Esclerodermia. Sociedad Argentina de Dermatología. 2015 [citado: 14/11/2019]. Disponible en: <https://www.google.com/cu/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwi9zNTt0tDuAhWpxVkkHSR7B-YQFjACegQIARAC&url=https%3A%2F%2Fdermatolarg.org.ar%2Findex.php%2Fdermatolarg%2Farticle%2Fdownload%2F258%2F113&usg=AOvVaw1vdyUx3YYmpTpWT6XMtC9K>
12. Pytel V, Matías-Guiu JA, Torre-Fuentes L, Montero P, Gómez-Graña A, García-Ramos R, et al. Familial multiple sclerosis and association with other autoimmune diseases. *Brain Behav*. 2018;8:e00899.
13. Trostle DC, Helfrich D, Medsger TA, jr. Systemic Sclerosis (Scleroderma) and Multiple Sclerosis. *Arthritis and Rheumatism*. 1986;29(1):124-7.
14. Jawad SH, Askari A, Ward B. Case History of a Patient with Multiple Sclerosis and Scleroderma. *British Journal of Rheumatology*. 1997;36:502.
15. Spadaro A, Sensi F, Barrela M, Francia A. Systemic sclerosis and multiple sclerosis. *J Neurol*. 1999;246(6):497-99.
16. Chroni E, Paschalis C, Stergiou T, Vlahanastasi C, Andonopoulos AP. Multiple sclerosis in the course of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(2):188-90.
17. Hügler T, Gratzl S, Daikeler T, Frey D, Tyndall A, Walker UA. Sclerosing skin disorders in association with multiple sclerosis. Coincidence, underlying autoimmune pathology or interferon induced? *Ann Rheum Dis*. 2009;68:47-50. Doi: 10.1136/ard.2007.083246.
18. Almutairia A, Al-Jumahb M. Multiple sclerosis associated with systemic sclerosis (Scleroderma): Case report. *Journal of the Neurological Sciences*. 2019;405(Suplemento):11-12. Doi: 10.1016/j.jns.2019.10.780.
19. Alemany Rodríguez MJ, Aladro Y, Amela Peris R, Pérez Viéitez MC, Reyes Yáñez MP, Déniz Naranjo MC, et al. Enfermedades autoinmunes y esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2005;40(10):594-7.

20. Broadley SA, Deans J, Sawcer SJ, Clayton D, Compston DAS. Autoimmune disease in first-degree relatives of patients with multiple sclerosis. A UK survey. *Brain*. 2000;123:1102-11.
21. Medina YF, Martínez JB, Fernández AR, Quintana G, Restrepo JF, Rondón F, et al. Asociación de lupus eritematoso sistémico y esclerosis múltiple: esclerosis lupoide. Descripción de cuatro casos. *Rev.Colomb.Reumatol*. 2010;17(2):111-22.
22. Tseng ChCh, Chang ShJ, Tsai WCh, Ou TT, Wu ChCh, Sung WY, Hsieh MCh, Yen JH. Increased incidence of rheumatoid arthritis in multiple sclerosis. A nationwide cohort study. *Medicine*. 2016;95(26):e3999. Doi: 10.1097/MD.0000000000003999.
23. Jácome Sánchez EC, García Castillo MA, Paredes González V, Guillén López F, Correa Díaz EP. Coexistence of systemic lupus erythematosus and multiple sclerosis. A case report and literature Review. *Multiple Sclerosis Journal-Experimental, Translational and Clinical*. 2018;4(2):1-9.
24. Marriea RA, Patten SB, Tremlett H, Wolfson C, Leung S, Fisk JD. Increased incidence and prevalence of psoriasis in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2017;13:81-6. Doi: 10.1016/j.msard.2017.02.012.
25. Wildner P, Stasiołek M, Matysiak M. Multiple Sclerosis and Related Disorders. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020;37:101452. Doi: 10.1016/j.msard.2019.101452.
26. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17:162-73.
27. Barakat Shrem O, Fernández Pérez MJ, Benavente-Fernández A, García Moreno JM, Ruiz Peña JL, Fajardo Gálvez J, Izquierdo G. Estudio de pacientes asintomáticos de esclerosis múltiple familiar mediante resonancia magnética. *Rev Neurol*. 2003;37(9):811-4.
28. Tienari PJ, Salonen O, Wikstrom J, Valanne L, Palo J. Familial multiple sclerosis: MRI findings in clinically affected and unaffected siblings. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1992;55:883-6.
29. Westmoreland BF. The EEG in Cerebral Inflammatory Processes. In: Niedermeyer E, Lopes Da Silva F. *Electroencephalography. Basic Principles, Clinical Application and Related Fields Ebook*. Fifth Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 323-38.

30. Beach RL, Barkan H, DePeralta E. The EEG in Inflammatory CNS Condition. In Schomer DL, Lopes da Silva FH. Niedermeyer´s Electroencephalography. Basic Principles, Clinical Application and Related Fields Ebook. Sixth Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 331-50.
31. Galovic M, Schmitz B, Tettenborn B. The EEG in Inflammatory Disorders, Cerebrovascular Diseases, Trauma and Migraine. In: Schomer DL, Lopes da Silva FH. Niedermeyer´s Electroencephalography. Basic Principles, Clinical Application and Related Fields. Seventh Edition. New York: Oxford University Press; 2018. Doi: 10.1093/med/9780190228484.003.0015
32. Katsavos S, Artemiadis A. Familial multiple sclerosis in Greece: Distinct clinical and imaging characteristics in comparison with the sporadic disease. Clin Neurol Neurosurg. 2018;173:144-9.
33. Leocani L, Locatelli T, Martinelli V, Rovaris M, Falautano M, Filippi M, et al. Electroencephalographic coherence analysis in multiple sclerosis: correlation with clinical, neuropsychological, and MRI findings. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000;69:192-8.
34. Colon E, Hommes OR, de Weerd JP. Relation between EEG and disability scores in multiple sclerosis. Clin Neurol Neurosurg. 1981;83:163-8.
35. Facchetti D, Mai R, Colombo A, Capra R, Marciano N, Gasparotti R, et al. Limited clinical significance of traditional and quantitative EEG in multiple sclerosis. Acta Neurol Belg. 1994;94:245-50.
36. Feng YK. Clinico-electroencephalographic studies of multiple sclerosis. Clin Exp Neurol. 1981;17:47-57.
37. Vazquez Marrufo M, Gonzalez Rosa JJ, Vaquero E, Duque P, Borges M, Gomez C, et al. Quantitative electroencephalography reveals different physiological profiles between benign and relapsing-remitting multiple sclerosis patients. BMC Neurology. 2008;8:44.
38. Houdayer E, Comi G, Leocani L. The neurophysiologist perspective into MS plasticity. Front. Neurol. 2015;6:193.
39. Frost RB. QEEG Correlates of Cognitive Deficits in Multiple Sclerosis During Targeted Cognitive Tasks. [consultado en noviembre de 2019]. Disponible en: <https://scholarsarchive.byu.edu/etd/4047>

40. Vecchio F, Miraglia F, Porcaro C, Cottone C, Cancelli A, Rossini PM, et al. Electroencephalography-Derived Sensory and Motor Network Topology in Multiple Sclerosis Fatigue. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2017;31(1):56-64.

Conflicto de intereses

No existió conflicto de intereses entre los autores

Contribución de los autores

Bárbara Aymeé Hernández Hernández. Obtención de los datos, análisis e interpretación formal de los datos del estudio, investigación (realización de los experimentos o recopilación de datos/evidencias), redacción del documento, ejecución de revisión y correcciones al documento.

Kiomi Menéndez Imamura. Obtención de los datos, investigación (realización de los experimentos o recopilación de datos/evidencias).

Yaquelín García Lujardo. Obtención de los datos, investigación (realización de los experimentos o recopilación de datos/evidencias).

Ariel González López. Análisis e interpretación formal de los datos del estudio, investigación (realización de los experimentos o recopilación de datos/evidencias).

Lillian Leyva Medrano. Obtención de los datos.