

Estudio de pacientes asintomáticos de esclerosis múltiple familiar mediante resonancia magnética

O. Barakat-Shrem^a, M.J. Fernández-Pérez^b, A. Benavente-Fernández^{b,c}
J.M. García-Moreno^c, J.L. Ruiz-Peña^c, J. Fajardo-Gálvez^d, G. Izquierdo^c

THE USE OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE STUDY OF ASYMPTOMATIC FAMILIAL MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS

Summary. Introduction. *The multiple sclerosis (MS) is the neurological non traumatical disease, that produces permanent incapacity in the young people with more frequency. A consensus, almost total exists, on the implication of environmental and genetic factors in the pathogenesis of the disease. In a considerable percentage of patients, antecedent relatives of other cases of MS exist, who are separated by other healthy relatives sometimes.* Aims. *We try to study the familiar antecedents of the MS patients, to locate to the healthy members of the family including in the forced line of the possible genetic transmission of the disease and discarding subclinical affectation by the use of magnetic resonance imaging (RMI). Patients and methods. We reviewed the familiar antecedents of the patients with MS followed by the Unit of MS of the Service of Neurology of the Hospital Virgen Macarena of Seville. After the accomplishment of its genealogical trees, we identified the cases of familial MS. We locate and practice RMI to the healthy subjects of the family, who are in the genetic line of communication of the disease (forced carriers).* Results and conclusions. *We were able to identify 14 forced carriers of the gene in 12 of the families. In the RMI that were done, we found MS compatible injuries in 10 subjects. These findings confirm the existence of silent forms of the disease, that make difficult the knowledge of the genetic implication in the pathogenesis of the disease. [REV NEUROL 2003; 37: 811-4]*

Key words. *Familial multiple sclerosis. Healthy carrier. Magnetic resonance imaging.*

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) ocupa un lugar destacado en el campo de la neurología, debido a su frecuencia, a la diversidad de sus manifestaciones clínicas, a su tendencia a afectar a adultos jóvenes y a la implicación de múltiples disciplinas médicas, como la neurobiología, la inmunología, la virología y la genética, en la comprensión de su patogenia. La EM es la enfermedad desmielinizante más frecuente y representa, a excepción de los traumatismos, la causa más normal de alteración neurológica en los adultos de mediana edad en el mundo desarrollado. Es el proceso neurológico incapacitante más habitual en adultos jóvenes del mundo desarrollado [1].

En la actualidad, se acepta una hipótesis mixta, que acepta la existencia de una predisposición genética a la susceptibilidad de desarrollar EM, que se ve influenciada por la exposición o no a ciertos factores exógenos de riesgo, aún desconocidos. Estas hipótesis no se excluyen necesariamente.

La existencia de varios miembros con EM en el seno de una misma familia fue descrita a finales del siglo (1886) por Eichorst, quien mantenía que la EM es una enfermedad de transmisión hereditaria. Charcot, en 1892, defendió la agregación familiar de la EM. La prevalencia de la enfermedad en familiares biológicos que conviven con el paciente es mayor que la de la población general [2], y no así entre los familiares no biológicos que conviven con un afectado. Existen estudios [3,4] que cuantifican el riesgo empírico de desarrollar EM en los familiares de un pacien-

te afectado por la enfermedad, según el grado de parentesco y el sexo del enfermo.

La frecuencia de la EM familiar (EMF) varía según el origen geográfico de la población estudiada. En Canadá, la prevalencia de EMF es de un 22,9% [3], en Inglaterra de un 19% [5], en el norte de Europa del 15% [6] y en Francia del 9,8% [7,8]. Las frecuencias observadas más elevadas corresponden a pequeños grupos étnicos, un distrito rural del norte de Suecia, lo que verifica este factor genético [9]. En España desconocemos la prevalencia de las formas familiares de EM, aunque se han publicado casos de forma aislada y recientemente unas series pequeñas, que sugieren que la probabilidad de tener otros familiares afectados, en nuestro entorno, estaría alrededor de un 10% [10,11].

Se desconoce el posible modo de transmisión de la EMF. Los esquemas mendelianos se aplican pobremente a la herencia de la EM. La presencia de un gen autosómico único no explica la preponderancia femenina de la enfermedad (2/1). Una transmisión autosómica recesiva es incompatible con los pares padres-hijos y hermanos-hermanas en una frecuencia análoga. La transmisión de varones a mujeres parece descartar una herencia mitocondrial. La proporción similar de tíos paternos/maternos afectados habla en contra de una herencia dominante ligada a X, ya que se esperaría que la enfermedad sea el doble de frecuente en los tíos maternos en comparación con los paternos, en caso de que hubiera este tipo de herencia [12,13]. Por ello, se piensa que en la EM existe un factor genético de susceptibilidad compatible con una herencia poligénica.

Hay varios factores que han complicado el análisis epidemiológico molecular en la EM. Esta enfermedad tiene una gran heterogeneidad clínica, con múltiples síntomas neurológicos de debut, que pueden pasar desapercibidos; algunos individuos pueden padecer la enfermedad en forma subclínica, lo que confunde en este tipo de análisis. Existen varias enfermedades que mimetizan a la EM, como la paraparesia espástica familiar, la adreno-

Recibido: 10.01.03. Recibido en versión revisada: 02.09.03. Aceptado: 09.09.03.

^a Servicio de Medicina Intensiva. ^b Servicio de Medicina Interna. Hospital Infanta Elena. Huelva. ^c Servicio de Neurología. ^d Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Virgen Macarena. Sevilla, España.

Correspondencia: Dr. Osama Barakat Shrem. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Infanta Elena. Autovía Sevilla-Huelva, s/n. E-21080 Huelva. E-mail: o_barakates@yahoo.com

© 2003, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Tabla. Resultados de los 14 portadores de esclerosis múltiple.

N.º caso	Sexo (hombre/ mujer)	Edad (años)	N.º de lesiones y localización		
			Periventricular	Hemisferio	Fosa posterior
1	M	70	> 5	> 5	-
2	H	51	-	3-5	1
3	H	53	> 5	-	-
4	M	53	-	-	-
5	M	62	3-5	-	-
6	H	66	-	-	-
7	M	45	-	-	-
8	H	69	> 5	-	-
9	M	55	-	-	-
10	H	71	3-5	> 5	-
11	H	72	< 3	-	1
12	M	50	< 3	> 5	-
13	M	51	-	> 5	-
14	H	61	3-5	-	-

leucodistrofia y otras que lo hacen en la resonancia magnética (RM) como lesiones en la sustancia blanca; entre ellas, tenemos las vasculitis, como el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad hipertensiva arteriosclerótica, los infartos lacunares asimétricos y la demencia multiinfarto [14].

Lynch et al [15] obtuvieron RM craneales de 76 individuos de 13 familias con EMF. En las RM del 16% de los parientes mayores de 50 años se encontraron anomalías compatibles con lesión desmielinizante. En otro estudio, se han encontrado lesiones silentes en las RM de hijos y/o hermanos asintomáticos de pacientes con EM. Además, las lesiones encontradas en las RM, tanto de los afectados como de los que no lo son, se parecen [16]. Esto sugiere que el foco de desmielinización puede esperarse en la descendencia clínicamente normal de padres con EM, al reflejar posiblemente una predisposición genética al desarrollo de la EM.

La localización de varios miembros de una misma familia con EM debe influir positivamente en la investigación e intento de identificación de posibles portadores de la enfermedad, y, por tanto, enfermos potenciales. La probabilidad de encontrar a estos individuos, debe aumentar entre los que se ubican en la línea lógica de la cadena de la transmisión del posible gen o genes responsables de la enfermedad. Denominamos portador obligado (PO) a todo individuo sano al que, tras el análisis de su árbol genealógico, lo encontramos en la línea de enlace entre los enfermos de su familia. Este hecho lo hace obligatoriamente poseedor del carácter que se estudia.

Existen familias que, por la distribución de sus miembros, comportan mayor dificultad para la localización del probable portador del gen. La existencia de varios pacientes con enfermedades autoinmunes en el seno de una familia con varios miembros afectados de EM nos debe orientar, por la asociación existente entre las enfermedades inmunológicas y la propia EM, a que el

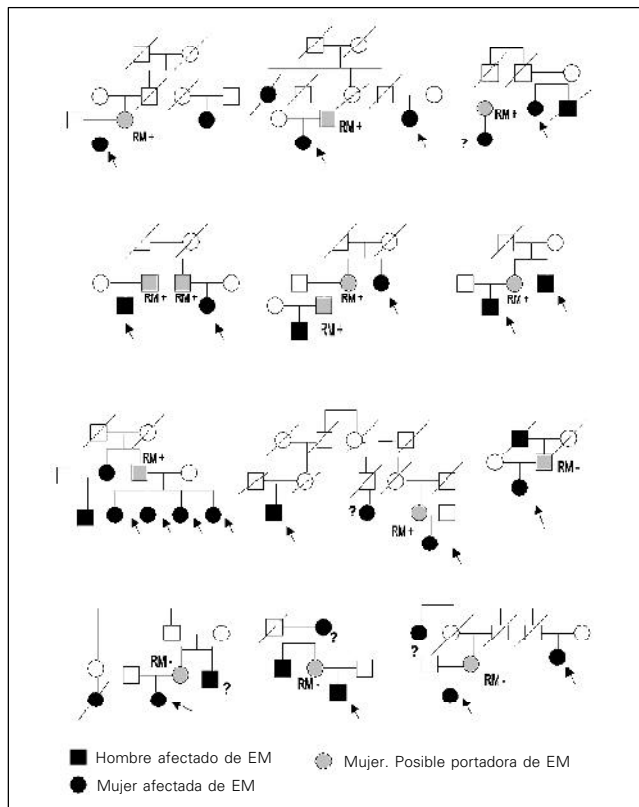


Figura 1. Árboles genealógicos resumidos de los 14 pacientes con esclerosis múltiple familiar.

gen implicado en la transmisión de la enfermedad provenga de la rama familiar rica en alteraciones autoinmunes.

En este estudio, intentamos identificar a los portadores del gen o genes de la transmisión de la enfermedad entre los distintos miembros de la misma familia, y demostrar su condición de enfermo de EM subclínico, mediante la realización de una RM.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se revisaron las historias clínicas de los 430 pacientes con diagnóstico de EM definida según los criterios de Poser et al en 1983, incluidos en la base de datos de la Unidad de Seguimiento de pacientes con EM del Hospital Universitario Virgen Macarena (HUV) de Sevilla. Se realizó una encuesta telefónica y otra, posteriormente, personalizada, para realizar un árbol genealógico a todos y cada uno de los pacientes, con el objeto de registrar los antecedentes patológicos de al menos cuatro generaciones en cada grupo familiar. Del total de los pacientes revisados, se han encontrado 44 casos de EMF (hombres y mujeres), de los cuales únicamente 36, englobados en 24 familias distintas, se prestaron a colaborar con nosotros (hombres y mujeres). Entre los 36 pacientes, los había con formas remitentes-recidivantes, formas secundarias progresivas y formas primarias progresivas.

Hemos definido como PO de la enfermedad, a aquel familiar que se encuentra en la línea de transmisión obligada del posible gen de la enfermedad. En las 24 familias estudiadas, con varios miembros afectados de EM en cada familia, se ha podido localizar este posible portador en 21 de ellas. No se ha podido estudiar a los portadores en tres familias, ya que habían fallecido, y en otras seis familias por indisponibilidad del posible portador, por causas de domicilio lejano o por rechazo del estudio. En las 12 familias restantes, se ha practicado el estudio de imagen a dos posibles portadores y a uno sólo en otras 10 familias (Fig. 1).

Se han practicado RM de cráneo a 12 sujetos, sin antecedentes de enfermedad neurológica alguna, con el objeto de comparar sus resultados con los obtenidos de los familiares de los pacientes de EMF.

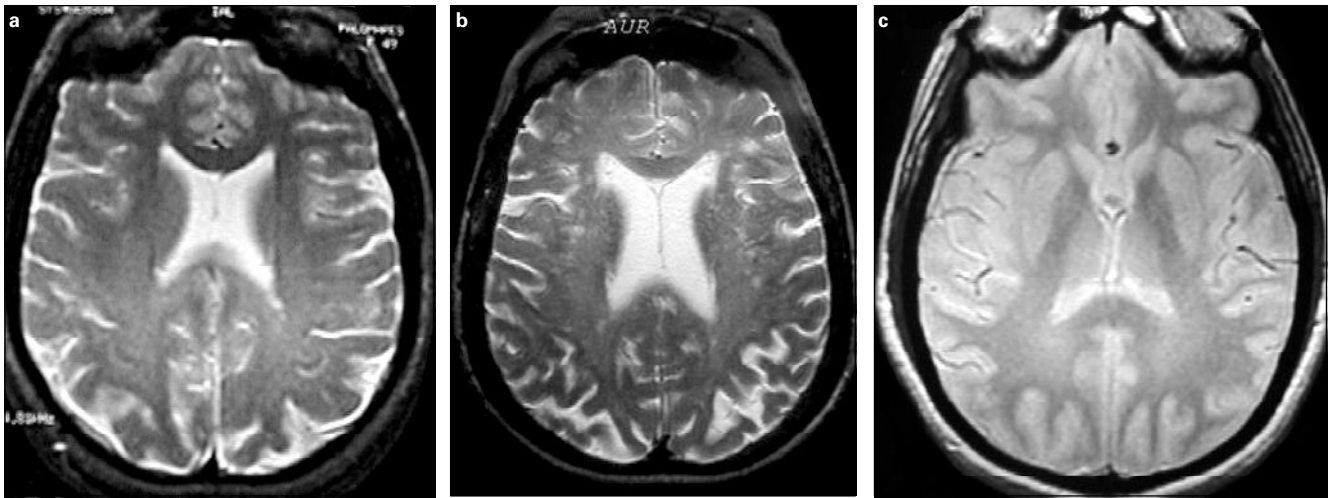


Figura 2. a) RM en T₂ con lesiones compatibles con esclerosis múltiple en individuo de menos de 55 años; b) RM en T₂ con lesiones compatibles con esclerosis múltiple en individuo de más de 55 años; c) RM en T₁ normal.

RESULTADOS

El grupo de PO a quienes se les practicó RM comprendía siete mujeres, con una media de edad de 55 años, y siete hombres, de 63 años de edad media. Se han encontrado en cinco de ellos datos radiológicos muy compatibles con enfermedad desmielinizante (lesiones compatibles con EM). En otros cinco estudios se han encontrado datos sugerentes de EM; pero, tanto por la edad del individuo (más de 55 años) como por la localización, no típica, de las lesiones, existen ciertas dudas de que no se trate de otras posibles causas (lesiones posibles de EM). Los cuatro estudios restantes resultaron ser normales (no se detectaron lesiones compatibles con EM). La mayoría de las lesiones encontradas en la RM fueron periventriculares (en ocho de los 14 pacientes). En cinco de los parientes las lesiones fueron hemisféricas, y en dos de ellos, en la fosa posterior (Tabla y Fig. 2).

El grupo de controles estaba compuesto por siete mujeres de una edad media de 60 años, con límites de edad entre 24 y 71 años, y cinco hombres con una edad media de 55 años, con límites de edad entre 22 y 74 años. Todas las RM practicadas fueron negativas para lesiones compatibles con desmielinización.

DISCUSIÓN

De las 24 familias estudiadas de los pacientes con EMF, se han realizado RM de cráneo a 14 posibles portadores de la enfermedad pertenecientes a 12 familias distintas. Se han encontrado lesiones compatibles con EM en 10 de ellos. Por razones de edad avanzada, no se pudo descartar el origen isquémico de algunas lesiones en cinco ellos.

El hallazgo de dichas alteraciones habla a favor de la existencia de sujetos clínicamente sanos pero con lesiones estructurales desmielinizantes, que pudieran ser transmisores del gen o genes responsables de la enfermedad a su descendencia. Este hecho ya se ha demostrado en múltiples estudios publicados, al encontrar lesiones compatibles con enfermedad desmielinizante en las RM realizadas a los familiares de pacientes afectados de EM [15, 16].

La comparación de los resultados obtenidos con el grupo de controles arroja una diferencia clara, que sorprendió a nuestro grupo de trabajo, que esperaba encontrar algún sujeto con lesiones dudosas de, al menos, isquemia, dada la avanzada edad de alguno de los sujetos. El número limitado de ambas muestras complica la interpretación estadística.

En la patogénesis de la EM participan tanto factores genéticos como ambientales, algo que complica enormemente la determinación exacta de los factores implicados. La existencia de formas asintomáticas de la enfermedad es un factor esencial que contribuye especialmente a dicha confusión y dificulta el seguimiento de la transmisión genética de la susceptibilidad a desarrollar la enfermedad, así como para determinar el tipo de herencia que posee.

En el grupo de los pacientes con EMF, es interesante buscar y encontrar a la figura del PO del posible gen o genes de la EM. Clínicamente, la realización de pruebas complementarias puede llevar al diagnóstico de una posible forma silente de la enfermedad. Incluso sería rentable realizar esta misma búsqueda en parientes cercanos o que formen parte de la cadena de enlace entre los pacientes enfermos. Esta investigación puede ser útil en un futuro próximo, para diagnosticar precozmente a posibles enfermos potenciales o con clínica dudosa, y acelerar la instauración de un tratamiento modificador del curso de la enfermedad.

En este momento, la realización de estudios genéticos, en los que es importante establecer la diferencia entre casos y controles, puede requerir la realización de estudios de RM, sobre todo en los sujetos incluidos en la línea de transmisión de formas familiares de EM; en caso contrario, se podrían introducir errores de diagnóstico muy graves en el análisis de los resultados, que podrían ser la causa de conclusiones equivocadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Izquierdo G, Campoy F, Mir J, Quesada MA. Resonancia magnética y esclerosis múltiple. *Neurología* 1992; 7: 84.
2. Canadian Collaborative Study Group. Familial aggregation in MS is genetic. *Nature* 1995; 377: 150-1.
3. Sadovnick AD, Baird PA, Ward RH. Multiple sclerosis: Updated risks for relatives. *Am J Med Genet* 1988; 29: 533-41.
4. Ebers GC, Koopman WJ, Hader W, Sadovnick AD, Kremenchutzky M, Mandalfino P, et al. The natural history of MS: a geographically based study: VIII. Familial MS. *Brain* 2000; 123: 641-9.
5. Robertson NP, Fraser M, Deans J, Clayton D, Walker N, Compston DA. Age adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain* 1996; 119: 449-55.

6. Carton H, Vlietinck R, Debruyne J, De Keyser J, D'Hooghe MB, Loos R, et al. Risks of multiple sclerosis in relatives of patients in Flanders, Belgium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 329-33.
7. Roullet E, Sazdovitch V, Verdier-Taillefer M-H. Multiple sclerosis and auto-immune diseases in families of French MS patients: a prospective study. *J Neurol* 1994; 241: 8.
8. Sazdovitch V, Verdier-Taillefer MH, Heinzlef O, Alamowitch S, Roullet E. Familial multiple sclerosis: study of 357 consecutive patients. *Rev Neurol (Paris)* 2000; 156: 638-40.
9. Binzer M, Forsgren L, Holmgren G, Drugge U, Fredrikson S. Familial clustering of MS in a northern Swedish rural district. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 497-9.
10. Landete L, Casanova B, Burguera JA. Esclerosis múltiple familiar: estudio de seis familias. *Rev Neurol* 1998; 27: 43-7.
11. 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: 693-6.
12. Ebers GC, Sadovnick AD. The role of genetic factors in multiple sclerosis susceptibility. *J Neuroimmunol* 1994; 54: 1-17.
13. Sadovnick AD. Genetic epidemiology of multiple sclerosis: a survey. *Ann Neurol* 1994; 36 (Suppl 2): S194-203.
14. Miller DH, Ormerod IEC, Gibson A, Du Boulay EP, Rudge P, McDonald WI. R brain scanning in patients with vasculitis differentiation from multiple sclerosis. *Neuroradiology* 1987; 29: 226-31.
15. Lynch SG, Rose JW, Smoker W, Petajan JH. MRI in familial multiple sclerosis. *Neurology* 1990; 40: 900-3.
16. Fulton JC, Grossman RI, Mannon LJ, Udupa J, Kolson DL. Familial multiple sclerosis volumetric assessment in clinically symptomatic and asymptomatic individuals. *Mult Scler* 1999; 5: 74-7.

ESTUDIO DE PACIENTES ASINTOMÁTICOS DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE FAMILIAR MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA

Resumen. Introducción. La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune que provoca la inflamación y destrucción de la mielina del sistema nervioso central. Es la enfermedad neurológica, no traumática, que con más frecuencia produce incapacidad permanente en los jóvenes. Existe un consenso, casi total, sobre la implicación de factores ambientales y genéticos en la patogénesis de la enfermedad. En un porcentaje considerable de pacientes, existen antecedentes familiares de otros casos de EM. Objetivos. Estudiar los antecedentes familiares de los pacientes de EM, localizar a los miembros de la familia sanos incluidos en la línea obligada de la posible transmisión genética de la enfermedad y descartar afectación subclínica mediante resonancia magnética (RM). Pacientes y métodos. Revisamos los antecedentes familiares de los pacientes con EM seguidos por la Unidad de Seguimiento de EM del Servicio de Neurología del Hospital Virgen Macarena de Sevilla. Tras la realización de sus árboles genealógicos, identificamos los casos de EM familiar. Se localizó a los sujetos sanos de la familia, portadores obligados, que se encontraban en la línea de transmisión genética de la enfermedad y se realizó una RM. Se comparan los resultados con los obtenidos de un pequeño grupo de controles. Resultados y conclusiones. Conseguimos identificar a 14 portadores obligados claros en 12 de las familias. En las RM realizadas, se encontraron lesiones compatibles con EM en 10 sujetos. Estos hallazgos confirman la existencia de formas silentes de la enfermedad, que dificultan el conocimiento de la implicación genética en la patogénesis de la enfermedad. En los 12 controles, ninguna RM fue compatible con lesiones desmielinizantes. [REV NEUROL 2003; 37: 811-4]

Palabras clave. Esclerosis múltiple familiar. Portador asintomático. Resonancia magnética.

ESTUDIO DE DOENTES ASINTOMÁTICOS COME SCLEROSE MÚLTIPLA FAMILIAR MEDIANTE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Resumo. Introdução. A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune que provoca inflamação e destruição da mielina do sistema nervoso central. É a doença neurológica não traumática que com maior frequência produz incapacidade permanente nos jovens. Existe um consenso, quase total, sobre o envolvimento de factores ambientais e genéticos na patogénese da doença. Numa percentagem considerável de doentes, existem antecedentes familiares de outros casos de EM. Objectivos. Estudar os antecedentes familiares dos doentes com EM, localizar os membros da família são incluídos na linhagem obrigatória da possível transmissão genética da doença e excluir envolvimento subclínico mediante ressonância magnética (RM). Doentes e métodos. Revemos os antecedentes familiares dos doentes com EM seguidos pela unidade de Seguimento de EM do Serviço de Neurologia do Hospital Virgem Macarena de Sevilla. Após a realização das suas árvores genealógicas, identificamos os casos de EM familiar. Localiza-se e realiza-se RM aos indivíduos são da família, portadores obrigatórios, que se encontram na linhagem de transmissão genética da doença. Comparam-se os resultados com os obtidos no pequeno grupo de controlos. Resultados e conclusões. Conseguimos identificar 14 portadores obrigatórios claros em 12 das famílias. Nas RM realizadas, encontraram-se lesões compatíveis com EM em 10 indivíduos. Estes achados confirmam a existência de formas silenciosas da doença, que dificultam o conhecimento e o envolvimento genético na patogénese da doença. Nos 12 controlos, nenhuma RM foi compatível com lesões desmielinizantes. [REV NEUROL 2003; 37: 811-4]

Palavras chave. Esclerose múltipla familiar. Portador assintomático. Ressonância magnética.