

## DOLOR, ESPASMOS MUSCULARES E HIPOESTESIA EN MIEMBROS INFERIORES ASOCIADOS A NEURITIS ÓPTICA

EDITOR: LUCAS G. DE FEO

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires, Argentina

E-mail: lgdefeo@gmail.com

Se presenta el caso de un paciente de 67 años de edad que inició su enfermedad actual 36 horas previas a la consulta, con episodios intermitentes de progresión de un dolor preexistente en la región lumbar baja y dolor gemelar bilateral mal caracterizado de máxima intensidad, que cedieron parcialmente con analgésicos, asociado a debilidad bilateral de ambos miembros inferiores, con inestabilidad de la marcha y un episodio aislado de hipoestesia de miembro superior izquierdo que cedió espontáneamente. Niega haber padecido fiebre, síntomas urinarios, dolor abdominal, náusea, vómitos, cambios en el hábito evacuatorio, pérdida de peso, síntomas respiratorios u otra sintomatología asociada.

Entre los antecedentes importantes se resalta que, en 2009, debido a un politraumatismo se le realizó una cirugía de columna lumbar con colocación protésica. Evolucionó favorablemente hasta 2017, en que comenzó con dolor lumbar y de miembros inferiores, y un año después presentó un episodio convulsivo no bien caracterizado que requirió tratamiento con anticomiciales. Durante esa internación recibió difenilhidantoína y, por mal manejo del dolor, procaína al 1% con bloqueo radicular. Una tomografía computarizada no mostró evidencia de patología aguda y el electroencefalograma presentó características normales. Para caracterizar el dolor de miembros inferiores se realizó un electromiograma en esa internación, que evidenció una neuropatía a predominio desmielinizante L4, L5 y S1. Inició entonces tratamiento con pregabalina. Una resonancia nuclear magnética (RNM) mostró espondilosis, artropatía interfacetaria degenerativa múltiple y discopatías degenerativas crónicas múltiples con protrusiones posteromediales y bilaterales. Se realizó un bloqueo radicular. Desde 2019 evoluciona con inestabilidad

en la marcha requiriendo uso de bastón asociado a caídas frecuentes y dolor en miembros inferiores.

Es un tabaquista actual de 75 paquetes al año, que cumple criterio de bronquitis crónica y no cuenta con estudios funcionales respiratorios. Tiene plan completo de vacunación antineumocócica y antigripal en el 2022 y tres dosis de vacuna contra el SARS-CoV-2. No tiene antecedentes cardiovasculares de importancia más allá de una trombosis venosa profunda detectada en 2018 en una internación por celulitis. Tiene antecedentes psiquiátricos de depresión reactiva y recibe tratamiento farmacológico con risperidona, citalopram, clonazepam y prometazina.

Al examen físico estaba vigil orientado reactivo. Normotenso, 120/60 mm Hg de presión sanguínea. La frecuencia cardíaca era de 83 latidos/ minuto, una temperatura axilar de 36° centígrados, saturometría por oximetría de pulso de 90% respirando aire ambiente.

Se evidenció buen estado general con facies compuesta, en sedestación, normohidratado, sin alteraciones en la auscultación cardíaca, con pulsos periféricos palpables. Tenía baja entrada de aire en las bases pulmonares a expensas de hipoventilación generalizada y sibilancias aisladas. El abdomen era blando, depresible, doloroso, con ruidos hidroaéreos preservados y sin presencia de visceromegalias palpables. Se observó paresia 4/5 en miembro superior izquierdo e inferior izquierdo, que impresionó secundaria al dolor. Con hipoestesia en el hemicuerpo izquierdo, los reflejos osteotendinosos eran evocables con aumento del área reflexógena, a excepción del reflejo rotuliano y aquileo bilateral con hiporreflexia. Hipoparestesia distal bilateral en miembros inferiores. No pudo cumplirse con el examen de fondo de ojo.

Reunión realizada en el Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires, Argentina, 23/06/2023

El laboratorio de ingreso mostró hematocrito de 51%, hemoglobina de 17 g/dL, VCM 91, RDW de 13.8, un recuento leucocitario de 16 700/mm<sup>3</sup>, con 82% de neutrófilos y 10% de linfocitos. El recuento de plaquetas fue normal, la glucemia de 104 mg/dL, uremia de 37 mg/dL, creatinina 0.83 mg/dL, Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> plasmático de 138 y 4.9 mEq/L; calcemia 9.5 mg/dL. Los gases arteriales de ingreso respirando aire ambiente mostraron una PO<sub>2</sub> de 59 mm Hg, PCO<sub>2</sub> de 34.3 mm Hg, pH de 7.42 y CO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> de 22 mM. Saturometría de 92% y lactato de 1.4 mM.

El ECG de ingreso fue normal y los estudios radiológicos serán comentados por Radiología

Se recibió luego del ingreso una eritrosedimentación de 10 mm/hora, VDRL negativa y serologías para HIV, HSV, HBV negativas y CPK de 22 (U/L). Una punción lumbar mostró leve hiperproteorraquia con celularidad de 2 a predominio mononuclear. La VDRL, la determinación de HTLV 1 y el cultivo bacteriológico en LCR fueron negativos. Se encuentran pendientes los resultados de los anticuerpos anti acuaporina 4 (AQP4) antimog (MOG) anti NMDA y la determinación de bandas oligoclonales en LCR.

Los estudios del panel reumatológico fueron FAN-ANCA-MPO-ANCA PR3, anti ADN, anti Smith, anti RO, y anti LA negativos.

El Doppler de miembros inferiores mostró ateromatosis difusa sin alteración de ondas bifásicas. El electromiograma será discutido por el servicio de Neurología.

Inició tratamiento del dolor con baclofeno, gabapentina y diazepam, y evolucionó con alteración de la sensibilidad con anestesia en todas las modalidades: protopática, termoalgésica, epicrítica, y batistésica en miembro inferior derecho, asociado a dolor ocular izquierdo con fotofobia ojo rojo y visión bulto del mismo lado. Por sospecha de Neuromielitis óptica (NMO) inició tratamiento con bolos de meprednisona, 1 mg/kg. Evolucionó con compromiso del ojo derecho con igual sintomatología y se indicó entonces plasmaféresis.

## Radiología

**Dr. Mariano Tarnogol:** La primera tomografía computarizada (TAC) de cerebro del 3/6 no tiene signos de sangre recientemente extravasada. Tiene una asimetría de la prolongación frontal del ventrículo lateral derecho. Este parece ser un cerebro normal con esta variante anatómica. La TAC de tórax es de configuración normal. La silueta cardíaca tiene diámetros conservados con tendencia a ser pequeña. No tiene derrame pleural ni pericárdico. En la ventana de pulmón se observa

un importante enfisema centrolobulillar y paraseptal con desestructuración del parénquima conformando bullas. No tiene imágenes nodulares ni áreas consolidativas más allá de esta que parece algún tipo de secuela. Tiene unas pequeñas bronquiectasias.

La columna vertebral es normal. A la altura de los cuerpos. Los muros posteriores están respetados. Tiene una hernia de Schmorl de la plataforma articular inferior de C4 con neumodisco, hallazgos que hacen pensar en fenómenos degenerativos. Obviamente para evaluar la médula no contamos con el método indicado, salvo que exista alguna lesión de partes blandas que invada el canal,

En la RMN de columna cervical y dorso-lumbosacra no hay lesión que sugiera enfermedad desmielinizante, ya que debiéramos ver en T2 y Flair imágenes hiperintensas intra-medulares fusiformes distribuidas a lo largo de todo el cordón medular. Lo que sí se ve es esta lesión, a nivel del tronco, una lesión pontina. Si la evaluamos en detalle se ve hiperintensa en difusión y en mapa de difusión, lo que sugiere que no es una lesión aguda, isquémica. Tampoco parece una lesión neoplásica porque estas tienen los bordes mal delimitados. En T2 y Flair vemos que la lesión es bastante más notoria. Se asemeja a una mielinolisis pontina (sus principales causas son el alcoholismo crónico, la desnutrición, también la corrección rápida de las disnatremias, y los cuadros hiperosmolares). No parece algo inflamatorio, parece ser desmielinizante, pero no con las características de esclerosis múltiple (EM), donde las lesiones aparecen diseminadas en cerebro (corteza cerebral, cuerpo caloso, tálamo óptico, ganglios basales) y médula espinal.

**Dr. Ariel Iugman:** ¿La lesión es extensa como en las neuromielitis? ¿Cuál es la extensión de la lesión en el corte axial? ¿Es compromiso bilateral?

**Dr. Mariano Tarnogol:** Es una lesión central predominante, con algo de extensión hacia la zona periférica. Extensa en la región pontina, menos comprometido el mesencéfalo y sin repercusión en médula espinal.

## Clínica médica

**Dr. Ariel Iugman:** Discutimos un caso complejo en un paciente afectado por un cuadro crónico, con síntomas que actúan como confu-

sores y que parece estar cursando un brote del mismo. Es un caso difícil, inclusive para realizar el examen físico dado que el dolor imposibilita un adecuado examen. Hay elementos objetivos que nos llevaron a tomar decisiones y conductas de forma pragmática. Relata tener espasmos musculares extremadamente dolorosos en miembros inferiores, subintrantes y espontáneos, a lo que se suma debilidad de miembros inferiores. Aclara que durante largo tiempo sufrió de espasmos sobre todo infra rotulianos de corta duración, por algunas horas, con intervalos de varios días entre los episodios, aun meses, en los que podía hacer vida prácticamente normal. Ahora usa bastón por miedo a episodios de claudicación causados por mioespasmos. Refiere que estos episodios se iniciaron luego de un accidente automovilístico, 15 años atrás, con cirugía de columna lumbar. Su interpretación actuó como confusor para nosotros. Al ingreso continúa presentando espasmos musculares dolorosos, incapacitantes, subintrantes, debilidad de miembros inferiores que llegan a impedir la deambulacion y bipedestacion. Se suma alodinia en la región lumbar. Refiere dolor en la región operada de mayor intensidad y duración.

No se obtuvieron datos significativos en el examen físico de ingreso. Ninguno sugestivo de liberación piramidal. Pasados algunos días se observó un reflejo de Babinski, no patente en cada ocasión, junto a debilidad oscilante en miembros inferiores. Se interpretó posible lesión en médula espinal pero la única lesión observada en la RNM es de tronco encefálico, que justifica la pérdida de función de las vías corticoespinales y viceversa. Se observó compromiso, principalmente en miembros inferiores, interpretado como probable paraparesia espástica, con predominio de mioespasmos casi continuos.

Las imágenes de columna lumbosacra fueron normales. Una punción lumbar solo mostró leve hiperproteinorraquia. Se planteó ampliar el estudio de imágenes al cerebro y resto del axis, dado que para entonces el examen clínico evidenció nistagmus y parálisis internuclear intermitente. A partir de ello la interpretación clínica cambió. Asumimos compromiso del tronco encefálico, e interpretamos la lesión protuberan-

cial sin refuerzo con gadolinio, como secuela de un brote previo.

Debíamos tomar decisiones sobre un paciente que se retorció de dolor en la cama, y la terapéutica inicial fue orientada a aliviar el dolor neuropático y los espasmos musculares con baclofeno, diazepam y gabapentina, con mejoría parcial de los espasmos, pero con persistencia de la alodinia, que continuó sin cambios.

Actuamos como ante la presencia de un brote agudo de enfermedad desmielinizante con compromiso del tronco, orientados al espectro de la NMO. Se pidieron anticuerpos anti acuaporina 4 (AQP4), anti MOG y bandas oligoclonales en LCR, cuyos resultados están pendientes.

Un día después cambió el cuadro clínico. Desarrolló síntomas visuales hasta la amaurosis del ojo izquierdo y anestesia del miembro inferior derecho, con una topografía que no hace pensar en compromiso de la médula, sino que podría tener un origen central, ya que de ser periférico debería ser por compromiso de todas las raíces. Los datos duros son el compromiso ocular y sensorial nuevos en un paciente sospechado de padecer patología desmielinizante.

El examen del fondo de ojo presentó papilas con bordes difusos, con fotofobia y algo de dolor en la excursión ocular, lo cual sugiere fuertemente neuritis óptica. Se inició tratamiento con pulsos de metilprednisolona, tratándolo como NMO o una enfermedad de ese espectro. Hay sin embargo algún punto gris: no vemos lesiones desmielinizantes que capten gadolinio (agudas, no secuelares) en la RMN reciente. Repetiremos el estudio para cerciorarnos, dado que son imágenes previas al cambio clínico. Los estudios de potenciales evocados confirman la afectación bilateral de los nervios ópticos. Hoy lo está viendo un oftalmólogo y tendremos información más concreta de eso.

Un dato llamativo: tiene ojo rojo bilateral, difícil de explicar en neuritis óptica. La causa podría ser la uveítis asociada. De todos modos, no cambiarían nuestra conducta. Existen en la bibliografía casos con asociación de este tipo. Sería interesante poder constatar si realmente hay una uveítis agregada y explicar el ojo rojo. También sería relevante contar con los estudios de anticuerpos para mayor certeza diagnóstica. La conducta terapéutica tomada es correcta, es-

perando que nuevas imágenes constaten correlación clínico-radiológica, con nuevas lesiones que capten gadolinio en los nervios ópticos u otro territorio.

El espectro de enfermedades de la NMO se distinguió en los últimos años de la EM<sup>1</sup>. Es un cuadro desmielinizante vinculado o no, a la presencia de anticuerpos anti AQP4 y/o anti MOG, es decir que pueden ser seronegativos. Se describen algunas entidades clínicas muy específicas, por ejemplo, el compromiso de médula espinal (mielitis) en general extensa, longitudinal. La presencia de neuritis óptica, el síndrome de área postrema, síndromes disencefálicos (hipersomnia, narcolepsia, anorexia, hipotermia, hiponatremia, etcétera). En el caso de no haber anticuerpos tendría mayor relevancia la presencia de imágenes acompañantes. Sin embargo, no tenemos por ahora diagnósticos alternativos muy claros.

Centrándonos en la lesión pontina que conocemos, digamos que se trata de algo inespecífico. No diagnóstica *per se*. Nunca tuvo disnatremias ni hiper o hipoglucemias significativas conocidas. Es cierto que fue medicado con antipsicóticos que podrían causar mielinolisis pontina. Pero no parece ser eso dado el curso en brotes y tampoco parece ser secundaria a déficit nutricional.

Será interesante la opinión del servicio de neurología en cuanto al espectro de NMO y sus diferencias con la EM, etcétera. La evolución con compromisos de tronco y nervios ópticos hacen que se la descarte pese a que está descrita la mayor tendencia al compromiso pontino en EM, más periférico que central (en contraposición a lo visto en este caso)

Se analizan además patologías autoinmunes como lupus, Sjögren, Behçet, que podrían justificar lesión desmielinizante. Se ha solicitado FAN, Anti Ro, Factor reumatoideo y ANCA. Tiene historia de convulsiones. No las presentamos. ¿Qué importancia tendría esto en este cuadro?, ¿tendría o no vinculación? En la NMO no es frecuente que se padezcan convulsiones. Una excepción sería la asociación con anticuerpos anti NMDA, observados en encefalitis autoinmune, una variante menos frecuente.

El plan propuesto es plasmaféresis, siete ciclos empezando hoy. Luego discutir el tratamiento inmunosupresor de mantenimiento, con

azatioprina o micofenolato, y definir cuándo empezar con una de ellas.

Para control del dolor y de espasmos musculares está indicada la carbamazepina. Espero algún comentario de los especialistas al respecto. En cuanto al dolor neuropático se aplican dosis casi máximas de gabapentin. Se deberá discutir si tenemos más para ofrecerle.

### Neurología

**Dra. Patricia Santoro:** Acaba de llegar el informe oftalmológico. No se pudo realizar el examen completo con test de colores. El fondo de ojo tiene una papila rosada de bordes netos, mácula conservada, humor vítreo claro, vasos normales. Se descarta uveítis.

Voy a dividir la discusión en tres puntos, el primero es tratar de acercarnos a un diagnóstico. El segundo: el tratamiento agudo de la enfermedad, y el tercero el tratamiento crónico, o de mantenimiento.

En cuanto al diagnóstico se sugiere una enfermedad desmielinizante que evoluciona en brotes. El interrogatorio es difícil, pero: en 2018 tuvo un evento convulsivo y a partir de ahí comenzó a sufrir espasmos musculares paroxísticos dolorosos y claudicación medular, ya en el año 2019. No sabemos si empeoraron hace un mes porque dejó la medicación que tomaba o si es parte de un nuevo brote. Interpreto que cursa un nuevo brote, porque constatamos una neuritis óptica bilateral y además una alteración de todas las modalidades de sensibilidad en el miembro inferior derecho, con disminución de fuerza en el mismo. Para localizar dónde podría estar esta lesión deberíamos pensar en lesión del tronco del encéfalo o hemisférica medular, ya que con alteración global de la sensibilidad del mismo lado y motor del homolateral no existe.

En cuanto a la NMO, tiene un potencial evocado visual francamente alterado en ojo izquierdo y en límite la latencia en ojo derecho. Creo que además de tener neuritis óptica bilateral tal vez la lesión se extiende hacia temporales, porque cuando empezaron los síntomas, antes de tener visión bulto tenía menor habilidad para ver las regiones bitemporales, lo que hace pensar que tal vez la lesión se extienda hasta el quiasma óptico.

Considerando enfermedades desmielinizantes que evolucionan en brotes y remisiones, la

más frecuente es EM. Es muy importante diferenciarla de todo el resto a discutir porque el tratamiento es diferente. Si lo tratamos como una EM y es alguna de las otras entidades, la enfermedad va a empeorar.

El resto de las enfermedades son un grupo que entra en el espectro de las NMO, entre ellas el CRION (Neuritis Óptica Crónica Inflamatoria Recurrente) en que, a diferencia de este caso, solo hay neuritis óptica. Entonces la clínica de este paciente la excede y se puede descartar. Debemos considerar entonces el anti MOG, y la antiguamente llamada enfermedad de Devic<sup>3,4</sup> actualmente se denomina síndrome anti AQP4, y junto a otro grupo de enfermedades autoinmunes como el Behçet, el lupus eritematoso sistémico, formas atípicas de Sjögren y encefalitis anti NMDA, del tipo inflamatorias *per se*, paraneoplásicas o infecciosas.

Ahora bien, ¿qué encontramos a favor y en contra de cada uno de estos diagnósticos? Empecemos con la EM. Tiene todas las banderas rojas: sexo masculino (es más frecuente en mujeres), edad (si consideramos enfermedad por brotes habría tenido su primero a los 60 años) lo cual aleja el diagnóstico, presencia de neuritis óptica extensa bilateral, que no suele verse en EM y los espasmos musculares son excepcionales. La lesión protuberancial podría corresponder a una forma pseudotumoral, pero esas lesiones son muy edematosas y con notable refuerzo con gadolinio, lo que no se corresponde con lo visto en el caso. No cumple con los criterios diagnósticos de EM que son: por lo menos una lesión desmielinizante paraventricular en la región temporal inferior, una imagen medular y una lesión yuxtacortical. No tenemos aquí ninguna. Abandonaría el diagnóstico de EM aunque esté aún pendiente el informe de las bandas oligoclonales (infrecuentes en otros diagnósticos aquí considerados).

En cuanto a la enfermedad de anticuerpos AQP4, antiguamente llamada enfermedad de Devic, la presencia de neuritis óptica bilateral es uno de los signos mayores de esta enfermedad. No tiene las lesiones típicas, la mielitis transversa que suele ser completa de toda la médula y tomar más de tres segmentos medulares. La lesión de tronco, no se les parece, no sé si es equiparable tener una lesión de tronco de estas características a una lesión medular. Los

criterios diagnósticos para enfermedad de Devic son: neuritis ópticas extensas o bilaterales mielitis transversa que afecta en regiones sobre todo cervicales y dorsales de más de tres segmentos y extensas (que no las tiene) y la presencia del anti AQP4 presente en casi el 90% de los casos. No sabemos si lo tiene o no lo tiene. El 10% de los pacientes pueden tener lesiones protuberanciales extensas como la observada, pero no es lo típico.

Entonces si yo tuviera que definir con lo que tengo ahora sin los anticuerpos AQP4 positivos, me veo obligada a decir que es un Devic. Tiene dos criterios mayores que son neuritis óptica bilateral y aunque mielitis transversa no tiene, podríamos asumir la lesión en tronco como expresión atípica de la misma.

Luego, si no tengo el estudio de AQP4, aunque me guste mucho decir que es enfermedad de Devic, nos vemos obligados a seguir estudiándolo.

En cuanto al anti MOG, ya dijimos que un 10-20% son positivos para el anti MOG<sup>5</sup>. Es una enfermedad totalmente diferente, en general del adulto joven y del niño. Sería típica porque lo que predomina son los síntomas visuales y si bien pueden tener lesiones en tronco y en médula no es lo predominante. Entonces, también resulta complicado sostener el diagnóstico.

De lo que mencioné hasta ahora, lo que me parece lo más cercano es una NMO y sería muy importante contar con el dato de anti AQP4 positivo para aclarar las dudas.

Otros cuadros a considerar son el lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Behçet (aunque niegue tener úlceras orales o genitales) y como se mencionó, encefalitis inflamatoria anti NMDA. Deberíamos pedir el anticuerpo si el AQP4 es negativo. En tal caso, sea paraneoplásica o idiopática, me parece que es una entidad que no podemos descartar tan rápidamente, ya que pueden tener lesiones desmielinizantes grandes y confluentes.

Por ende, no tenemos diagnóstico establecido. Hay más preguntas que certezas. Aunque de todas las opciones discutidas la más cercana parece ser la NMO.

**Dr. Alejandro Grinberg:** Si la enfermedad tiene cinco años de evolución, ¿no es mucho para un síndrome paraneoplásico?

**Dra. Patricia Santoro:** No, porque hay síndromes paraneoplásicos que tienen hasta diez años de evolución, con tumor presente o sin tumor todavía evidente.

Un segundo punto es el tratamiento. Es el punto menos conflictivo. Hicimos cinco pulsos de solumedrol, el paciente no respondió inicialmente y agregó síntomas, con lo cual, sobre todo pensando en las entidades que discutimos, lo indicado sería continuar con plasmaféresis entre 5 y 7 ciclos en días alternos. Por supuesto hay que seguir con corticoides orales por lo menos 6 meses. En cuanto al tratamiento de largo plazo, no creo tengamos apuro en decidirlo hoy. Esperaría los AQP4 antes de decidir.

Teniendo en cuenta otros factores, como su cobertura médica, tendremos que decidir entre lo ideal o aquello que se puede hacer. En todas estas entidades, salvo EM, los tratamientos de primera línea se han basado en azatioprina y corticoides. Rituximab o micofenolato serían una opción.

En neurología usamos más azatioprina que micofenolato, pero no hay demasiada diferencia. En los últimos años aparecieron nuevas opciones para el espectro de NMO con anticuerpo AQP4 positivo. La presencia del anticuerpo es condición *sine qua non*, ya que no responden los pacientes AQP4 negativos. Se trata del eculizumab y el satralizumab<sup>6,7</sup>. Si tuviéramos el AQP4 positivo y acceso a estas drogas, deberíamos tratar directamente con estos fármacos porque el paciente quedará libre de brotes.

El problema es si se tendrá acceso, con la cobertura de este paciente, a una medicación con un costo de más de 800 mil dólares al año. Por ende, podemos esperar el estudio para acuaporina 4 y, de ser negativo, empezar con azatioprina o con rituximab.

El tercer punto es el control de los espasmos musculares. No se conoce el mecanismo, pero la mejor respuesta parece lograrse con gabapentina por sobre la pregabalina y carbamazepina. Agregaría no obstante la carbamazepina, así como baclofeno a máximas dosis.

**Dr. Alejandro Grinberg:** El doctor Guillermo Semeniuk pregunta si las vacunas pueden provocar estas enfermedades.

**Dra. Patricia Santoro:** Está descrito con vacunas sobre todo en lo que es el espectro de la en-

cefalomielitis inflamatoria aguda (ADEM). Pero el paciente no fue vacunado.

### Cuidados paliativos

**Dr. Nicolás Garrigue:** Es un paciente que sufre los síntomas y los padece. El examinarlo al pie de su cama también agrega sufrimiento a la experiencia, lo cual siempre genera una sensación dual de querer ayudarlo y al mismo tiempo molestarlo.

Estaba al principio con tramadol y pregabalina, la primera propuesta que habíamos convenido, y nos pareció que podía tener algún efecto de toxicidad por mioclonías con el tramadol. Después apareció el dato de que el gabapentin podía ser mejor. Sin embargo, en el tratamiento del dolor neuropático las grandes series de revisión no concluyen en una medicación mucho más eficaz que las otras.

**Dra. Patricia Santoro:** Lo mencionaba para el manejo de la espasticidad.

**Dr. Nicolás Garrigue:** Sobre eso sí hay algunos artículos específicos, con datos sobre pacientes con EM, que podrían hacerse extensivos a NMO. El dolor neuropático es un solo título, pero esconde sus capítulos como dos, con diferentes estrategias en su planteo terapéutico.

Uno es el dolor central que es poco frecuente, pero bastante resistente y refractario. Y el otro el dolor neuropático por desmielinización presente en la EM, que se asocia en general más a la inflamación propia del nervio durante el brote. Es un dolor que se exacerba con el tacto y con los movimientos oculares, esto lo tiene el paciente.

En las series de EM se señala que el dolor lumbar es una entidad prevalente; en general asociado a lesiones lumbares en la médula o torácicas bajas, que por ahora no tenemos evidencia que se presente. La anestesia es otra manifestación clínica. Fue evolucionando durante la internación. Puede evolucionar a una anestesia dolorosa, que es muy compleja de tratar. Él por ahora no tiene dolor, pero sí, en la movilización de la pierna anestesiada cuando se gatilla el dolor lumbar. No llega a ser el signo de Lermitt, que también está presente en la EM o en enfermedades desmielinizantes.

La dosis de máxima de gabapentin sugerida es 3600 miligramos al día, en 6 comprimidos. En

nuestra experiencia en dolor crónico muy rara vez hemos llegado a estas dosis, ya que se observa un efecto techo a medida que superamos los 1800 mg. La progresión del alivio no es lineal, sino que se va aplanando significativamente cuando mayor es la dosis administrada. Así que en general no se recomienda llegar a dosis máximas, sino combinar distintas moléculas. La gabapentina, forma parte de los anticonvulsivantes para el alivio del dolor neuropático, sobre todo el periférico. Los antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina, muy de moda en la época pre pentinoides, volvió a tomar relevancia en los últimos cinco años. Existen nuevos estudios que la equiparan en su eficacia a los prepentinoides a un costo económico menor y con menores efectos adversos, si se elige bien la población a tratar. Por ejemplo, la retención urinaria aguda y la hipotensión ortostática en los pacientes prostáticos. También algunas arritmias en pacientes susceptibles.

Vemos que hubo una mejoría en la experiencia dolorosa con la suspensión del tramadol, el aumento del baclofeno y la rotación de pregabalina a gabapentina. Tiene ahora algunas horas de descanso. Ayer se incorporó quetiapina al esquema para controlar su impulsividad y su insomnio. Ahí está participando el servicio de Salud Mental.

Con respecto al baclofeno, se lo trata con una dosis más alta que la habitual. En esta institución lo hemos usado más para abscesos de psoas, y no hemos tenido muchos pacientes con crisis espasmódicas graves. En ambulatorio, lo usamos más para pacientes crónicos con espasticidad, pero en nuestra población no lo vemos mucho. En el uso *off label* del baclofeno en Europa, para tratar el alcoholismo, se llega a dosis altas de 160 a 200 mg/día con buena tolerancia, si se progresa lentamente. Si la espasticidad sigue siendo refractaria se podría aumentar progresivamente hasta 40 miligramos de baclofeno cada ocho horas.

Como síntesis sugiero subir la dosis de gabapentin a 1800 mg, incorporar amitriptilina, por su diferente acción farmacológica y progresar el baclofeno de ser necesario. Secuencialmente, así se pueden valorar los efectos logrados con cada cambio.

**Dr. Lucas G. De Feo:** Vimos a este paciente en la recorrida de sala de hace una semana. Llamó

la atención la notable discordancia entre las lesiones presentes en la RMN con los hallazgos semiológicos que obtuvimos al examinarlo. Observamos la presencia de signo Babinski en el miembro inferior izquierdo cosa que puede evocar y que después observé durante varios minutos que se repetía en forma espontánea.

El segundo punto que llamó la atención es que, a pesar de no encontrar lesiones medulares ostensibles en la RMN, la magnitud del dolor parece de desaferentación por su intensidad, distribución y calidad. El solo estímulo superficial de la piel desencadena una crisis dolorosa sorprendente, con espasmos musculares asociados.

Me pareció encontrar nivel sensitivo correspondiente a D12 o L1. De allí a cefálico no logré reproducir el dolor ni la reacción muscular súbita y violenta. Llamó la atención encontrarle un nistagmus franco en la extrema mirada hacia la derecha con fase rápida hacia la izquierda. Observamos la aducción del ojo derecho sin la concomitante abducción del ojo izquierdo a la mirada lateral izquierda. Esto que interpreté como oftalmoplejia internuclear, fue de muy difícil reproducción dado que el paciente fruncía repetidamente el ceño por intenso dolor ocular. Y esto, que dificultó la comprobación de oftalmoplejia internuclear, fue la llave para aproximarse al diagnóstico de neuritis óptica. Pueden imaginarse que imposible fue realizar un examen de fondo del ojo en tales condiciones. El otro elemento que intenté realizar en forma un tanto burda dado el contexto, fue una campimetría. La misma avaló el compromiso de ambos nervios ópticos confirmado por la historia de los días posteriores. Evaluando el fondo de ojo normal que se describió hoy, con un paciente que ha perdido la visión, hablamos seguramente de una neuritis óptica retrobulbar.

Llegamos aquí al punto en el que viéndolo en su cama hace una semana dijimos: lo que no puede suceder acá es perder más tiempo en disquisiciones diagnósticas. Hay que tomar decisiones terapéuticas. Decidimos entonces el inmediato inicio de los bolos de solumedrol.

¿Por qué pongo la terapéutica por sobre el diagnóstico preciso? Lo sostengo dado que cuando analizamos la neuritis óptica mirando veinte años atrás, hubiéramos dicho por entonces que era una EM con compromiso de los nervios óp-

ticos. Así considerábamos a la enfermedad de Devic. La hubiéramos incorporado en el espectro de las EM y así hubiese sido tratada. Hace pocos años empezaron a distinguirse claramente como entidades distintas. Y a tal punto que hoy a la entonces considerada enfermedad de Devic se la clasifica dentro de lo que se denomina espectro de la NMO. Es este un campo que está en continua evolución, en continua expansión y del cual no tenemos todavía un completo conocimiento<sup>6</sup>. No es un capítulo cerrado de la medicina. El nombre propio de hoy puede ser efímero.

Y en ese contexto, dije en la recorrida sala ese día que con anticuerpo AQP4 o anti MOG positivo o sin ellos no había que demorar las decisiones terapéuticas en este caso. He tenido oportunidad reciente de presenciar dos casos seronegativos que respondieron con bolos de corticoides, plasmaféresis y últimamente con rituximab y tocilizumab. Sin recidivas tras más de un año de seguimiento, como se describe en la literatura<sup>6,7</sup>.

Entonces las acciones importantes con este paciente ya se hicieron. Fue tratarlo por interpretación sindromática y fisiopatológica. Por supuesto me encantaría como a la Dra. Santoro que llegue positivo el anti AQP4, pero si no es positivo habremos hecho lo que había que hacer. Tratarlo. Dado que en la etapa inicial los cuadros del espectro NMO responden a iguales esquemas terapéuticos.

### Cierre

**Dr. Alejandro Grinberg:** Es un paciente de 67 años con una enfermedad neurológica grave, que asumo crónica y aún sin diagnóstico. Parece una enfermedad crónica con exacerbaciones o brotes y compromiso medular, neuritis óptica bilateral, compromiso de tronco y tiene hasta elementos de compromiso hemisférico cerebral. Obviamente la EM y la neuritis óptica tipo enfermedad de DEVIC, la NMO y cuadros vinculados fueron considerados antes de tratarlo.

El Dr. Jorge Hevia comentaba que quizás habría que poner dentro de los diagnósticos diferenciales, las enfermedades del tipo Guillain Barré, especialmente el síndrome de Miller Fisher que tiene curso evolutivo descendente. También a la encefalopatía de Bickerstaff, una encefalitis de tronco, que debe ser incluida dado el compromiso protuberancial, observado en este pacien-

te. Hay otras entidades que podrían ser agregadas a los diagnósticos diferenciales en caso que fuera negativo para AQP4 y anti MOG.

Estoy de acuerdo con el doctor De Feo en la disociación clínico radiológica que observamos en este caso. No hay lesión activa observable en la RMN de médula que obtuvimos que justifique plenamente los hallazgos clínicos activos y cambiantes.

Por eso tenemos la idea de repetirle una RMN de cerebro que abarque los nervios ópticos y la médula espinal nuevamente. Pero insisto, descartando la EM, el tratamiento de todas estas entidades es similar en agudo (inmunosuprimido con corticoides y eventualmente plasmaféresis) que estamos haciendo. Habrá tiempo luego para elegir el inmunomodulador para el tratamiento crónico de la enfermedad. Lo claro, es que la enfermedad es crónica que evoluciona en brotes, que es grave y que está comprometiendo sobre todo la calidad de vida del paciente.

### Comentarios del Editor

**Dr. Lucas De Feo:** La NMO es una enfermedad autoinmune que afecta principalmente la médula espinal y los nervios ópticos. La lesión resultante del insulto inmunológico es de tipo desmielinizante y durante décadas se la denominó Enfermedad de Devic. Era considerada por entonces una variante de EM.

Hoy se conoce que el espectro de enfermedades asociadas a esta entidad, tiene base fisiopatológica distinta a la EM. Los anticuerpos anti acuaporina (proteína neuronal de notable concentración en la mielina de nervios ópticos y médula espinal) resultan ser marcadores de enfermedad dado su positividad en el 80 a 90% de los pacientes afectados. Tienen una especificidad reportada del 97%. Un número notablemente menor de pacientes presentan positividad a anticuerpos anti MOG (dirigidos a glicoproteínas de oligodendrocitos), sobre todo aquellos con mayor repercusión medular de la enfermedad. Los anticuerpos Anti-GAD65 pueden observarse en un 10-20% de los pacientes, dado que tienen notable afinidad por la Acuaporina 4 induciendo su degradación y la desmielinización consecuente. Sin embargo, su alta prevalencia en EM y especialmente en diabetes, bajan significativamente su especificidad.

Sin embargo, la mayor dificultad con que nos encontramos en la práctica diaria es la disponibilidad y la obtención de un rápido resultado de estas determinaciones. Esto se contrapone a la urgencia terapéutica que la situación clínica requiere.

Además, como se mencionó en las discusiones, existe una nada despreciable oportunidad de que los anticuerpos sean negativos, aun en casos de florida sintomatología.

Por eso se hace hincapié en que ante la sospecha clínica fundada y descartando diagnósticos alternativos, la terapéutica se inicie lo más precozmente posible. Esto evitará mayor progresión de la enfermedad y posibilitará reducir secuelas. El arsenal terapéutico todo, debe ser considerado en estos casos. Los bolos intravenosos de corticoides y la plasmaféresis dominan el escenario terapéutico en agudo, mientras que la inmunosupresión debe ser garantizada luego y mantenida a largo plazo, para sostener la respuesta clínica o

la remisión lograda. Azatioprina y micofenolato son inmunosupresores de utilidad pero con tasas de recaídas próximas al 30%. Por tal motivo la utilización de eculizumab (para el caso de presentar anti AQP4 positivo) o bien rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico con acción anti CD20, suelen preferirse, por poseer una tasa de recaídas significativamente menor<sup>6-8</sup>. Similares resultados se han observado para el satralizumab y tocilizumab.

Este paciente presentó notable mejoría con los corticoides y la plasmaféresis. Mejoró su dolor, desaparecieron casi por completo los espasmos dolorosos y volvió a deambular con bastón. Inició tratamiento con azatioprina en dosis de hasta 200 mg/día, asociada a metilprednisolona 60 mg/día. Se recibió el dosaje negativo de anti AQP4 y anti MOG. Se gestiona actualmente el tratamiento con rituximab para el largo plazo.

## Bibliografía

1. Gospe SM3rd, Chen JJ, Tariq Bhatti M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder and myelin oligodendrocyte glycoprotein associated disorder-optic neuritis: a comprehensive review of diagnosis and treatment. *Eye (Lond)* 2021; 35:753-68.
2. Wingerchuk DM, Lucchinetti CF. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med* 2022; 387:631-9.
3. Drori T, Chapman J. Diagnosis and classification of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Autoimmun Rev* 2014; 13:531-3.
4. Jarius S, Aktas O, Ayzenberg I, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) - revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part I: Diagnosis and differential diagnosis. *J Neurol* 2023; 270:3341-68.
5. Banwell B, Bennett JL, Marignier R, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol* 2023; 22:268-82.
6. Saitakis B, Chwalisz BK. treatment and relapse prevention of typical and atypical optic neuritis *Int J Mol Sci* 2022; 29:9769.
7. Friedemann P, Marignier R, Palace J, et al. International Delphi consensus on the management of AQP4-IgG+NMOSD: Recommendations for eculizumab, inebilizumab, and satralizumab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2023;10: e200124.
8. Odzimek M, Broła W, Józef Opara J. Lumbar Pain in patients with multiple sclerosis and knowledge about physiotherapeutic methods for combating pain. *Healthcare (Basel)* 2023; 11:3062.