

IX ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES

DR. ROBERT W. P. CUTLER

Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es un padecimiento que afecta sólo al sistema nervioso central. Hasta el momento actual se desconoce la causa y el tratamiento es insatisfactorio; sin embargo, el desarrollo en los conocimientos acerca de la posible participación viral y de mecanismos inmunológicos aberrantes, podrán con el tiempo brindar un tratamiento más específico y eficaz. La característica patológica de la enfermedad consiste en zonas de desmielinización (placas) que varían en tamaño y localización. Los síntomas suelen correlacionarse con la distribución de las placas; sin embargo, la enfermedad se puede detectar en la autopsia de personas sin sintomatología neurológica.¹ Dos requisitos para el diagnóstico probable de esclerosis múltiple son la evidencia de afección del sistema nervioso en múltiples sitios y niveles y una evolución caracterizada por remisiones y exacerbaciones.

EPIDEMIOLOGIA

La relación entre la latitud geográfica y el riesgo de desarrollar la enfermedad es notable; la prevalencia varía de cinco a 10 casos por 100,000 habitantes en zonas tropicales hasta 50 a 175 casos por 100,000 habitantes en zonas templadas. Los estudios de población inmigrante han establecido que los factores determinantes de susceptibilidad para desarrollar esclerosis múltiple se adquieren antes de los 15 años de edad; los individuos que emigran antes de los 15 años adquieren el riesgo prevaleciente de su nuevo ambiente, mientras los que emigran después de esa edad portan el riesgo prevalente de su lugar de origen. La incidencia de la esclerosis múltiple es también mayor en los residentes de áreas urbanas y entre las clases socioeconómicas altas. Estas características epidemiológicas sugieren fuertemente una etiología viral.²

Parece ser que la incidencia de la esclerosis múltiple va en aumento. Estudios epidemiológicos realizados en Rochester, Minnesota, revelaron una incidencia anual ajustada para edad y sexo de 6.3 casos por 100,000 personas entre 1975 y 1984.³ Durante el periodo entre 1965 a 1974, la incidencia en Rochester había sido de 3.6 casos por 100,000. En forma semejante, la prevalencia ha sufrido un aumento global en los Estados Unidos, de un cálculo de 123,000 personas en 1976 a entre 250,000 y 350,000 enfermos en 1990.⁴ La expectativa de vida está disminuida en forma significativa en los varones, no así en las mujeres.³

Es evidente que los factores genéticos son muy importantes en la esclerosis múltiple. Los estudios realizados en europeos de raza blanca han demostrado una asociación significativa con los antígenos determinantes del HLA clase II HLA-Dw2 y HLA-DR2, sobre todo con los haplotipos DRw15, DQw6 y Dw2.⁵ Las moléculas de superficie codificadas por estos genes fijan antígenos extraños, y el complejo que se forma es entonces reconocido por el receptor de las células T (RCT). La susceptibilidad a la esclerosis múltiple también puede estar determinada por los genes del RCT. El RCT es una glucoproteína transmembrana con cadenas alfa y beta que contienen segmentos variables (V), de diversidad (D) y de unión (J). Se piensa que en el humano existen alrededor de 60 a 80 segmentos genéticos V_{β} . Los estudios sobre la distribución de los haplotipos definidos por alelos detectados con sondas $V_{\beta}8$ y $V_{\beta}11$ mostraron diferencias significativas entre los pacientes con esclerosis múltiple y los individuos sanos, incluyendo a los que eran HLA-DR2 positivos.⁶

Los estudios de población basados en gemelos han demostrado que la concordancia para esclerosis múltiple entre gemelos monocigotos es de alrededor del 30 por ciento, comparada con una concordancia del dos al cinco por ciento entre los gemelos no dicigóticos.⁷ El hecho de que muchos gemelos monocigóticos no desarrollen esclerosis múltiple parece apoyar la idea de que los factores ambientales también influyen de alguna manera. Los familiares en primer grado de individuos con esclerosis múltiple tienen un riesgo de tres a cinco por ciento de desarrollar esclerosis múltiple, que es 30 a 50 veces mayor que el de la población general.⁸

PATOGENIA

Es probable que una infección viral, seguida de una respuesta autoinmune en un huésped con los haplotipos descritos antes inicie el proceso de esclerosis múltiple.⁹ Varios virus animales, como el visna en las ovejas, la cepa murina John Hopkins de hepatitis virus (JHM, por sus siglas en inglés, n. del t.) y el virus murino Theiler de encefalomiелitis (TMEV, por sus siglas en inglés, n. del t.), causan enfermedad desmielinizante. En estos casos puede existir un mecanismo tanto inmunológico como genético. Por ejemplo, la susceptibilidad al TMEV está controlada tanto por los genes HLA como por los del RCT.¹⁰ La desmielinización se presenta varios meses después de la infección viral inicial, y puede ser moderada usando tratamiento inmunosupresor.

Las evidencias del papel de los mecanismos inmunológicos provienen sobre todo de los trabajos sobre encefalomiелitis alérgica experimental (EAE), una enfermedad que puede inducirse en animales por medio de la inoculación con proteína básica de mielina. En la EAE, y quizá en la esclerosis múltiple, las células T activadas por antígeno penetran la barrera hematoencefálica, e inician una reacción inflamatoria caracterizada por aumento en la permeabilidad vascular y depósito de complemento en el músculo liso de los vasos.¹¹ La EAE puede evitarse en las ratas por medio del tratamiento previo con anticuerpos dirigidos contra receptores que medien la adhesión de los leucocitos al endotelio vascular.¹² Una vez que se ha iniciado el proceso inflamatorio, células mononucleares y de la microglía de la circulación periférica, y astrocitos del cerebro elaboran diversas citocinas, de las cuales el factor de

necrosis tumoral-alfa (FNT-alfa) parece ser especialmente importante.^{13,14} Se ha demostrado que esta citocina, que es capaz de dañar los oligodendrocitos productores de mielina en el cultivo tisular,¹⁵ está elevada en el LCR de los pacientes con esclerosis múltiple progresiva, pero no en los que tienen una enfermedad estable.¹⁶ Tanto en la EAE como en la esclerosis múltiple, se encuentran poblaciones restringidas de células T en las lesiones desmielinizantes.¹⁷ Algunas de estas clonas de células T pueden sufrir expansión después de reaccionar con proteínas de choque térmico, que existen en condiciones normales en el cerebro pero que están aumentadas en cantidad en las placas de esclerosis.¹⁸

Varias proteínas virales tienen homología con la proteína básica de mielina (PBM), la más interesante es la homología en la secuencia de seis aminoácidos que se encuentran en el péptido encefalitogénico de la PBM y en la polimerasa del virus de la hepatitis B (PVHB).¹⁹ La inoculación de PVHB a animales produce anticuerpos contra PBM, sensibiliza a los mononucleares contra PBM y causa EAE. Aunque estos resultados no implican necesariamente que el virus de la hepatitis B sea el causal de la esclerosis múltiple, sí sugieren que una infección viral puede iniciar una enfermedad autoinmune del SNC a través del fenómeno de mimetismo molecular, que consiste en la similitud de sitios antigénicos entre el huésped y componentes virales.

La reacción en cadena de polimerasa (RCP) es un método sensible para detectar secuencias virales en los tejidos cerebrales. La aplicación de este método no ha logrado demostrar secuencias genómicas de los virus neurotrópicos del sarampión, la parotiditis, la rubeola y los virus JC.^{20,21} Algunos investigadores han reportado el hallazgo de anticuerpos contra virus linfotrópicos de células T humanas tipo I (HTLV-I) en el suero de pacientes con esclerosis múltiple, así como secuencias virales de HTLV-I en las células mononucleares circulantes.²² Sin embargo, otros autores no han logrado reproducir estos hallazgos.²³ Es probable que la infección por HTLV-I cause paraparesia tropical espástica (PTE), trastorno que se observa en residentes del Caribe, América del Sur, Japón, zonas de África y de las Islas Seychelles, así como en inmigrantes de estas regiones.²⁴ En ocasiones la PTE se diagnostica en los Estados Unidos y Europa en individuos sin factores de riesgo geográficos.²⁵ La esclerosis múltiple difiere clínicamente de la PTE por varias características. La esclerosis múltiple tiene una evolución de recaídas y remisiones, afección de los nervios craneales y alteraciones diseminadas detectadas por resonancia magnética (RM). La PTE se caracteriza por afección de nervios periféricos y de músculo, prueba serológica positiva para sífilis y alveolitis linfocítica.²⁶ Aunque alrededor del 6.8 por ciento de los pacientes con esclerosis múltiple han tenido anticuerpos contra HTLV-I en sangre, este número no es muy diferente del porcentaje de individuos control que también tiene pruebas positivas para estos anticuerpos.²⁶

Las inmunoglobulinas denominadas inmunoglobulinas oligoclonales del LCR (ver adelante), que son producidas dentro del sistema nervioso central de los pacientes con EM, reconocen diferentes virus; sin embargo, ninguno ha sido identificado como el agente causal de la EM. Estos llamados anticuerpos sin significado pueden ser resultado de alteraciones en la regulación del sistema inmunológico, que pueden estar determinadas en forma genética.

Mecanismo de producción de los síntomas

La alteración patológica principal en la EM es la desmielinización, el axón no se lesiona. En las fibras nerviosas mielinizadas normales los impulsos eléctricos se conducen por saltos, de un nodo de Ranvier al siguiente a través de la activación de canales de Na^+ que se acumulan en la región nodal. Cuando los segmentos internodales se desmielinizan la corriente se desvía y se enlentece la excitación de los nodos sucesivos. Sin embargo, pueden no desarrollarse síntomas sino hasta que la conducción falla por completo. Factores que pueden contribuir a la falla total de la conducción incluyen desmielinización de varios segmentos contiguos, cambios en la composición de líquido extracelular causado por edema, factores circulantes que bloquean la transmisión sináptica, o cambios en la temperatura.

Existe evidencia de que ocurre cierto grado de remielinización en la esclerosis múltiple, sobre todo en las etapas tempranas de la enfermedad.²⁷ En ratones con desmielinización inducida por TMEV, el tratamiento con inmunosupresores o con anticuerpos monoclonales dirigidos contra células T CD4^+ o CD8^+ causa mayor remielinización. No se sabe si este tratamiento promueve la remielinización en la esclerosis múltiple.²⁸ Es probable que la remisión de los síntomas después de un ataque agudo se facilite por cambios moleculares en la membrana del axón. Por ejemplo, en la desmielinización crónica experimental, la densidad de los canales de Na^+ aumenta en las regiones internodales de los axones, restableciendo la conducción eléctrica de los impulsos nerviosos.²⁹ También se ha encontrado aumento en la densidad de los canales de Na^+ en axones que atraviesan placas de esclerosis múltiple.³⁰

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La esclerosis múltiple es una enfermedad de adultos jóvenes. Es raro que los síntomas inicien antes de los 15 años de edad o después de los 40. En un análisis de más de 2,000 pacientes estudiados en Vancouver, el inicio de los síntomas ocurrió a los 60 años de edad o más en sólo 0.6 por ciento de los enfermos.³¹ Los síntomas iniciales pueden ocurrir solos o en combinación, y tienen frecuencia variable [ver *tabla 1*]. Lo más típico es que se presenten en un periodo de varios días, permanezcan constantes algunas semanas y después remitan. Los síntomas motores se describen como torpeza en los movimientos, rigidez, lentitud y debilidad. Los síntomas sensitivos consisten en parestesias, más que hipoestesias. Los trastornos visuales incluyen visión borrosa, empañada o nublada o pérdida de la visión central en un ojo, casi siempre acompañada de dolor en el globo ocular. La paresia facial incompleta y que desaparece con rapidez puede ser un signo de desmielinización pontina.

Tabla 1 Síntomas tempranos de la esclerosis múltiple

Tipo de afección	Síntomas referidos por el paciente	Frecuencia entre los casos diagnosticados* (%)
Motora	Sensación de pesantez, debilidad, marcha arrastrando los pies, espasticidad, tendencia a dejar caer objetos, torpeza	42
Sensitiva	Hormigueo, sensación de "espinas y agujas", adormecimiento, sensación de muerte, opresión en banda, sensación de descargas eléctricas	18
Visual	Visión borrosa, nebulosa o empañada, dolor en el globo ocular, ceguera, diplopia	34
Vestibular	Mareos, vértigo, sensación de embriaguez, náusea, vómito	7
Genitourinaria	Incontinencia, pérdida de la sensibilidad vesical, pérdida de la función sexual	4

* Síntomas que ocurren solos o en combinación.

Las alteraciones psiquiátricas y cognoscitivas son frecuentes en la esclerosis múltiple. Hasta el 50 por ciento de los pacientes sufren depresión importante en algún momento durante la enfermedad, que responde a tratamiento farmacológico. Las deficiencias de memoria y atención tienen una frecuencia semejante, y suelen ser paralelas a la progresión de la incapacidad física o de las lesiones que se observan en la RM.³²

La mayoría de los signos neurológicos son inespecíficos, pero ciertos datos son sugestivos de esclerosis múltiple:

1. Neuritis óptica.³³ Los signos tempranos incluyen disminución de la agudeza visual, escotoma central o paracentral, hiperemia y edema de la papila y trastornos en el reflujo fotomotor de la pupila. Posteriormente se desarrolla palidez de la mitad temporal de la papila como resultado de desmielinización de la rama papilomacular.
2. Oftalmoplejía internuclear.³⁴ La desmielinización del fascículo longitudinal medio (la vía del tallo cerebral que coordina los movimientos oculares) ocasiona parálisis del músculo recto medio en la visión conjugada lateral pero no en la convergencia. Se observa nistagmus a la abducción del ojo.

3. Signo de Lhermitte. La flexión del cuello produce una sensación eléctrica que corre hacia abajo por la espalda hasta las piernas; este signo sugiere enfermedad intramedular de la médula espinal cervical.

Los pacientes comúnmente olvidan los síntomas triviales y el médico debe buscarlos repetidamente en la historia clínica, en un intento por encontrar evidencia de episodios previos. Los síntomas frecuentemente recurren en el mismo sitio, con mayor intensidad en cada ocasión.

El curso de la enfermedad es notablemente variable; en promedio, los enfermos siguen presentando exacerbaciones a intervalos impredecibles durante un periodo de años. Persisten síntomas y signos residuales durante la remisión, causando un estado relativo de incapacidad severa con disminución de la visión, incoordinación, debilidad espástica e incontinencia urinaria. En algunos pacientes la enfermedad puede ser benigna, consistiendo en uno o dos episodios de desmielinización leve seguidos de una remisión permanente. Cuando la instalación ocurre después de los 35 años, frecuentemente se observa un curso lento y progresivo; los síntomas de mielopatía crónica son los más característicos. La confusión con otras lesiones focales medulares, como la espondilosis cervical, es frecuente.

DATOS DE LABORATORIO

El diagnóstico de certeza de la esclerosis múltiple depende de la demostración de lesiones diseminadas, tanto en espacio como en tiempo, en la sustancia blanca. Pueden encontrarse evidencias de alteración inmunológica al estudiar el LCR. La detección de varios niveles de afección del sistema nervioso puede facilitarse por medio de estudios electrofisiológicos visuales, auditivos o de la velocidad de conducción de las vías somatosensoriales, así como por medio de RM.³⁵

Estudios de LCR

Un aumento específico en la concentración de las IgG en el LCR se encuentra en el 80 a 90 por ciento de los casos con esclerosis múltiple confirmada. Es común definir este incremento como la elevación de la relación IgG-albúmina en el LCR arriba del valor normal de 0.14. Además, la etiología en agarosa muestra la presencia de bandas oligoclonales en la región de la IgG en el LCR (pero no en el suero) en aproximadamente 90 por ciento de los individuos con esclerosis múltiple; la IgG elevada se produce en el sistema nervioso central.³⁶ Sin embargo, ni la elevación de la IgG ni de las bandas oligoclonales son específicas de esclerosis múltiple. La proteína básica de mielina puede ser detectada en el LCR de los enfermos que se encuentran con una exacerbación del padecimiento.

Estudios de potenciales evocados

Las técnicas de neurofisiología clínica permiten la evaluación no invasiva de la conducción de las fibras nerviosas en las vías visuales, auditivas y somatosensoriales. Los resultados de las pruebas pueden indicar la presencia de múltiples lesiones, aun cuando los hallazgos clínicos estén limitados a un solo

nivel de afección, como puede observarse en la mielopatía progresiva de los individuos de mayor edad. En una serie grande, el 94 por ciento de los pacientes con esclerosis múltiple establecida y el 67 por ciento de los enfermos con sospecha de enfermedad, mostraron una respuesta anormal en los potenciales evocados en al menos una de estas tres vías.³⁸

Imágenes de resonancia magnética

Numerosos estudios han demostrado, durante los últimos 10 años, la utilidad de la RM para detectar lesiones que corresponden a placas en el sistema nervioso demostradas por patología.³⁹ Los estudios seriados de RM con gadolinio para medir la ruptura de la barrera hematoencefálica muestran que con frecuencia se desarrollan lesiones resaltadas por el gadolinio sin evidencia clínica asociada de exacerbación. Estas lesiones alcanzan su tamaño máximo en alrededor de un mes y después se encogen, dejando una placa residual que ya no es resaltada por el gadolinio.^{40,41} Estas lesiones asintomáticas son frecuentes (varias por mes), lo que permite emplear a la RM para vigilar el tratamiento de la esclerosis múltiple y acortar o afinar los estudios clínicos con nuevos agentes terapéuticos.⁴²

TRATAMIENTO

La mayoría de los enfoques terapéuticos se enfocan hacia la inmunosupresión, pero el éxito suele ser escaso. Es probable que el tratamiento mejore gracias a los adelantos en la genética molecular de las enfermedades desmielinizantes.

Tratamiento inmunológico inespecífico

Esteroides Los esteroides se han empleado en forma muy amplia para tratar la esclerosis múltiple desde que un estudio multicéntrico controlado con placebo demostró en 1970 que la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) administrada por vía intramuscular causaba beneficios discretos. Numerosos estudios pequeños sobre uso de esteroides (v.gr., prednisona oral, metilprednisolona intravenosa y ACTH intramuscular) han sido incapaces de demostrar beneficios constantes a largo plazo.⁴³ La neuritis óptica puede ser la primera manifestación de esclerosis múltiple, o puede ocurrir durante la evolución de la enfermedad. Debido a que esta complicación se exagera por el tratamiento con prednisona, es poco aconsejable administrar prednisona durante las recaídas de la esclerosis múltiple.⁴⁴

Azatioprina Los análisis meta de todos los estudios aleatorios y controlados de azatioprina demuestran una ligera reducción en los porcentajes de progresión en la incapacidad y recaídas en los pacientes tratados con azatioprina.⁴⁵ Debido a que el tratamiento con azatioprina puede aumentar el riesgo de cáncer y ya que sus beneficios son pequeños, debe tenerse gran precaución al prescribir este medicamento.

Ciclosporina En un estudio de gran tamaño, aleatorio, doble ciego y controlado, en el que se trató a 273

pacientes con esclerosis crónica progresiva con ciclosporina, se observó una muy ligera reducción en la velocidad de progresión de la enfermedad.⁴⁶ Con frecuencia se encontró nefrotoxicidad e hipertensión.

Ciclofosfamida La publicación inicial en 1983 respecto a que la ACTH intravenosa y la ciclofosfamida tenían efectos benéficos al disminuir la progresión de la esclerosis múltiple estimuló el uso diseminado de este esquema terapéutico.⁴⁷ Sin embargo, estudios controlados subsecuentes sobre la eficacia de la ciclofosfamida no han dado resultados alentadores.^{43,48} Además, este medicamento se asocia con una gran toxicidad.

Plasmaféresis Según un estudio multicéntrico, controlado y extenso, el intercambio de plasma, con administración concomitante de esteroides y ciclofosfamida, no produce un beneficio importante en los pacientes con esclerosis múltiple.⁴⁹

Inmunoglobulina La inmunoglobulina intravenosa parece tener alguna utilidad en el tratamiento de las enfermedades del sistema nervioso central de probable origen autoinmune, como la miastenia gravis y el síndrome de Guillain-Barré. Un estudio pequeño controlado sobre la administración de inmunoglobulina intravenosa en 10 pacientes con esclerosis múltiple que habían tenido una evolución con exacerbaciones y remisiones, demostró una disminución de tres veces en la velocidad de progresión y ligera reducción de la incapacidad. El esquema consistió en inmunoglobulina intravenosa en dosis de 0.4 g/kg/día durante cinco días consecutivos, seguida de la misma dosis como refuerzo cada dos meses durante un año.⁵⁰

Tratamiento inmunológico específico

Copolímero 1 El copolímero es un polipéptido semejante a la proteína básica de mielina, y que se ha usado con éxito para suprimir la encefalomiелitis alérgica experimental. Este agente se ha administrado en estudios aleatorios y controlados a pacientes tanto con esclerosis múltiple con remisiones y recaídas como a enfermos con la forma progresiva crónica de la enfermedad.^{51,52} Los pacientes con remisiones y recaídas presentaron una reducción de siete veces en la frecuencia de recaídas durante el periodo de estudio de dos años, pero el agente no logró disminuir en forma significativa la velocidad de progresión de la enfermedad en ninguno de los dos grupos de pacientes.

Tratamiento anti-CD4 Las moléculas CD4 se combinan con los antígenos clase II del CPH para favorecer la proliferación de células T, y los anticuerpos contra CD4 evitan e incluso revierten la EAE. Los primeros estudios sobre anticuerpos murinos anti-CD4 en pacientes con esclerosis múltiple mostraron evidencias de que estos agentes producen inmunosupresión, pero los pacientes desarrollaron anticuerpos anti-murinos. Para disminuir esta respuesta se están realizando estudios que emplean anticuerpos contra CD4 quiméricos murinos-humanos.⁵³

Otros tratamientos

Oxígeno hiperbárico Después de una publicación en 1983 de que algunos pacientes con esclerosis múltiple habían mostrado mejoría duradera después de 20 exposiciones a oxígeno hiperbárico a 2 atmósferas absolutas, muchos clínicos comenzaron a ofrecer este tipo de tratamiento. Sin embargo, un estudio nacional que incluyó a 312 pacientes no logró demostrar beneficio con el oxígeno hiperbárico.⁵⁴

4-Aminopiridina La 4-aminopiridina bloquea los canales de K^+ , evitando así la despolarización sostenida de los axones desnudos de mielina.²⁹ Algunos estudios pequeños han demostrado que este agente es útil en algunos pacientes. En un estudio doble ciego, controlado con placebo y cruzado, alrededor del 14 por ciento de los 70 pacientes tratados con 4-aminopiridina mostraron reducción objetiva en la incapacidad, y alrededor de 26 por ciento reportaron mejoría subjetiva en las actividades de la vida diaria.⁵⁵

Enfoques terapéuticos futuros

El bajo porcentaje de éxito alcanzado con los agentes terapéuticos actuales enfatiza la necesidad de nuevas estrategias dirigidas a sitios blanco del sistema inmunológico más específicos. Estas estrategias incluyen la administración de anticuerpos monoclonales dirigidos a clases restringidas de células T que se encuentran en las placas de esclerosis múltiple, administración de péptidos no patogénicos de la proteína básica de mielina que compitan con los péptidos patogénicos por los sitios de unión en los antígenos clase II del CPH, y la inmunización contra los fragmentos peptídicos del RCT.^{17,53}

Medidas inespecíficas

Se han recomendado varias medidas inespecíficas, incluyendo evitar la fatiga excesiva, el estrés emocional y los cambios importantes de temperatura. No se aconsejan los procedimientos quirúrgicos que sean estrictamente electivos. El embarazo no parece asociarse a un riesgo especial, pero es necesario considerar las dificultades para criar a los hijos. Además, suele aumentar la frecuencia de las exacerbaciones durante los primeros meses posparto.⁵⁶ En ocasiones deben usarse fármacos para controlar la espasticidad o los espasmos musculares dolorosos, incluyendo diazepam, dantrolene y baclofén (el primero de los tres parece ser el más útil). Las disestesias dolorosas, las convulsiones tónicas y los ataques de disartria y ataxia paroxística deben tratarse con carbamazepina, 200 mg por vía oral tres veces al día. Se ha notificado que el temblor de intención se alivia con la administración de isoniacida, 800 a 1,200 mg/día por vía oral en dosis divididas.⁵⁷ Debe vigilarse la función hepática de los pacientes que reciben isoniacida, administrando piridoxina, en dosis de 100 mg/día por vía oral, para prevenir la neuropatía.

Un aspecto muy importante del tratamiento de los pacientes con esclerosis múltiple es la evaluación y cuidado de la disfunción vesical.⁵⁸

Otras enfermedades desmielinizantes

NEURITIS OPTICA

La neuritis óptica puede ocurrir en ausencia de otros signos de afección neurológica, y consiste en una enfermedad desmielinizante aguda que afecta uno o ambos nervios ópticos. Un estudio multicéntrico extenso sobre neuritis óptica encontró que el 77 por ciento de los pacientes afectados eran mujeres y que la edad promedio de inicio fue de 31.8 años.⁵⁹ En este padecimiento ocurre deterioro o pérdida de la visión en un periodo de varias horas a días, que se acompaña de dolor en el globo ocular que se intensifica con los movimientos del ojo. Puede encontrarse gran variedad de alteraciones del campo visual, incluyendo escotomas, defectos altitudinales, cuadrantopsia y hemianopsia. La visión para el color, que se evalúa con facilidad con las placas de color de Ishihara, casi siempre se altera. En la tercera parte de los casos existe edema del disco óptico.

La RM de los nervios ópticos antes y después de la inyección de gadolinio revela escape temprano del medio de contraste, indicativo de una reacción inflamatoria aguda. Esta reacción inflamatoria se observa cuando se deteriora la agudeza visual y los potenciales evocados, tiende a desaparecer al mejorar las alteraciones visuales y electrofisiológicas.⁶⁰

Se han usado esteroides y corticotropina durante muchos años con el objeto principal de disminuir la duración de los episodios y el deterioro visual residual. Hasta hace poco se realizó un estudio aleatorio y controlado del uso de esteroides.⁶¹ Este estudio multicéntrico incluyó a 457 pacientes que recibieron placebo durante 14 días, prednisona durante 14 días (1 mg/kg/día, por vía oral) o metilprednisolona durante tres días (1g/día I.V.) seguida de prednisona por 11 días (1 mg/kg/día por vía oral). Comparando con el placebo, el esquema combinado de metilprednisolona-prednisona causó una recuperación más rápida, pero poca mejoría a largo plazo en la función visual. El esquema de prednisona no fue más eficaz que el placebo, y se asoció con un aumento del doble en el riesgo de nuevos episodios de neuritis óptica durante los seis a 24 meses de seguimiento. Por el momento no se aconseja emplear prednisona como tratamiento aislado en la neuritis óptica.

En el 13 a 85 por ciento de los pacientes con neuritis óptica se desarrolla esclerosis múltiple subsecuente, y esta variación en los porcentajes parece depender, entre otros factores, de la duración en el periodo de seguimiento.⁶² Algunos investigadores consideran que la neuritis óptica es una forma frustrada de esclerosis múltiple, y se han descrito estas formas benignas de la enfermedad.^{1,63}

MIELITIS TRANSVERSA

La mielitis transversa es un síndrome que en ocasiones se desarrolla después de una infección viral, pero con más frecuencia no tiene una causa identificable. Los síntomas se desarrollan rápido, con frecuencia en un periodo de horas, y consisten en parálisis ascendente de las extremidades inferiores, parálisis vesical y disminución o ausencia de la sensibilidad por debajo de la región cervical o torácica. Se encuentran reflejos hiperactivos y signo de Babinsky. El LCR puede ser claro o contener hasta 500 linfocitos/mm³. La mielografía permite excluir la presencia de compresión de la médula espinal. Cuando

las alteraciones medulares son precedidas o seguidas de neuritis óptica bilateral, el trastorno se denomina enfermedad de Devic o neuromielitis óptica. Es probable que se presenten secuelas permanentes, y alrededor del cinco por ciento de los pacientes pueden desarrollar esclerosis múltiple subsecuente. En raras ocasiones los pacientes sufren episodios repetidos sin evidencia de esclerosis múltiple.⁶⁶ Algunos de estos individuos tienen trastornos autoinmunes, como lupus eritematoso generalizado o miastenia gravis.⁶⁷

ENCEFALOMIELITIS POSINFECCIOSA DISEMINADA

La encefalomiелitis postinfecciosa diseminada es una enfermedad aguda y rara, caracterizada por cefalea, estupor, convulsiones y signos neurológicos focales que ocurren en relación con un exantema, más frecuentemente con sarampión o después de la vacunación contra la viruela (encefalomiелitis posvacunación).

LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESIVA

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es un trastorno poco común que resulta de la infección oportunista de la oligodendroglia por una cepa del papovavirus humano, el virus JC. En un análisis de 230 casos de LMP demostrados por autopsia, se encontró que el trastorno ocurrió relacionado con los siguientes padecimientos: trastornos linfoproliferativos (62 por ciento), mieloproliferativos (6.5 por ciento), deficiencia inmune crónica, incluyendo el SIDA (16 por ciento), enfermedades granulomatosas crónicas, incluyendo tuberculosis y sarcoidosis (7.4 por ciento), neoplasias malignas (2.2 por ciento) y sin enfermedad primaria demostrable (5.6 por ciento).⁶⁸

La mortalidad anual por LMP permaneció estable durante los años 70 y principios de los 80, y fue aproximadamente la misma (1.4 por 10 millones de personas) para ambos sexos. La mortalidad comenzó a aumentar en 1984, coincidiendo con la epidemia de SIDA, y para 1987 era de alrededor de 10.2 por 10 millones de personas en los varones. Los varones con SIDA y más de 50 años o que adquirieron el virus de inmunodeficiencia humana por transfusiones sanguíneas, tienen un riesgo de alrededor de uno por ciento de desarrollar LMP demostrada por patología.⁶⁹ Si se incluyen los casos diagnosticados por los datos clínicos el riesgo puede ser hasta del doble.⁷⁰

Las características patológicas claves de la enfermedad son lesiones desmielinizantes multifocales, a menudo observadas como áreas radiolúcidas que no captan el medio de contraste en la TC, y células de oligodendroglia agrandadas, con inclusiones nucleares que contienen partículas de papovavirus. Los pacientes presentan alteraciones cognoscitivas o de conducta, defectos de los cambios visuales y hemiparesia; estos síntomas empeoran en forma progresiva y la muerte ocurre a los nueve meses de evolución en el 80 por ciento de los casos.⁶⁸

El diagnóstico de certeza de LMP solo puede hacerse por biopsia de cerebro que demuestre papovavirus, que se detectan por inmunofluorescencia indirecta o por amplificación de RCP del ADN viral JC.⁷¹ Se ha

encontrado el ADN viral JC en linfocitos periféricos de pacientes con LMP demostrada por patología. Por medio de la tecnología de RCP, se detectó el genoma viral en 17 de 19 pacientes con LMP, en 10 de 26 enfermos con VIH positivo pero sin LMP, y en ninguno de 30 pacientes con enfermedad de Parkinson.⁷² Estos hallazgos sugieren que los linfocitos infectados pueden ser agentes de diseminación hematógene del virus JC hacia el cerebro, e indican la posibilidad de la detección de la infección activa por virus JC en etapas subclínicas, en un momento en que el tratamiento antiviral puede ser más útil que en los casos de LMP establecida.

ADRENOLEUCODISTROFIA Y TRASTORNOS ASOCIADOS

La adrenoleucodistrofia (ALD) es un trastorno poco frecuente del metabolismo de lípidos con datos de insuficiencia suprarrenal y desmielinización progresiva del cerebro o de la médula. Existen tres formas del padecimiento: la ALD de la infancia ligada al X, con inicio habitual entre los cinco y 10 años de edad; la adrenomieloneuropatía (AMN) ligada al X, con inicio al comenzar la edad adulta, y la ALD neonatal autosómica recesiva.

Cada forma de ALD se caracteriza por acúmulo de cadenas de ácidos grasos muy largas (CAGML) ($>C_{22}$) en las moléculas lípidas de los tejidos y el plasma, debido a una falla en la beta-oxidación. El defecto metabólico parece deberse a una deficiencia peroxisomal de ligasa de acil coenzima A (acil-CoA), la enzima responsable de la activación de los ácidos grasos a acil-CoA como paso inicial del proceso de beta-oxidación.⁷³

En un estudio que incluyó a 303 pacientes,⁷⁴ el 50 por ciento tenía ALD de la infancia con insuficiencia suprarrenal y síntomas neurológicos que consistían en trastornos progresivos de la marcha, pérdida de la visión y disartria. El 15 por ciento tenía AMN con insuficiencia suprarrenal y paraparesia espástica progresiva por desmielinización de la médula ósea. El siete por ciento presentó ALD neonatal, una forma rara del padecimiento que se caracteriza por crisis convulsivas, retraso mental, hepatomegalia y degeneración de la retina.

El estado heterocigoto puede estar determinado en más del 90 por ciento de los casos por el hallazgo de niveles elevados de CAGML en plasma o en cultivos de fibroblastos. También parece confiable el diagnóstico prenatal de la ALD por medio de amniocentesis.⁷⁴

La enfermedad de Addison puede ser la primera manifestación de la ALD, y en la AMN puede preceder al desarrollo de los síntomas neurológicos por muchos años. En una quinta parte de los pacientes la forma de presentación puede consistir solamente en síntomas psiquiátricos muy variables.⁷⁵ El encontrar concentraciones aumentadas de CAGML en el plasma o fibroblastos confirma el diagnóstico de ALD. La RM también puede ser útil para el diagnóstico de los pacientes con trastornos psiquiátricos, o en ocasiones de los pacientes presintomáticos.^{76,77} En algunos casos presintomáticos de ALD de inicio en el adulto pueden encontrarse alteraciones en la velocidad de conducción de los nervios periféricos, así como en los potenciales evocados auditivos y somatosensoriales.⁷⁸

La detección temprana es importante si el tratamiento es eficaz para prevenir el daño neurológico. Los síntomas de insuficiencia suprarrenal pueden controlarse con remplazo esteroideo; sin embargo, no existe un tratamiento satisfactorio para el componente neurológico de la ALD. Los esfuerzos terapéuticos se han enfocado en dietas ricas en ácidos grasos monoinsaturados (ácido oleico y gliceril trierucato, aceite de Lorenzo) en un intento por inhibir la síntesis de CAGML. Aunque este tratamiento normaliza la concentración plasmática de CAGML, no detiene la progresión de la enfermedad en la mayoría de los pacientes.⁷⁹

MIELINOLISIS PONTINA CENTRAL

La mielinolisis pontina central fue descrita por primera vez como una lesión pontina desmielinizante encontrada en pacientes con alcoholismo o desnutrición graves.⁸⁰ La mayoría de los enfermos en los que se desarrolla la lesión han tenido concentraciones bajas de sodio en suero, y el trastorno se ha descrito en pacientes por lo demás sanos y con hiponatremia posoperatoria o inducida por diuréticos. El padecimiento debe sospecharse cuando un paciente con hiponatremia desarrolla disfagia progresiva, cuadriparesia y mutismo, que quizá lleve a un estado de aislamiento. La RM puede demostrar la lesión pontina central, así como focos de desmielinización en los ganglios basales, la sustancia blanca periventricular y el cerebelo.⁸¹ La lesión pontina puede no ser evidente durante la primera semana de la enfermedad.

Existen muchas evidencias que apoyan la hipótesis de que la corrección demasiado rápida de la hiponatremia crónica causa desmielinización por un mecanismo osmótico.⁸²⁻⁸⁴ También se han implicado como causas de esta desmielinización la corrección exagerada de la hiponatremia y los episodios hipóxicos y anóxicos que ocurren durante la fase hiponatrémica.^{85,86} El tratamiento de la hiponatremia se analiza en otro capítulo.

Bibliografía

1. Gilbert JJ, Sadler M: Unsuspected multiple sclerosis. Arch Neurol 40:533, 1983
2. Kurtzke JF: Epidemiologic contributions to multiple sclerosis: an overview. Neurology (NY) 30:61, 1980
3. Wynn DR, Rodriguez M, O'Fallon WM, et al: A reappraisal of the epidemiology of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota. Neurology 40:780, 1990

4. Anderson DW, Ellenberg JH, Leventhal CM, et al: Revised estimate of the prevalence of multiple sclerosis in the United States. *Ann Neurol* 31:333, 1992
5. Olerup O, Hillert J: HLA class II-associated genetic susceptibility in multiple sclerosis: a critical evaluation. *Tissue Antigens* 38:1, 1991
6. Beall SS, Concannon P, Charmley P, et al: The germline repertoire of T cell receptor γ -chain genes in patients with chronic progressive multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 21:59, 1989
7. McFarland HF: Twin studies and multiple sclerosis (editorial). *Ann Neurol* 32:722, 1992
8. Sadovnick AD, Baird PA, Ward RH: Multiple sclerosis: updated risks for relatives. *Am J Med Genet* 29:533, 1988
9. Zweiman B, Levinson AI: Immunologic aspects of neurological and neuromuscular diseases. *JAMA* 268:2918, 1992
10. Melvold RW, Jokinen DM, Knobler RL, et al: Variations in genetic control of susceptibility to Theiler's murine encephalomyelitis virus (TMEV)-induced demyelinating disease: I. Differences between susceptible SJL/J and resistant BALB/C strains map near the T cell γ -chain constant gene on chromosome 6. *J Immunol* 138:1429, 1987
11. Gay D, Esiri M: Blood-brain barrier damage in acute multiple sclerosis plaques: an immunocytological study. *Brain* 114:557, 1991
12. Yednock TA, Cannon C, Fritz LC, et al: Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against α 4 β 1 integrin. *Nature* 356:63, 1992
13. Chung IY, Benveniste EN: Tumor necrosis factor- α production by astrocytes: induction by lipopolysaccharide, IFN- γ , and IL-1 β . *J Immunol* 144:2999, 1990
14. Dhib-Jalbut S, McFarlin DE: Immunology of multiple sclerosis. *Ann Allergy* 64:433, 1990

15. Selmaj KW, Raine CS: Tumor necrosis factor mediates myelin and oligodendrocyte damage in vitro. *Ann Neurol* 23:339, 1988
16. Sharief MK, Hentges R: Association between tumor necrosis factor- α and disease progression in patients with multiple sclerosis. *N Engl J Med* 325:467, 1991
17. Steinman L: The development of rational strategies for selective immunotherapy against autoimmune demyelinating disease. *Adv Immunol* 49:357, 1991
18. Wucherpfennig KW, Newcombe J, Li H, et al: ~ T-cell receptor repertoire in acute multiple sclerosis lesions. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:4588, 1992
19. Fujinami RS, Oldstone MBA: Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: mechanism for autoimmunity. *Science* 230:1043; 1985
20. Godec MS, Asher DM, Murray RS, et al: Absence of measles, mumps, and rubella viral genomic sequences from multiple sclerosis brain tissue by polymerase chain reaction. *Ann Neurol* 32:401, 1992
21. Buckle GJ, Godec MS, Rubi JU, et al: Lack of JC viral genomic sequences in multiple sclerosis brain tissue by polymerase chain reaction. *Ann Neurol* 32:829, 1992
22. Reddy EP, Sandberg-Wollheim M, Mettus RV, et al: Amplification, and molecular cloning of HTLV-I sequences from DNA of multiple sclerosis patients. *Science* 243:529, 1989
23. Richardson JH, Wucherpfennig KW, Endo N, et al: PCR analysis of DNA from multiple sclerosis patients for the presence of HTLV-I. *Science* 246:821, 1989
24. Rudge P, Ait A, Cruickshank JK: Multiple sclerosis, tropical spastic paraparesis and HTLV-I infection in Afro-Caribbean patients in the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54:689, 1991

25. Gout O, Gessain A, Bolgert F, et al: Chronic myelopathies associated with human T-lymphotropic virus type I: a clinical, serologic, and immunovirologic study of ten patients in France. *Arch Neurol* 46:255, 1989
26. Poser CM, Roman GC, Vermant J-C: Multiple sclerosis or HTLV-1 myelitis? *Neurology* 40:1020, 1990
27. Prineas JW, Barnard RO, Kwon EE, et al: Multiple sclerosis: remyelination of nascent lesions. *Ann Neurol* 33:137, 1993
28. Rodriguez M, Lindsley MD: Immunosuppression promotes CNS remyelination in chronic virus-induced demyelinating disease. *Neurology* 42:348, 1992
29. Waxman SG, Ritchie JM: Molecular dissection of the myelinated axon. *Ann Neurol* 33:121, 1993
30. Moll C, Mourre C, Lazdunski M, et al: Increase of sodium channels in demyelinated lesions of multiple sclerosis. *Brain Res* 556:311, 1991
31. Hooge JP, Redekop WK: Multiple sclerosis with very late onset. *Neurology* 42:1907, 1992
32. Ron MA, Feinstein A: Multiple sclerosis and the mind (editorial). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:1, 1992
33. McDonald WI, Barnes D: The ocular manifestations of multiple sclerosis: I. Abnormalities of the afferent visual system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:747, 1992
34. Barnes D, McDonald WI: The ocular manifestations of multiple sclerosis: II. Abnormalities of eye movements. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:863, 1992
35. Paty DW, McFarlin DE, McDonald WI: Magnetic resonance imaging and laboratory aids in the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 29:3, 1991

36. Whitaker JN: Quantitation of the synthesis of immunoglobulin G within the central nervous system. *Ann Neurol* 17:11, 1985
37. Chiappa KH, Ropper AH: Evoked potentials in clinical medicine (pts 1 and 2). *N Engl J Med* 306:1140,1205, 1982
38. Green JB, Walcott MR: Evoked potentials in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 39:696, 1982
39. McDonald WI: Multiple sclerosis: diagnostic optimism. *Br Med J* 304:1259, 1992
40. Willoughby EW, Grochowski E, Li DKB, et al: Serial magnetic resonance scanning in multiple sclerosis: a second prospective study in relapsing patients. *Ann Neurol* 25:43, 1989
41. Harris JO, Frank JA, Patronas N, et al: Serial gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging scans in patients with early, relapsing-remitting multiple sclerosis: implications for clinical trials and natural history. *Ann Neurol* 29:548, 1991
42. Miller DH, Barkhof F, Berry I, et al: Magnetic resonance imaging in monitoring the treatment of multiple sclerosis: concerted action guidelines. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54:683, 1991
43. Goodin DS: The use of immunosuppressive agents in the treatment of multiple sclerosis: a critical review. *Neurology* 41:980, 1991
44. Beck RW, Optic Neuritis study Group: Corticosteroid treatment of optic neuritis: a need to change treatment practice!. *Neurology* 42:1133, 1992
45. Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, et al: Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet* 338:1051, 1991

46. Efficacy and toxicity of cyclosporine in chronic progressive multiple sclerosis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. The Multiple Sclerosis study Group. *Ann Neurol* 27:591, 1990
47. Hauser sL, Dawson DM, Leirich JR, et al: Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis: a randomized three-arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange, and ACTH. *N Engl J Med* 308:173, 1983
48. Likosky WH, Fireman B, Elmore R, et al: Intense immunosuppression in chronic progressive multiple sclerosis: the Kaiser study. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry* 54:1055, 1991
49. Weiner HL, Dau PC, Khatri BO: Double-blind study of true vs. Sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology* 39:1143, 1989
50. Achiron A, Pras E, Gilad R, et al: Open controlled therapeutic trial of intravenous immune globulin in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 49:1233, 1992
51. Bornstein MB, Miller A, slagle S, et al: A pilot trial of Cop 1 in exaterbating-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 317:408, 1987
52. Bornstein MB, Miller A, slagle S, et al: A placebo-controlled, double-blind, randomized, two-center, pilot trial of Cop 1 in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurology* 41:533, 1991
53. Where to hit Ms (editorial): *Lancet* 337:765, 1991
54. Kindwall EP, McQuillen MP, Khatri BO, et al: Treatment of multiple sclerosis with hyperbaric oxygen: results of a national registry .*Arch Neurol* 48:195, 1991
55. Van Diemen HAM, Polman CH, van Dongen TMMM, et al: The effect of 4-aminopyridine on clinical signs in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, cross-over study. *Ann Neurol* 32:123, 1992

56. Nelson LM, Franklin GM, Jones MC, Multiple sclerosis study Group: Risk of multiple sclerosis exacerbation during pregnancy and breast-feeding. *JAMA* 259:3441, 1988
57. Hallett M, Lindsey JW, Adelstein BD, et al: Controlled trial of isoniazid therapy for severe postural cerebellar tremor in multiple sclerosis. *Neurology (NY)* 35:1374, 1985
58. Fowler CJ, van Kerrebroeck PEV, Nordenbo A, et al: Treatment of lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:986, 1992
59. The clinical profile of optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. Optic Neuritis study Group. *Arch Ophthalmol* 109:1673, 1992
60. Youl BD, Turano G, Miller DH, et al: The pathophysiology of acute optic neuritis: an association of gadolinium leakage with clinical and electrophysiological deficits. *Brain* 114:2437, 1991
61. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr, et al: A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med* 326:581, 1992
62. Kurtzke JF: Optic neuritis or multiple sclerosis. *Arch Neurol* 42:704, 1985
63. Ebers GC: Optic neuritis and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 42:702, 1985
64. Ropper AH, Poskanzer DC: The prognosis of acute and subacute transverse myelopathy based on early signs and symptoms. *Ann Neurol* 4:51, 1978
65. Ropper AH, Miett T, Chiappa KH: Absence of evoked potential abnormalities in acute transverse myelopathy. *Neurology (NY)* 32:80, 1982
66. Tippett DS, Fishman PS, Panitch HS: Relapsing transverse myelitis. *Neurology* 41:703, 1991

67. Lindsey JW, Albers GW, Steinman L: Recurrent transverse myelitis, myasthenia gravis, and autoantibodies. *Ann Neurol* 32:407, 1992
68. Brooks BR, Walker DL: Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurol Clin* 2:299, 1984
69. Holman RC, Janssen RS, Buehler JW, et al: Epidemiology of progressive multifocal leukoencephalopathy in the United States: analysis of national mortality and AIDS surveillance data. *Neurology* 41:1733, 1991
70. Gillespie SM, Chang Y, Lemp G, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy in persons infected with human immunodeficiency virus, San Francisco, 1981-1989. *Ann Neurol* 30:597, 1991
71. Henson J, Rosenblum M, Armstrong D, et al: Amplification of JC virus DNA from brain and cerebrospinal fluid of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 41:1967, 1991
72. Tornatore C, Berger JR, Houff SA, et al: Detection of JC virus DNA in peripheral lymphocytes from patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 31:454, 1992
73. Lazo O, Contreras M, Hashmi M, et al: Peroxisomal lignoceroyl-CoA ligase deficiency in childhood adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:7647, 1988
74. Moser HW, Moser AE, Singh I, et al: Adrenoleukodystrophy: survey of 303 cases: biochemistry, diagnosis, and therapy. *Ann Neurol* 16:628, 1984
75. Kitchin W, Cohen-Cole SA, Mickel SF: Adrenoleukodystrophy: frequency of presentation as a psychiatric disorder. *Biol Psychiatry* 22:1375, 1987
76. Panegyres PK, Goldswain P, Kakulas BA: Adult-onset adrenoleukodystrophy manifesting as dementia. *Am J Med* 87:481, 1989
77. Aubourg P, Sellier N, Chaussain JL, et al: MRI detects cerebral involvement in neurologically asymptomatic patients with adrenoleukodystrophy. *Neurology* 39:1619, 1989

78. Aubourg P, Adamsbaum C, Lavallard-Rousseau MC, et al: Brain MRI and electrophysiologic abnormalities in preclinical and clinical adrenomyeloneuropathy. *Neurology* 42:85, 1992
79. Rizzo WB, Leshner RT, Odone A, et al: Dietary erucic acid therapy for X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* ~9:1415, 1989
80. Adams RD, Victor M, Mantall EL: Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients. *Arch Neurol Psychiat* 81:154, 1959
81. Miller GM, Baker HL Jr, Okazaki H, et al: Central pontine myelinolysis and its imitators: MR findings. *Radiology* 168:795, 1988
82. Laureno R, Karp BI: Pontine and extrapontine myelinolysis following rapid correction of hyponatraemia. *Lancet* 1:1439, 1988
83. Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS Jr: Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* 314:1535, 1986
84. Brunner JE, Redmond JM, Haggard AM, et al: Central pontine myelinolysis and pontine lesions after rapid correction of hyponatremia: a prospective magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol* 27:61, 1990
85. Ayus JC, Krothapalli RK, Arief AI: Treatment of symptomatic hyponatremia and its relation to brain damage: a prospective study. *N Engl J Med* 317:1190, 1987
86. Tien R, Arief AI, Kucharczyk W, et al: Hyponatremic encephalopathy: is central pontine myelinolysis a component? *Am J Med* 92:513, 1992