

*Mujer de 47 años remitida por
su MAP para valoración de
hormigueos*

~ Dr. Luis Quiroga, Jefe de Sección M. Interna ~

~ Dra. Victoria Muñoz, R5 M. Interna ~

ANTECEDENTES PERSONALES

No alergias conocidas.

- Soltera, sin hijos. Trabaja como Administrativo.
- Hábitos tóxicos: Fumadora 10 c/d. No alcohol.
- Antecedentes médicos: Ha sido tratada ocasionalmente con hierro por anemia.
- Intervenciones quirúrgicas: Apendicectomizada. Extirpación de fibroadenoma mamario. Queratectomía con laser.
- Antecedentes familiares: sin interés. No historia de enfermedades neurológicas.
- No sigue tratamientos crónicos, alguna vez toma levocetiricina por "alergia" e ibuprofeno por dolores menstruales. No consumo de herbolario

ENFERMEDAD ACTUAL

Remitida por presentar desde hace **un mes** aproximadamente sensación de **adormecimiento en pie derecho y antebrazo izquierdo**. Cuando se lo toca, lo nota acorchado, la sensación es mantenida, no desapareciendo.

No refiere otros síntomas como pérdida de fuerza, disfunción esfinteriana, cefalea, cambios ponderales o fiebre. No lo relaciona con ninguna actividad ni ha cambiado su estilo de vida.

Buen estado general y coloración cutáneo-mucosa. Cabeza y cuello normales, sin bocio ni adenopatías. No adenopatías axilares. A. pulmonar con ventilación conservada, normal. A. cardiaca con ruidos regulares, sin soplos. Abdomen blando, no megalias ni dolor. NO adenopatías inguinales. Dérmico normal. Miembros superiores e inferiores con tono, trofia y fuerza normales, ROT simétricos. RCP flexores. Sensibilidad algésica y posicional normales. Marcha y tándem normal.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Análisis sanguíneo:
 - Hemograma: leucocitos 5.810 con fórmula normal; Hb 12.8, Hto 38.6%, plaquetas 268100. VSG 3.
 - Bioquímica: glucosa 86, urea 3.9, Cr 0.77, FG 93, GOT 23, GPT 28, FA 82, GGT 41. BB total 0.31. Calcio 94, fósforo 3.88, magnesio 2.1, potasio 5.3, sodio 144, cloro 106. PCR <0.6. Ácido fólico 6.30, vitamina B12 595. Proteínas totales 6.9. Albúmina 3.84.
- Rx tórax: Silueta cardiopulmonar y campos pulmonares, normales.

EN RESUMEN..



1

Paciente joven sin AP de interés

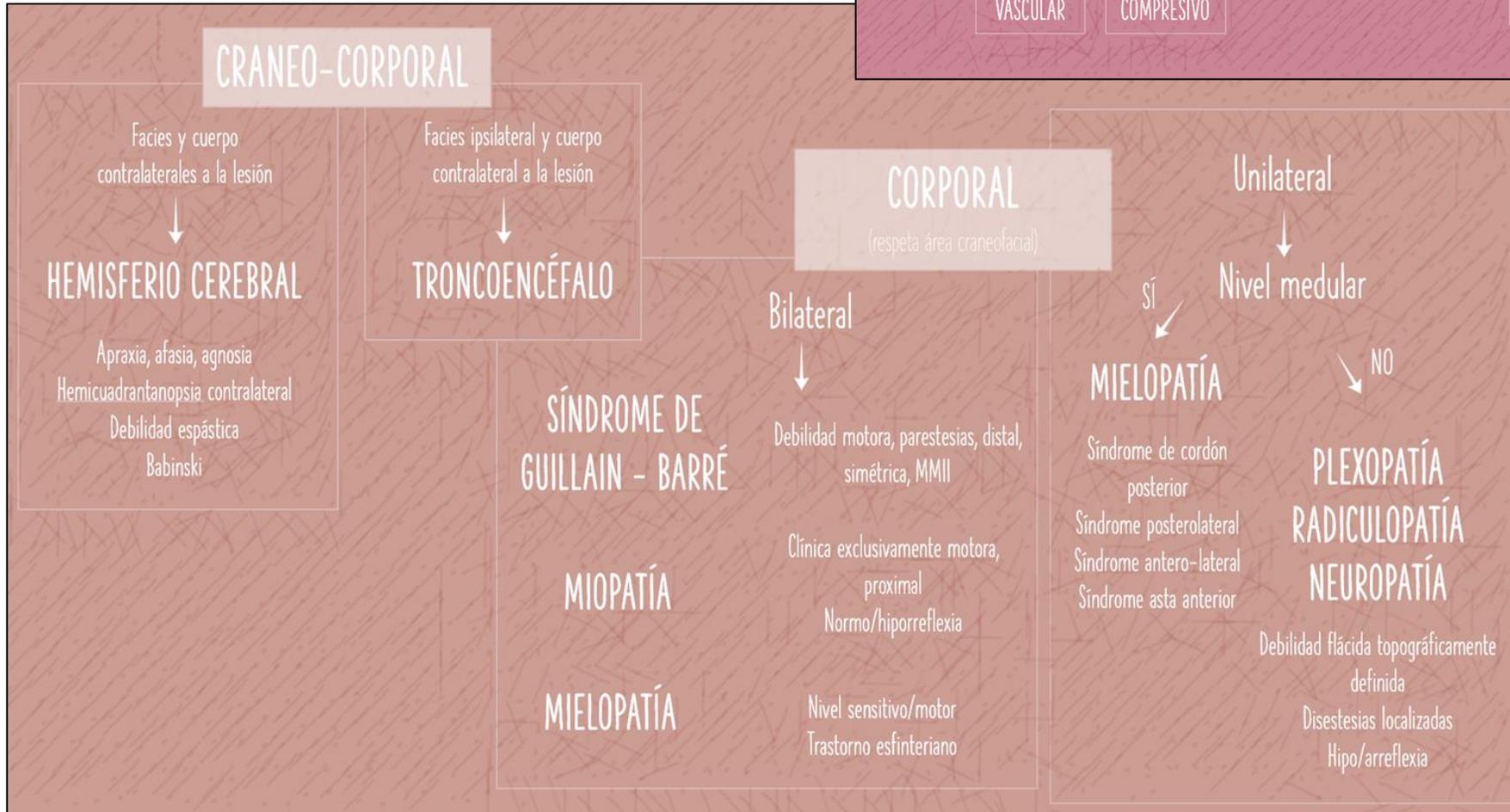
2

Alteraciones sensitivas de instauración subaguda

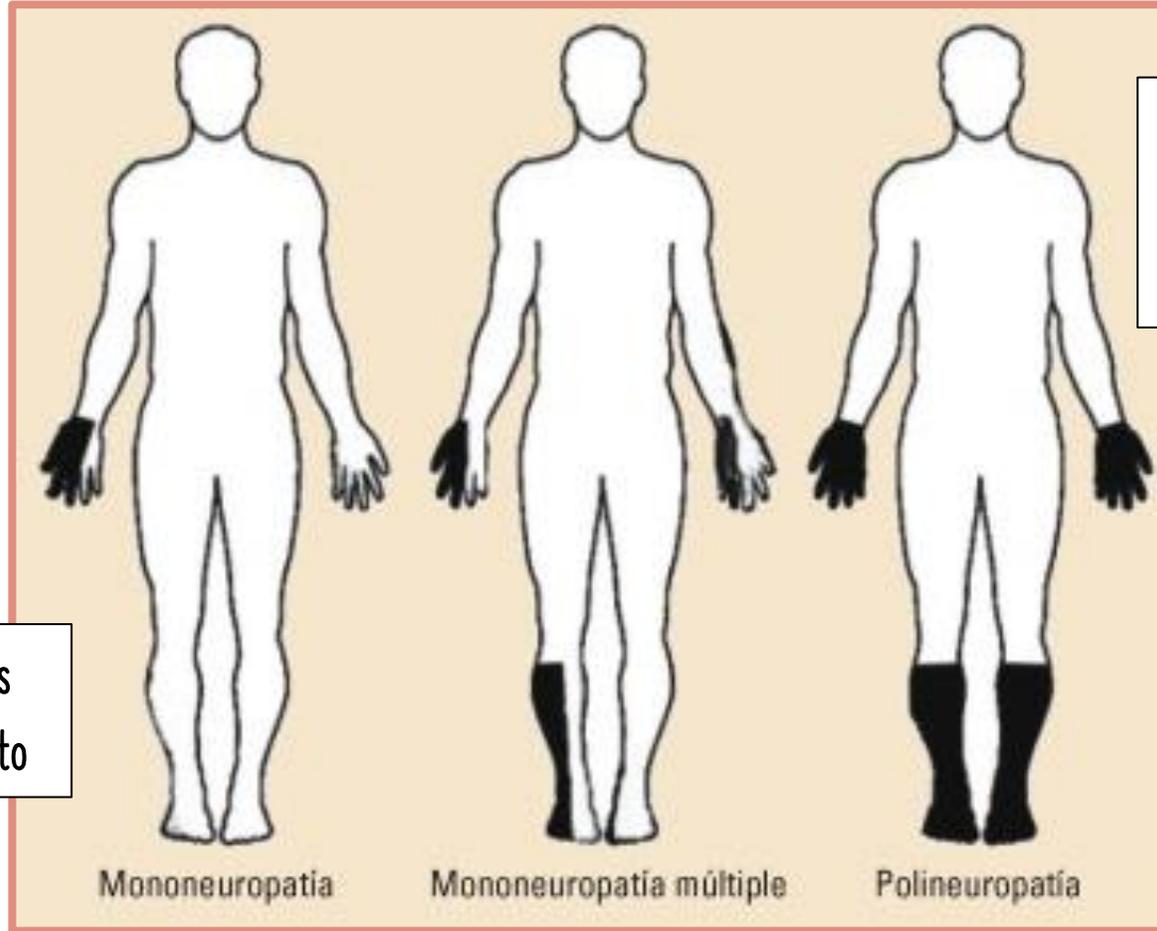
3

Pruebas complementarias normales

FOCALIDAD NEUROLÓGICA



Implica la afectación de varios troncos nerviosos, generalmente de forma asimétrica y asíncrona, siendo la vasculitis la etiología más frecuente a considerar



Se asocian a procesos metabólicos del tipo diabetes mellitus, alcoholismo o insuficiencia renal

Las más frecuentes son las neuropatías por atrapamiento



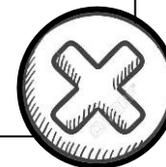
NEUROPATÍA VASCULÍTICA

SISTÉMICA

- Primarias
 - Periarteritis nodosa (PAN)
 - Angiitis alérgica y granulomatosa (Churg-Strauss)
 - Granulomatosis de Wegener
 - Arteritis de células gigantes
- Asociadas:
 - Hipersensibilidad a drogas
 - Enfermedades del tejido conectivo (Lupus, esclerodermia, S Sjögren,)
 - Infecciones (HIV, Hepatitis B, C)
 - Crioglobulinemia

NO SISTÉMICA (restringida)

- Suelen aparecer entre la 5ª y la 8ª década de la vida
- No clínica sistémica asociada
- VSG y PCR normales



ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La EM es conocida como "la enfermedad de las mil caras" por su heterogeneidad: presenta una gran diversidad de sintomatología como consecuencia de la desmielinización del SNC y posterior reconducción enlentecida o bloqueada a nivel de los axones, ocasionando una combinación de signos negativos y positivos.

La edad de aparición más frecuente es de 20 a 50 años y en mujeres (relación 2:1)





Alteraciones de la visión



Sensación de hormigueo



Espasmos



Fatiga



Alteración del equilibrio

Symptoms and signs	Total (percent)
Sensory in limbs	31
Visual loss	16
Motor (subacute)	9
Diplopia	7
Gait disturbance	5
Motor (acute)	4
Balance problems	3
Sensory in face	3
Lhermitte sign (electric shock-like sensations that run down the back and/or limbs upon flexion of the neck)	2
Vertigo	2
Bladder problems	1
Limb ataxia	1
Acute transverse myelopathy	1
Pain	<1
Other	3
Polysymptomatic onset	14

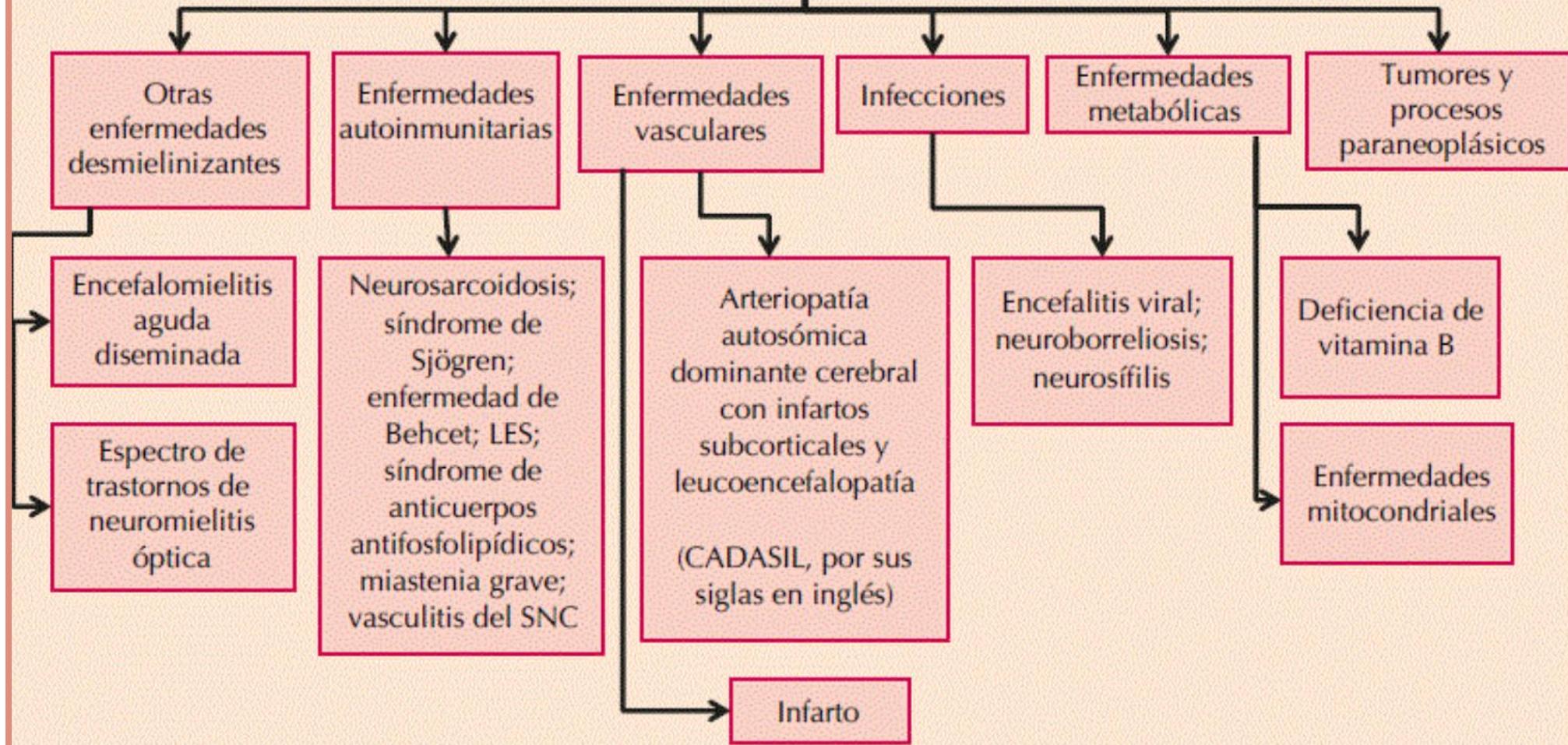
Manifestaciones clínicas de la esclerosis múltiple

Un síndrome clínicamente aislado (CIS) es el primer episodio clínico que sugiere EM y se caracteriza por las siguientes características:

- Se presenta como un episodio clínico monofásico con síntomas y hallazgos objetivos que reflejan un evento desmielinizante inflamatorio focal o multifocal en el sistema nervioso central
- Se desarrolla de forma aguda o subaguda, con una duración de al menos 24 horas, con o sin recuperación
 - Ocurre en ausencia de fiebre o infección
- Se parece a una recaída típica de la EM (ataque y exacerbación), pero ocurre en un paciente que no sabe que tenga EM



Esclerosis múltiple Diagnóstico diferencial



TRASTORNOS SENSITIVOS DE CAUSA PSICÓGENA

Trastorno de síntomas neurológicos funcionales, antes conocido como trastorno de conversión

- Uno o más síntomas que afecten a la movilidad voluntaria, la función sensitiva o que provoquen pérdida de conciencia
- Estos síntomas, con la evaluación médica apropiada, no son causados por una condición médica general, el efecto de sustancias o atribuibles a determinantes culturales
- Una o más de las características diagnósticas proveen inconsistencia o incongruencia con una condición médica o neurológica conocida.
- El síntoma causa distrés o alteración social, ocupacional o en otra área de funcionamiento, o requiere evaluación médica.

NOTAS:

1. A menudo existe un estresor psicológico relevante, pero no es requisito diagnóstico
2. La simulación no se considera un trastorno funcional, sin embargo, no es necesario demostrar su ausencia para hacer el diagnóstico

Simulación

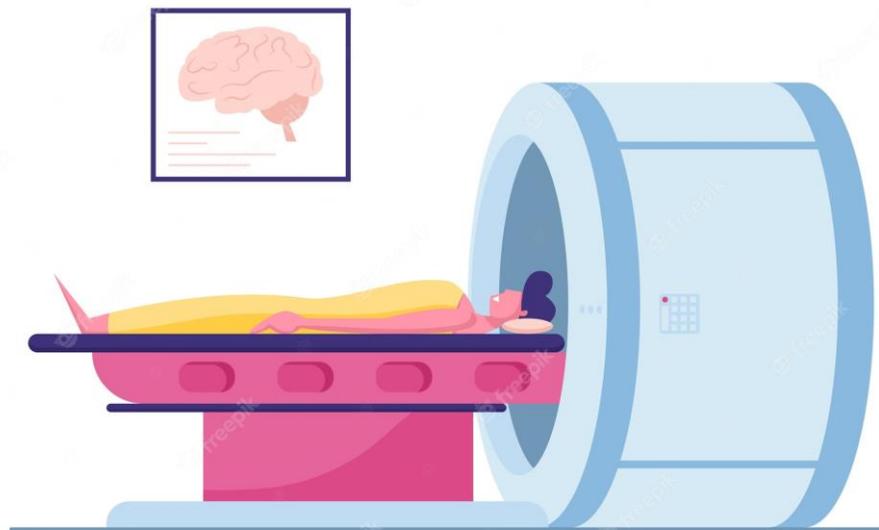


The background features a soft, painterly texture with shades of pink, red, and light blue. Two horizontal rows of white dots are positioned on either side of the central text box, creating a decorative frame. The overall aesthetic is gentle and artistic.

Esclerosis múltiple

DIAGNÓSTICO

RMN y determinación de bandas oligoclonales en LCR

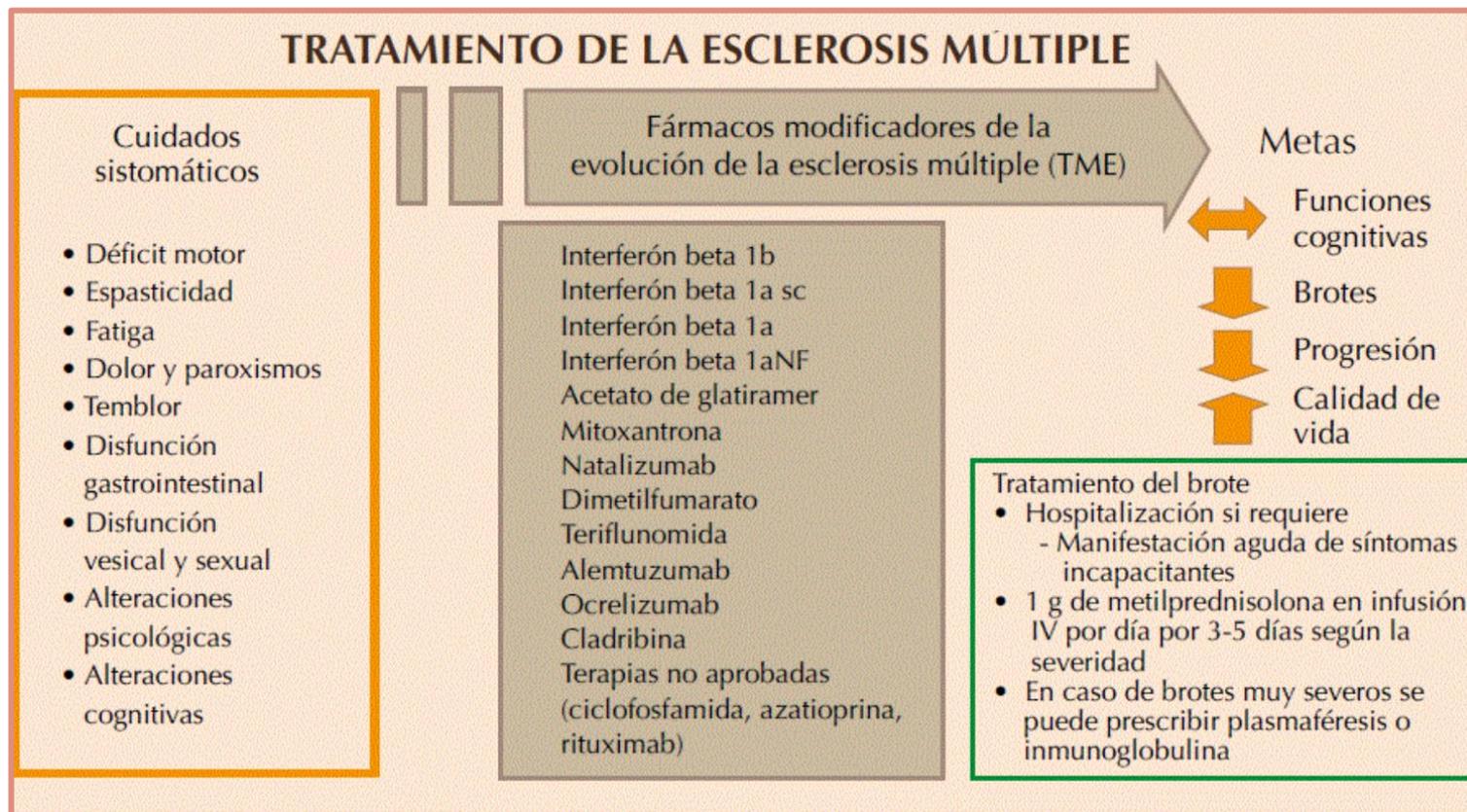


Autoinmunidad

Serología VIH, lues, hepatitis B y C

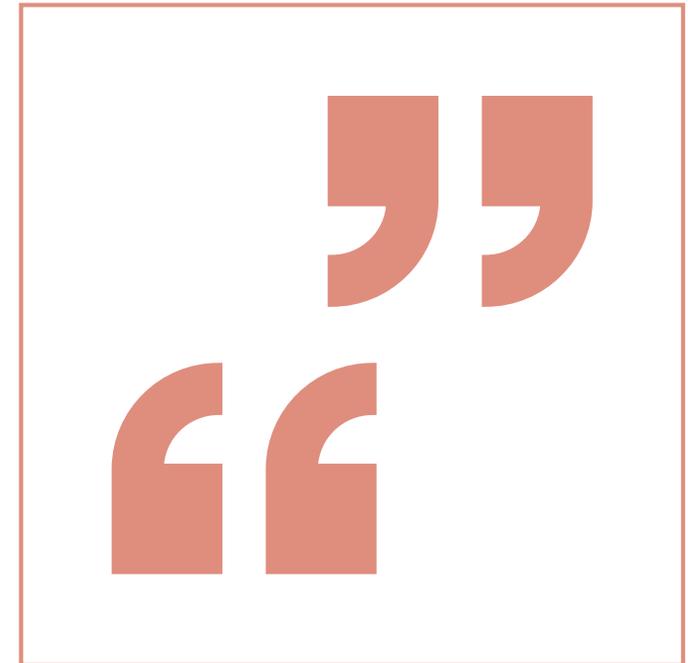
TRATAMIENTO

Etiológico



BIBLIOGRAFÍA

- E. Martínez Acebes, I. López-Zuazo Aroca, MA Barbá, Alteraciones de la sensibilidad, Diagnóstico y Tratamiento Médico "Green Book", 2019; Capítulo S37: 830-848.
- M.C. Martínez-Altarriba, O. Ramos-Campoy, I.M. Luna-Calcaño y E. Arrieta-Antón, Revisión de la esclerosis múltiple: diagnóstico y tratamiento, Semergen. 2015;41(6):324-328.
- Michael J Olek, Jonathan Howard, Evaluation and diagnosis of multiple sclerosis in adults, UpToDate.
- Michael J Olek, Jonathan Howard, Clinical presentation, course, and prognosis of multiple sclerosis in adults, UpToDate.





GRACIAS

CASO CLINICO 8-3-23

Luis Quiroga Prado

Victoria Muñoz Embuena

El problema

- 47 Años
- Sin enfermedades relevantes previas
- No medicación significativa

- Adormecimiento-acorchamiento en pié dcho y brazo izdo, desde hace 1 mes

- Exploracion general normal.
- Examen neurológico normal

- Rx torax normal
- Analitica de “rutina” normal, con proteínas totales, normales

Laboratorio. Otras determinaciones

- VSG 9.00 mm 0.00 - 15.00
- P.C.REACTIVA <0.6 mg/l [0 - 5]

- Ac FOLICO 6.30 VITAMINA B-12 595 pg/mL
- HIERRO 68 µg/dL [37 - 145] TRANSFERRINA 295 mg/dL [200 - 360]
INDICE SATURACION TRANSFERRINA 23 % [17 - 48] FERRITINA 82
ng/mL [15 - 150]

- SUERO BETA 2 MICROGLOBULINA 1.56 [0.8 - 2.40
- T4 LIBRE 1.29 ng/dL [0.92 - 1.68] TSH 1.42 µUI/L

- FACTOR REUMATOIDE (IgM) 6.9 UI/mL [0 - 20]
- **ANTIC ANTINUCLEARES P1/320 HOMO. MOTEADO**
- ANTIC DNA NATIVO 0.7 UI IgG/mL [0 - 20]
- ANTIC CITOPLASMA NEUTROFILO NEGATIVO
- screening ENAS NEGATIVO

Laboratorio

- Electroforesis capilar
 - PROTEINAS TOTALES 6.9g/dL [6 - 8]
 - ALBUMINA 3.84g/dL [3.75 - 5.01]
 - ALFA 1 0.26g/dL [0.21 - 0.56]
 - ALFA 2 0.79g/dL [0.38 - 0.84]
 - BETA 0.77g/dL [0.6 - 0.99]
 - GAMMA 1.24g/dL [0.72 - 1.46]
- IgG 1471 IgA 99 IgM 43
- PICO PROTEINOGRAMA 0.46g/dL
- Se realiza **inmunotipado**. Se evidencia **componente monoclonal IgG Kappa en zona gamma**
- CAD KAPPA LIBRE 110.93mg/L [3.30 - 19.40]
CAD LAMBDA LIBRE 11.16mg/L [5.71 - 26.30]
- COCIENTE KAPPA/LAMBDA LIBRES 9.94 [0.26 - 1.65]
- ESTUDIO PROTEINA BENCE JONES
 - CAD KAPPA EN ORINA 0.71mg/dL [0 - 0.75]: 12.78mg/24h
 - CAD LAMBDA EN ORINA 0.39mg/dL [0 - 0.41]: 7.02mg/24h
 - COCIENTE KAPPA/LAMBDA 1.82 [0.75 - 4.5]

Estudio neurofisiológico

Se exploran Nervio; sural, peroneo superficial, tibial posterior bilaterales y conducciones sensitivas distales de nervios radial, cubital y mediano, izquierdos.

CONCLUSIÓN:

- El estudio neurofisiológico de los nervios explorados objetiva datos **compatibles con la normalidad** en el momento actual

Mielograma

- Moderadamente hipocelular con relación M/E normal. No plasmocitosis. Células plasmáticas de tamaño pequeño y aspecto morfológico maduro. No linfocitosis. No blastosis. Dismorfia moderada eritroide.
- T. PERLS: hierro de depósitos y eritroblástico ausentes (ferropenia central).
- Citometría de flujo:
 - 3% Fenotípicamente normales
 - 97% fenotípicamente patológicas. CD138, CD38 CD117 CD27 positivo: CD56 CD19 CD 45 negativo CD81 Neg/pos
- Citomorfológicamente compatible con
- **GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INDETERMINADO (GMSI)**
- Informe **citogenética/HIS**: 70% de células plasmáticas purificadas presenta la t(14;16) que implica la **fusion de los genes IGH y MAF**.
El significado pronóstico de ésta alteración es controvertido

Interconsultas:

- Neurologia:

A descartar mononeuritis múltiple.

Gammapatia monoclonal de significado incierto

- Hematología:

GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INDETERMINADO (GMSI)

Diagnosticos finales

- GAMMAPATIA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO IgG-K
- Traslocacion t(14;16) con fusion de los genes IGH y MAF,
- Neuropatia sensitiva tipo mononeuritis multiple

Evolucion

- Al cabo de 9 meses, manifiesta que ha mejorado de la sensación de acorchamiento y no tiene otros síntomas como pérdida de fuerza.
- Analítica sin cambios

Neuropatia paroproteinemica

Introduction

Peripheral neuropathy is defined as a disease or degenerative state of the peripheral nerves in which motor, sensory, or vasomotor nerve fibers are affected. The condition appears clinically as muscle weakness and atrophy, pain, and numbness [1]. Several monoclonal antibody-producing conditions are associated with peripheral neuropathy, and in these circumstances, the constellation of neurological symptoms are often referred to as paraproteinemic neuropathy (PPN) [2, 3]. As neuropathy

EPIDEMIOLOGY

The prevalence of monoclonal gammopathy is approximately 1% in those older than 50 years, and increases to approximately 3% in those older than 70 years.¹ Up to 10% of cases of idiopathic neuropathy are associated with monoclonal gammopathy, which is six- to tenfold higher than the prevalence in the general population.² The most common

Table 1 Close association between monoclonal IgM and peripheral neuropathy

Paraprotein	Proportion with paraprotein and neuropathy (%)	Proportion with paraprotein without neuropathy (%)
IgM	50	15
IgG	35	75
IgA	15	10

Immunopathology

The **cause** of the peripheral neuropathy in patients with monoclonal gammopathy is **not well understood**. In **some cases**, evidence suggests that the **M-protein cross-reacts with a neural antigen, such as myelin-associated glycoprotein (MAG)** – a glycoprotein found in the myelin sheath of central and peripheral nerves – sulfated glucuronyl paragloboside, and sulfatide, thus resulting in complement activation and nerve damage. **In other cases**, it is unclear whether the **damage is due to a secondary toxic or metabolic effect**. Table 1 summarizes the prominent

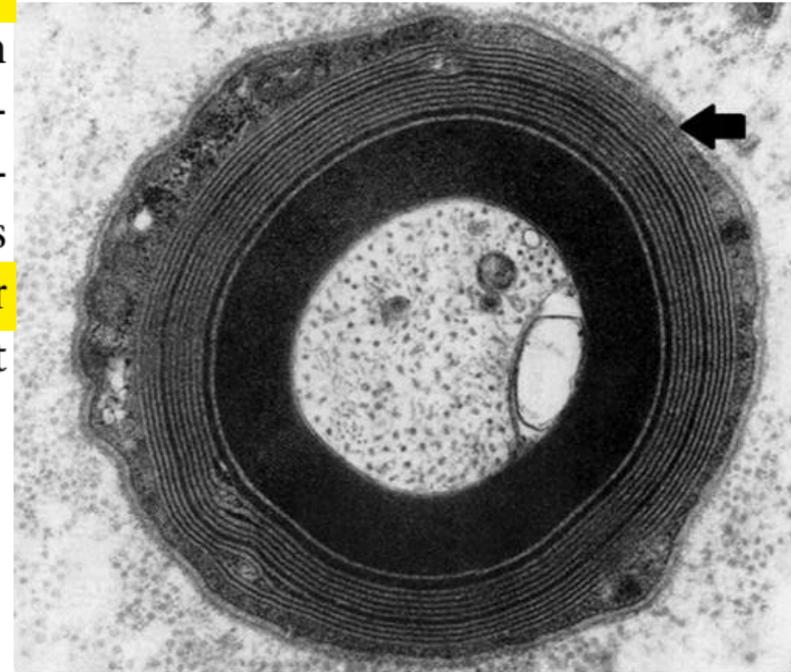


FIGURE 2. IgM anti-MAG neuropathy. Transmission electron microscopy (original magnification 9800 \times). The outer myelin lamellae of this axon are widely spaced (arrow). Courtesy of Dr. Robert E. Schmidt, Washington University.

I. Monoclonal Gammopathy Associated Peripheral Neuropathy

A. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)

- IgM
- Non-IgM: IgG, IgA

B. Multiple Myeloma (including smoldering multiple myeloma)

C. Waldenstrom Macroglobulinemia

II. POEMS Syndrome

III. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis

IV. Unrelated (coincidental neuropathy in patients with a monoclonal protein)

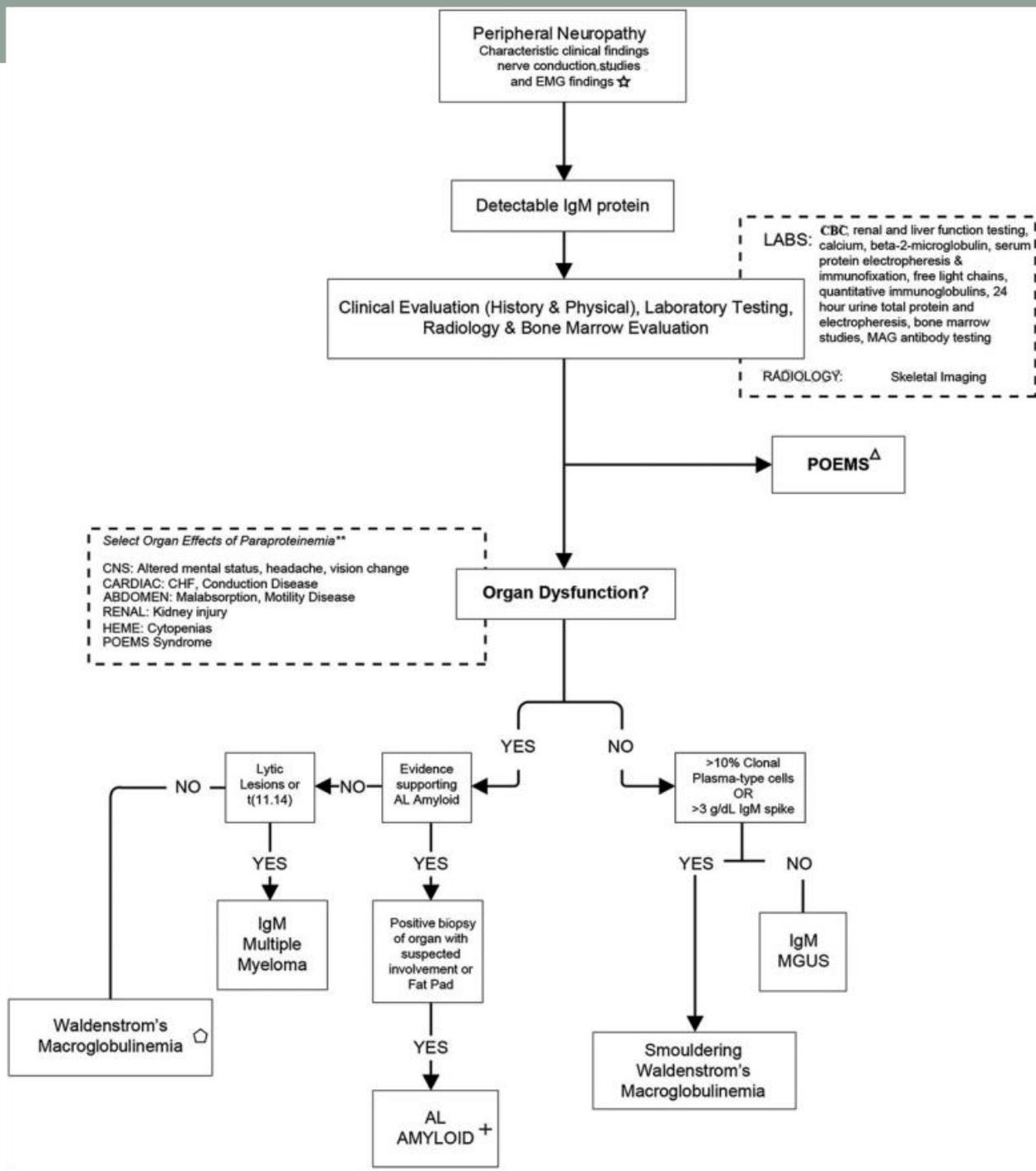
TABLE 1 Common characteristics of peripheral neuropathies in plasma cell dyscrasias

	Paraprotein	Clinical symptoms	Neuropathy pattern	Electrodiagnostic findings	Pathology
MGUS (IgM)	IgM-κ	Lower extremity numbness, ataxia, tremor	Distal, symmetric, sensory	Slow MCV, markedly prolonged DML, low TLI, conduction blocks, reduced sensory potentials	Loss of myelinated fibers with evidence of remyelination; IgM antibody bound to myelin; separation of myelin lamellae
MGUS (IgG or IgA)	IgG-κ or IgA-κ	Upper and lower extremity weakness and numbness	Proximal and distal, symmetric, sensorimotor	Slow MCV, prolonged DML	Endoneurial deposits and/or possible widening of myelin lamellae
MM	IgG-κ	Heterogeneous: weakness and/or numbness of the hands and/or feet	Heterogeneous: distal, symmetric, sensory, motor, or sensorimotor	Mild slowing of MCV, mildly reduced DL, and low-absent CMAPs and SNAPs	Axonal degeneration with occasional segmental demyelination
WM	IgM κ	Lower extremity numbness, ataxia, tremor	Distal, symmetric, sensorimotor	Reduced motor amplitude, increased fibrillation potentials	IgM antibody bound to myelin; separation of myelin lamellae
POEMS	IgG-λ	Ascending weakness, tingling, and burning	Distal, symmetric, motor > sensory	Uniform slow CV, normal TLI, no conduction blocks, reduced motor amplitude, increased fibrillation potentials	Demyelination with secondary axonal degeneration; increased thickness of the basal lamina and narrowing of endoneurial vessels; uncompacted myelin
AL amyloidosis	IgG-λ or only λ	Lower extremity tingling, burning, and weakness	Distal, symmetric, sensory followed by motor, with autonomic failure	Mild slowing of MCV, mild reduction in CMAP, mildly prolonged DL; absent SNAPs; increased fibrillation potentials	Endoneurial deposition of amyloid

Abbreviations: CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CMAP, compound muscle action potential; CV, motor nerve conduction velocity; DADS, distal acquired demyelinating syndrome; DL, distal latency; DML, distal motor latencies; MCV, mean corpuscular volume; MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance; MM, multiple myeloma; TLI, terminal latency index; SNAP, sensory neuron action potential.

Table 1. Examinations for patients with suspected paraproteinemic neuropathy

Routine workup
Clinically neurologic examination at baseline, and follow-up checks at regular intervals
Electrophysiologic test determines whether the polyneuropathy has an axonal (CMAP/SNAP) or a demyelinating (DML/MNCV/TLI and CB/TD) pattern
Serum protein electrophoresis (with the presence or absence of an M-protein), immunoelectrophoresis, or immunofixation (to demarcate the heavy- and light-chain types of the paraprotein)
Quantitative Ig levels
Serum light-chain quantification, and the detection of Bence-Jones protein (free light chains) in a random urine sample; if positive, 24-h urine collection for urine protein quantification
Full blood cell count with differential, kidney and liver function tests, calcium and phosphate levels, and erythrocyte sedimentation rate
Physical examination for involvement of systemic organs such as lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, ascites, edema, or macroglossia
Radiographic X-ray skeletal survey (including the skull, pelvic, spine, and ribs) to look for lytic or sclerotic lesions. If lytic or sclerotic lesions are strongly suspected, CT and/or MRI of the spine, pelvis, or whole body may be considered
Ultrasonography or CT of the chest, abdomen, and pelvis (to detect organomegaly or malignancy)
Bone-marrow aspiration and biopsy (required if the M-protein level is >15 g/L or the free-light-chain ratio is abnormal)
CSF analysis involving cellularity, cytospin, and protein level
Advanced workup
Serum VEGF levels if POEMS syndrome is suspected
Anti-MAG antibody ^a
MRI of nerve roots and brachial plexus, as for CIDP
Nerve biopsy ^b
Fat biopsy, most often when there is suspicion of amyloidosis



Tratamiento

gammopathy of undetermined significance [5]. Therapies depend on the particular PPN subtype and the pathophysiology involved, and range from intravenous immunoglobulin (IVIg), plasma exchange, and corticosteroids to rituximab and various chemotherapies.

Table 2 Treatment for paraproteinemia

Treatment	Indication
Intravenous immune globulin (IVIg)	FDA-approved treatment for CIDP
	FDA-approved treatment for multifocal motor neuropathy
	Treatment for IgA/IgG-MGUS-CIDP
	Alternative treatment for IgM-MGUS-distal demyelinating neuropathy (or rituximab, off-label use)
	Treatment of CANOMAD (off label use)
Corticosteroids	First line treatment for CIDP associated with M protein (off-label use)
	An alternative treatment for IgM/A/G-MGUS (after rituximab or plasma exchange, off label use)
Azathioprine	Alternative immunosuppressive treatment (after IVIg or corticosteroids) for CIDP associated with M protein (off-label use)
Rituximab	Alternative treatment for IgM-MGUS (off-label use)
	Alternative therapy for multifocal motor neuropathy (after IVIg, off label use)
Chlorambucil	Alternative therapy for IgM-MGUS (off label use)
Fludarabine	Alternative therapy for IgM-MGUS (off label use)
Melphalan	Treatment for POEMS
	In combination with prednisone as treatment for AL
Plasmapheresis (plasma exchange)	Alternative treatment of IgG/A MGUS
	May be helpful in severe cases of cryoglobulinemia.