

Esclerosis múltiple. Revisión bibliográfica

Dania Ruíz García¹ y Luis Alberto Solar Salaverri²

RESUMEN

La esclerosis múltiple es la causa principal de discapacidad neurológica en adultos jóvenes. Tiene un amplio espectro clínico, desde formas benignas a malignas. En Cuba, región tropical considerada de baja prevalencia, existen alrededor de 550 a 1 650 pacientes. La enfermedad se inicia entre los 20 y los 40 años, predomina en mujeres, su etiología es desconocida y diversos mecanismos patogénicos han sido planteados. Es inmunomediada y se caracteriza por desmielinización, edema, remielinización y daño axonal. Existe en forma silente, o sea, que es activa incluso durante la aparente estabilidad clínica. Sus formas clínicas son exacerbación-remisión, crónica progresiva, benigna y aguda fulminante. Para el diagnóstico se utilizan los criterios de *Mc Donalds* revisados. La resonancia magnética de imágenes tiene valor para el diagnóstico y para el pronóstico. La metilprednisolona se emplea en el tratamiento de los brotes y para retardar las recurrencias, y el interferón beta 1, en la forma progresiva secundaria.

Palabras clave: Esclerosis múltiple (EM), epidemiología, patofisiología, etiología, clínica, pronóstico, diagnóstico, tratamiento.

Han pasado más de 100 años desde que *Charcot*, *Carswell*, *Cruveilhier* y otros describieran las características clínicas y patológicas de la esclerosis múltiple (EM), sin embargo, continúa siendo un reto el conocimiento de su patogenia.¹⁻⁴ Es el trastorno inflamatorio más común del sistema nervioso central (SNC) y la causa principal de discapacidad neurológica en adultos jóvenes.⁵ Comienza típicamente en la edad adulta con pronóstico variable y amplio espectro clínico,⁶ con formas extremas malignas o benignas en el 20-40 % y formas intermedias en el resto. El 50 % de los pacientes sufren incapacidad en 15 años y el 80 % a los 30 años.^{7,8}

El sistema inmune juega un papel central en la patogenia de la EM,⁹ por lo que puede considerarse una enfermedad autoinmune. La respuesta inmune contribuye a la formación y mantenimiento de la lesión.

EPIDEMIOLOGÍA

*Kurtzke*¹⁰ clasificó las regiones del mundo según la prevalencia de EM, así tuvieran una alta prevalencia: (más de 30 casos x 100 000 hab) norte de Europa, sur de Australia y parte media de Norteamérica; baja prevalencia (menos de 5 casos x 100 000 hab) zonas cálidas; y prevalencia intermedia (5 a 30 casos x 100 000 hab) el resto del mundo.

En Canadá, Europa y Estados Unidos la prevalencia oscila entre 100 y 200 casos x 100 000 hab. En EE.UU. existen entre 250 000 y 350 000 pacientes.¹¹ En los países del Caribe se ha estudiado poco la enfermedad y los escasos datos epidemiológicos indican que la prevalencia es muy baja, ≤ 5 casos x 100 000 hab.¹⁰

Estudios realizados en Cuba entre 1980 y 1985 muestran una prevalencia de 5-15 casos x 100 000 hab, por lo que si se extrapola al total de la población podrían existir entre 550 y 1 650 pacientes de EM.¹² Igualmente estudios cubano-americanos muestran una prevalencia de 40 casos x 100 000,¹³ diferencia dada por factores genéticos y ambientales.

La afección se asocia al alelo HLA-DR2. El riesgo de adquirir la enfermedad es 20-40 veces mayor en los familiares de un enfermo, con respecto a la población general. Estudios en gemelos revelan que se presenta en el 31 % entre gemelos monocigóticos y solo en el 5 % entre gemelos dicigóticos. Predomina en el sexo femenino y en la raza blanca, y se inicia entre los 20 y 40 años, con un pico máximo a los 30. Solo en el 0,3-5,6 % de todos los casos se inicia en niños.¹⁴

ETIOLOGÍA

La causa se desconoce, se plantean mecanismos patogénicos diversos.¹⁵⁻²¹ Son múltiples los agentes biológicos que se han implicado como causa de la EM, entre ellos, los herpesvirus (herpes simple, varicela-zoster, Epstein-Barr, citomegalovirus y el hominis tipo 6), cuyas proteínas sirven de superantígeno que semeja la estructura de la mielina, por lo que pudiera desencadenar la enfermedad; también se citan los retrovirus, el virus del sarampión, el de la rabia, bacterias, clamidias, rickettsias, protozoos y micoplasma.²²⁻²⁷

PATOFISIOLOGÍA

La EM es una enfermedad autoinmune, cuyos antígenos están en la mielina del SNC,²⁸⁻³² que ocurre en personas genéticamente susceptibles, caracterizada por inflamación, desmielinización, daño axonal, gliosis y remielinización variable.^{29,33-35}

Se plantea como mecanismo posible de daño la interacción de factores genéticos y ambientales, que facilita el paso de células T y anticuerpos al SNC por daño de la barrera hemato encefálica (BHE). La activación de células T libera citoquinas proinflamatorias, que activan macrófagos y microglías.^{19,36} Los macrófagos son las células que dan inicio a las lesiones en la EM, fagocitan la mielina, promueven la desmielinización activa por secreción de citoquinas (factor de necrosis tumoral, IL-6, IL-1, radicales libres de oxígeno y enzimas proteolíticas) y actúan como células presentadoras de antígenos a los linfocitos T.³⁷⁻⁴² La mielina es importante en la conducción nerviosa y, además, protege al axón. La desmielinización provoca enlentecimiento o bloqueo de la conducción nerviosa por desaparición de la conducción saltatoria y exposición de los canales de K⁺ de la membrana axónica (normalmente cubiertos por mielina), causando prolongación del período refractario, lo que puede explicar la fatiga que tienen los pacientes durante el ejercicio.⁴³⁻⁴⁵

Las fibras desmielinizadas son particularmente sensibles a la temperatura corporal elevada como durante la fiebre, el ejercicio, o baños calientes (fenómeno de Uhthoff). Junto a la desmielinización tiene lugar remielinización, relacionada directamente con la preservación de los oligodendrocitos, mayor en las placas agudas y menor en las crónicas por la destrucción de los oligodendrocitos.⁴⁶ La remielinización no necesariamente mejora la función porque la nueva mielina puede ser fisiológicamente anormal.

Los síntomas paroxísticos (neuralgia trigeminal, miokimias) son debidos a la diseminación lateral del impulso nervioso por axones desmielinizados vecinos. La recuperación rápida de la función puede ser debida a resolución del edema y de la inflamación, mientras que una recuperación más tardía se debe a la utilización de vías axonales alternativas, a remielinización o aumento de canales de Na⁺ internodales.⁴⁷⁻⁴⁹

El daño axonal es producido por la desmielinización y proliferación anormal de los canales de Na⁺ en la membrana, con entrada de Na⁺ que se intercambia con Ca⁺ y este causa degeneración neural. El daño axonal acumulativo, se correlaciona con incapacidad irreversible.⁵⁰⁻⁵¹ Recientemente se creía que la EM solo era activa durante el ataque. Ahora con la resonancia magnética de imágenes (RMI) se ha demostrado que la enfermedad existe en forma silente, es decir, es activa, incluso durante su aparente estabilidad clínica.⁵²⁻⁵³ Estos hallazgos fueron presentados en la 115 Reunión Anual de la Academia Americana de Neurología en Atlanta, Georgia.⁸

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas típicas de la EM en relación con la localización del foco de desmielinización incluyen: trastornos sensitivos-motores en uno o más miembros (es la forma de presentación en alrededor del 50 % de los pacientes), neuritis óptica (síntoma inicial en el 25 % de los pacientes), diplopía por oftalmoplejía internuclear, ataxia, vejiga neurogénica, fatiga, disartria, síntomas paroxísticos como neuralgia trigeminal (se presenta en menos del 10 %), nistagmo, vértigo. Son más raros los signos corticales (afasia, apraxia, convulsiones, demencia) y los signos extrapiramidales (corea, rigidez).⁵⁴⁻⁵⁶

Se define el brote o exacerbación como la aparición o empeoramiento de los síntomas atribuibles a la enfermedad, con cambios en el examen neurológico que duren más de 24 h, con estabilidad previa de 30 días, en ausencia de fiebre, y que no regresan de forma espontánea. La frecuencia promedio de estos brotes es de 0,1 a 1 por año; la remisión puede ser completa.⁵⁷ Las formas clínicas son:

1. Remisión y exacerbación (80 %).
2. Crónica progresiva (10 %).
3. Benigna (10 %).
4. EM aguda tipo *Marburg* (pocos casos reportados).

La forma crónica progresiva puede ser: progresiva primaria (10-20 %) o progresiva secundaria (70 %).^{57,58} La EM aguda fulminante es una forma severa, con extenso déficit neurológico, que ocasiona la muerte en aproximadamente 1 año, por suerte, infrecuente.⁵⁹⁻⁶³ En 1906, *Otto Marburg*, describió a un paciente, que desarrolló un cuadro agudo de cefalea, confusión mental y hemiparesia izquierda que falleció en 26 días. En su necropsia apareció una extensa desmielinización supratentorial, con efecto de masa y pérdida axonal severa; así como pleocitosis linfocitaria 10-50 células en el líquido cefaloraquídeo (LCR).⁵⁸

PRONÓSTICO

Son predictores de mal pronóstico el curso progresivo desde el inicio, los síntomas motores y cerebelosos permanentes, los brotes frecuentes en los primeros 2 años y el sexo masculino. La

supervivencia es de aproximadamente 35 años, es causa de depresión moderada a severa (27-54 %), suicidio (que causa la muerte con una frecuencia relativa de 7,5 veces mayor que en la población general de la misma edad) o muerte por complicaciones secundarias a la inmovilidad.⁵⁷ Durante el embarazo disminuye la actividad de la enfermedad, pero ocurren exacerbaciones en el postparto.

DIAGNÓSTICO

Se considera una EM clínicamente definida la presencia de multifocalidad, lesión de sustancia blanca, remisión-exacerbación o crónica progresiva de 6 meses y no existencia de mejor explicación para los síntomas.⁶⁴ El soporte de laboratorio se utiliza como extensión del examen físico, e incluye: los potenciales evocados para detectar lesiones silentes y la presencia de bandas oligoclonales en el LCR, presente en el 90 % de los casos, como evidencia adicional.⁶⁵ Actualmente se utilizan para el diagnóstico los criterios de *Mc Donald's* revisados,⁶⁶ con sensibilidad de 73 % y especificidad de 87 %, que incluyen: evidencia de lesión diseminada en espacio y tiempo; RMI para contribuir a la determinación de la diseminación en espacio y tiempo, en pacientes con una lesión clínica; e investigaciones de soporte. Se utilizan las categorías: posible y definida. Los criterios de diseminación en espacio de la RMI incluyen:

- Una lesión gadolinio positiva o contrastada o 9 lesiones hiperintensas en T2.
- Una lesión infratentorial.
- Una lesión yuxtacortical.
- Tres lesiones periventriculares.

Los criterios de diseminación en tiempo de la RMI requieren una nueva RMI 3 meses después del evento inicial con una nueva lesión contrastada o 2 nuevas lesiones hiperintensas en T2.

COMPLEMENTARIOS

Alrededor del 65 % de los pacientes tienen un exceso de células inflamatorias en el LCR, entre 5 y 50/mm³, primariamente linfocitos T, incluyendo también células plasmáticas, macrófagos y leucocitos polimorfonucleares. En el LCR se realiza electroforesis de proteínas para detectar la presencia de bandas oligoclonales, que son más numerosas en casos de larga evolución de la enfermedad y asociadas a curso severo. Se determina además la concentración de albúmina, que normalmente no se sintetiza en el LCR, por lo que su presencia mide daño de la BHE. La presencia de componentes de la mielina implica desmielinización aguda, por lo que se encuentran durante las exacerbaciones, y se calcula el índice de IgG, que es normal por debajo de 0,66 y, si es mayor de 0,7, indica síntesis intratecal de IgG. Se utiliza la fórmula siguiente:

Índice de IgG =	IgG del LCR / IgG del suero.
	Albúmina del LCR / albúmina del suero.

La RMI en T1 con gadolinio detecta daño de BHE (placa activa). En T2 se detectan placas según estadio: agudas algodonosas y crónicas bien delimitadas.⁶⁷⁻⁷⁰

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las placas características de la enfermedad se presentan más comúnmente en la sustancia blanca periventricular, y dentro del tallo cerebral o la médula espinal. La placa activa o aguda es hiper celular con macrófagos y linfocitos T, edema y productos de degradación de la mielina. Hay conservación de los oligodendrocitos y en caso de larga evolución gliosis central. La placa inactiva o crónica es hipocelular, no hay productos de degradación de la mielina. Hay gliosis (placa esclerosada) y pérdida de oligodendrocitos.⁷¹⁻⁷⁴

TRATAMIENTO

Son aprobados por la FDA para el tratamiento de la EM la metilprednisolona, el interferón beta y el copaxone.⁷⁵⁻⁸⁵ La primera es útil en el brote, en la dosis de 1 g en infusión endovenosa por 5 días. Puede continuarse de un curso corto de prednisona oral o emplearse una dosis de 1 g mensual por 6 a 12 meses.⁷⁵

El uso del interferón se basa en su efecto antiviral e inmunomodulador. El interferón beta reduce la proliferación de células T, reduce la producción de factor de necrosis tumoral alfa (FNT α), disminuye la presentación de antígenos, altera la producción de citoquinas, aumenta la IL 10, disminuye el paso de células inmunes por la BHE y disminuye el interferón χ .^{18-23,34-36} El interferón beta 1b o betaferon no glicosilado, con un costo de tratamiento de \$ 10 000 al año, retarda el desarrollo de recurrencias en el 30 % de los casos.^{86,87} Se emplea por vía subcutánea en días alternos, en dosis de 8 millones de uds. Está aprobado su uso en la forma exacerbación-remisión y en la progresiva secundaria. Para la forma progresiva primaria ningún tratamiento ha sido aprobado por la FDA.

El interferón beta 1a o avonex natural, glicosilado recombinante, se emplea por vía intramuscular, semanal a la dosis de 6 millones de uds. El glatiramer acetato, copaxone o copolimero es una mezcla de polipéptidos sintéticos, que se emplea por vía subcutánea a la dosis de 20 mg diarios.^{88,89} El rebif o interferón beta 1a, formulación a altas dosis, ha sido aprobado su uso en Europa y Canadá. Se plantea que aumenta el riesgo de formación de anticuerpos neutralizantes.⁸⁴

La ciclofosfamida se emplea en las formas fulminantes a la dosis de 1 000 mg/m² mensual por 6 meses.^{90,91} Para formas progresivas, se utiliza el mitoxantrone por vía intravenosa a la dosis de 12 mg/m², cada 3 meses, por 2 años.

Igualmente, se usan varios medicamentos en el tratamiento sintomático o de las complicaciones.^{92,93} La vejiga espástica (40 % de los casos) se trata con anticolinérgicos como propantelina a 7,5-15mg, de 3 a 4 veces por día y oxibutinina a 2,5-5mg de 2 a 3 veces por día. La vejiga flácida o hipotónica (20 %) no responde a los colinérgicos como el betanecol y requiere cateterismo intermitente y antibióticos profilácticos. La discinergia detrusor-esfínter (40 %) se trata con anticolinérgicos y cateterismo intermitente.

Para la espasticidad se emplean: baclofeno de 5-20 mg 3 veces por día, diazepam 5 mg de 1 a 3 veces por día o clonazepam 0,5-2 mg. Para la depresión fluoxetina 20-40 mg por día; mientras que para el dolor o disestesia se emplean: carbamazepina, fenitoína o amitriptilina. En la fatiga se usa amantadina o aminopiridina, y por último para el temblor cerebeloso difícil de tratar se usa el clonazepam 0,5 mg 2 veces por día. Además del tratamiento medicamentoso, es necesario apoyo psicológico y fisioterapia.

SUMMARY

Multiple sclerosis. Bigliographical review

Multiple sclerosis is the main cause of neurological disability in young adults. It has a wide clinical spectrum from benign to malignant forms. In Cuba, a tropical region considered of low prevalence, there are approximately from 550 to 1 650 patients. The disease begins in individuals aged 20-40, with a predominance of females. Its aetiology is unknown, and diverse pathogenic mechanisms have been suggested. It is immunomediated, and it is also characterized by demyelination, edema, remyelination, and axonal damage. There is a silent form that may be active even during the apparent clinical stability. Its clinical forms are exacerbation-remission, progressive chronic, benign, and fulminant acute. The reviewed McDonald's criteria are used for the diagnosis. The magnetic resonance imaging (MRI) is valuable for the diagnosis and prognosis. Methylprednisolone is used to treat outbreaks, and to delay relapses, whereas Interferon β 1 is administered in the secondary progressive form.

Key words: Multiple sclerosis (MS), epidemiology, pathophysiology, aetiology, clinic, prognosis, diagnosis, treatment.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodríguez M, Weinshenker BJ. Multiple sclerosis. N. England J Med. 2000;343:938-52. Disponible en: <http://.nejm.org/cgi/ijlnkType=FULL&journalCode=nejm&resid=343/13/938> .
2. Omari KM, John GR, Sealfon SC, Raine CS. CXCR3 chemokine receptors on human oligodendrocytes: implications for multiple sclerosis. Brain 2005;128:1003-15.
3. Mi S, Miller RH, Lee X, et al. LINGO-1 negatively regulates myelination by oligodendrocytes. Nat Neurosci. 2005;8:745-51.
4. John GR, Shankar SL, Shafiq-Zagardo B, et al . Multiple sclerosis: re-expression of a developmental pathway that restricts remyelination. Nat Med. 2002;8:1115-21.
5. Lucchinetti C. The spectrum of idiopathic inflammatory demyelinating disease. In: American Academy of Neurology. Syllabi on CD ROM. 2000.
6. Hartung HP, Grossman RI. ADEM: distinct disease or part of the MS spectrum? Neurology 2001;56:1257-60.
7. Capello E, Voskuhl RR, McFarland HF, Raine CS. Multiple sclerosis: re-expression of a developmental gene in chronic lesions correlates with remyelination. Ann Neurol. 1997;41:797-805.
8. Atlanta. Georgia. AAN. 115 Annual Meeting. Natural Course of Multiple Sclerosis Redefined: National Inst of Neurological Disorder and Stroke, 16, 1990.
9. Hemmer B, Archelos JJ, Hartung HP. New concepts in the immunopathogenesis of MS. Nat Rev Neurosci. 2002;3:291-301.
10. Kurtzke JF. Geography in multiple sclerosis. J Neurol. 1977;215:1-26.
11. Anderson DW, Ellenberg JH, Leventhal CM, Reingold SC, Rodríguez M, Silberberg DH. Revised estimate of the prevalence of multiple sclerosis in the United States . Ann Neurol. 1992;31:333-6.
12. Cabrera Gómez JA, Santana Capote E, Echazabal Santana N, Días de la Fe, Casanova AM, Gómez L, et al. Estado actual de la esclerosis múltiple en Cuba. Rev Neurol. 2000;31(5):482-93.

13. Sheremata WA, Montes JG, Esquenazi V. Multiple Sclerosis in Cubans: A preliminary study of HTLV antigen. In Blattner WA, Ed. Human retrovirology. HTLV. New York: Raven Press,1990:327-32.
14. Silva A, Sa MJ. Esclerosis múltiple de inicio juvenil. Rev Neurol. 1999;28(11):1036-40.
15. Zang YC, Li S, Rivera VM. Increased CD8+ cytotoxic T cell responses to myelin basic protein in multiple sclerosis. J Immunol. 2004;172:5120-7.
16. Bielekova B, Goodwin B, Richert N, et al. Encephalitogenic potential of the myelin basic protein peptide (amino acids 83-99) in multiple sclerosis: results of a phase II clinical trial with an altered peptide ligand. Nat Med. 2000;6:1167-75.
17. Kappos L, Comi G, Panitch H. Induction of a non-encephalitogenic type 2 T helper-cell autoimmune response in multiple sclerosis after administration of an altered peptide ligand in a placebo-controlled, randomized phase II trial. Nat Med. 2000;6:1176-82.
18. Trinchieri G, Pflanz S, Kastelein RA. The IL-12 family of heterodimeric cytokines: new players in the regulation of T cell responses. Immunity. 2003;19:641-4.
19. Zhang GX, Gran B, Yu S. Induction of experimental autoimmune encephalomyelitis in IL-12 receptor-beta 2-deficient mice: IL-12 responsiveness is not required in the pathogenesis of inflammatory demyelination in the central nervous system. J Immunol. 2003;170:2153-60.
20. Crawford MP, Yan SX, Ortega SB. High prevalence of autoreactive, neuroantigen-specific CD8+ T cells in multiple sclerosis revealed by novel flow cytometric assay. Blood. 2004;103:4222-31.
21. Kivisakk P, Mahad DJ, Callahan MK. Expression of CCR7 in multiple sclerosis: implications for CNS immunity. Ann Neurol. 2004;55:627-38.
22. Boman J, Roblin PM, Sundstrom P, Sandstrom M, Hammerschlag MR. Failure to detect Chlamydia pneumoniae in the central nervous system of patients with MS. Neurology. 2000;54:265.
23. Coyle P K. Postinfectious encephalomyelitis. In: Davis L, Kennedy P. (eds). Infectious Disease of the Nervous System. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2000:84-108.
24. Jubelt B, Miller J. Viral infection and multiple sclerosis. In: Merrit's Neurology. Rowland L. (ed). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000:561.
25. Balabonov RD, Jubelt B, Miller J. Devic's disease. Viral infection and multiple sclerosis. In: Merrit's Neurology. Rowland L. (ed). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000.p.561.
26. Mattson DH. Postinfectious encephalomyelitis. In: Gilman S. (Ed). Medlink-Neurobase. 2nd. edition. San Diego: Arbor Publishing; 2000.
27. Soldan SS, Berti R, Salen N, Seccieiro P, Flamand L, Calabresi P et al. Association of human herpes virus 6 with M.S. increasing IgM response to HHV-6 early antigen and detection of serum HHV-6 DNA. Nat Med. 1997;3:1394-7.
28. Chitnis T, Najafian N, Benou C. Effect of targeted disruption of STAT4 and STAT6 on the induction of experimental autoimmune encephalomyelitis. J Clin Invest. 2001;108:739-47.
29. Deng C, Radu C, Diab A. IL-1 receptor-associated kinase 1 (IRAK1) regulates susceptibility to organ-specific autoimmunity. J Immunol. 2003;170:2833-42.
30. Chabas D, Baranzini SE, Mitchell D. The influence of the pro-inflammatory cytokine, osteopontin, on autoimmune demyelinating disease. Science. 2001;294:1731-5.
31. Lock C, Hermans G, Pedotti R. Gene microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis. Nat Med. 2002;8:500-8.

32. Bettelli E, Sullivan B, Szabo SJ, Sobel RA, Glimcher LH, Kuchroo VK. Loss of T-bet, but not STAT1, prevents the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med.* 2004;200:79-87.
33. Kornek B, Storch MK, Weissert R. Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis: a comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive, and remyelinated lesions. *Am J Pathol.* 2000;157:267-76.
34. Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Brück W. Acute axonal injury in multiple sclerosis: correlation with demyelination and inflammation. *Brain.* 2000;123:1174-83.
35. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodríguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol.* 2000;47:707-17.
36. Huseby ES, Liggitt D, Brabb T, Schnabel B, Ohlen C, Goverman J. A pathogenic role for myelin-specific CD8(+) T cells in a model for multiple sclerosis. *J Exp Med.* 2001;194:669-76.
37. Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL, Hafler DA. Loss of functional suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med.* 2004;199:971-9.
38. Waldner H, Collins M, Kuchroo VK. Activation of antigen-presenting cells by microbial products breaks self tolerance and induces autoimmune disease. *J Clin Invest.* 2004;113:990-7.
39. Kerfoot SM, Long EM, Hickey MJ. TLR4 contributes to disease-inducing mechanisms resulting in central nervous system autoimmune disease. *J Immunol.* 2004;173:7070-7.
40. Cua DJ, Sherlock J, Chen Y. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature.* 2003;421:744-8.
41. Lovett-Racke AE, Rocchini AE, Choy J. Silencing T-bet defines a critical role in the differentiation of autoreactive T lymphocytes. *Immunity.* 2004;21:719-31.
42. Monson NL, Brezinschek HP, Brezinschek RI. Receptor revision and atypical mutational characteristics in clonally expanded B cells from the cerebrospinal fluid of recently diagnosed multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol.* 2005;158:170-81.
43. Waxman SG, Craner MJ, Black JA. Sodium channel expression along axons in multiple sclerosis and its models. *Trends Pharmacol Sci.* 2004;25:584-91.
44. Kerschensteiner M, Stadelmann C, Dechant G, Wekerle H, Hohlfeld R. Neurotrophic cross talk between the nervous and immune system. Implication for neurological diseases. *Ann Neurol.* 2003; 53:292-304.
45. Neuhaus O, Archelos JJ, Harting HP. Immunomodulation in multiple sclerosis from immunosuppression to neuroprotection. *Trends Pharmacol Sci.* 2003;24:131-8.
46. Wilkins A, Majed H, Layfield R, Compston A, Chandran S. Oligodendrocytes promote neuronal survival and axonal length by distinct intracellular mechanisms: a novel role for oligodendrocyte-derived glial cell line-derived neurotrophic factor. *J Neurosci.* 2003;23:4967-74.
47. Lo AC, Saab CY, Black JA, Waxman SG. Phenytoin protects spinal cord axons and preserves axonal conduction and neurological function in a model of neuroinflammation in vivo. *J Neurophysiol.* 2003;90:3566-71.
48. Werner P, Pitt D, Raine CS. Multiple sclerosis: altered glutamate homeostasis in lesions correlates with oligodendrocyte and axonal damage. *Ann Neurol.* 2001;50:169-80.
49. Arnett HA, Fancy SP, Alberta JA. bHLH transcription factor Olig1 is required to repair demyelinated lesions in the CNS. *Science.* 2004;306:2111-5.

50. Diestel A, Aktas O, Hackel D. Activation of microglial poly (ADP-ribose)-polymerase-1 by cholesterol breakdown products during neuroinflammation: a link between demyelination and neuronal damage. *J Exp Med.* 2003;198:1729-40.
51. Wolswijk G. Oligodendrocyte survival, loss and birth in lesions of chronic-stage multiple sclerosis. *Brain.* 2000;123:105-15.
52. Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2000;54:1720-5.
53. Bjartmar C, Kidd G, Mork S, Rudick R, Trapp BD. Neurological disability correlates with spinal cord axonal loss and reduced N-acetyl aspartate in chronic multiple sclerosis patients. *Ann Neurol.* 2000;48:893-901.
54. Reder AT. Acute necrotizing hemorrhagic leukoencephalitis. In: Gilman S. (ed). *Medlink-Neurobase.* 2nd. edition. San Diego: Arbor Publishing; 2000.
55. Yamakawada K, Kuroda H, Fujihara K. Familiar neuromyelitis optica (Devic's syndrome) with late onset in Japan. *Neurology.* 2000;55:318-20.
56. L Barraquer-Bordas. Sobre el diagnóstico clínico de las formas espinales monotópicas de esclerosis múltiple. El valor del signo del abanico en el adulto. *Rev Neurol.* 2001;33(11):1046-8.
57. Andersen O. Myelitis. *Curr Op Neurol.* 2000;13:311-6.
58. Neumann-Andersen G, Lindgren S. Involvement of the entire spinal cord and medulla oblongata in acute catastrophic onset transverse myelitis in SLE. *Clin Rheumatol.* 2000;19:156-60.
59. Wijdicks EFM. Acute white matter disease. In: *Neurologic Catastrophes in the Emergency Department.* Boston: Butterworth-Heinemann, 2000:215-29.
60. Dale RC, de Sousa C, Chong WK. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain.* 2000;123:2407-22.
61. Reder AT. Transverse myelitis. In: Gilman S. (Ed). *Medlink-Neurobase.* 2nd. edition. San Diego: Arbor Publishing, 2000.
62. Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology.* 2001;56:1308-12.
63. Monaca C, Stojkovic T, De Seza J. Sclérose en plaqués fulminante. *Rev Neurol.* 2000;2:180-1.
64. Weinshenker BGW. Differential diagnosis of acute leukoencephalopathies. In: *American Academy of Neurology, Syllabi on CD ROM.* 2000 In: Gilman S. (ed). *Medlink-Neurobase.* 2nd. edition. San Diego: Arbor Publishing, 2000.
65. Owens GP, Ritchie AM, Burgoon MP, Williamson RA, Corboy JR, Gilden DH. Single-cell repertoire analysis demonstrates that clonal expansion is a prominent feature of the B cell response in multiple sclerosis cerebrospinal fluid. *J Immunol.* 2003;171:2725-33.
66. Mc Donald WL, Compston A, Edan G. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis. Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of M.S. *Annals of Neurology.* 2001;50(1):121-7.
67. Kalkers NF, Barkhof F, Bergers E, van Schijndel R, Polman CH. The effect of the neuroprotective agent riluzole on MRI parameters in primary progressive multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler.* 2002;8:532-3.
68. Frohman EM, Zhang H, Kramer PD. MRI characteristics of the MLF in MS patients with chronic internuclear ophthalmoparesis. *Neurology.* 2001;57:762-8.

69. Frohman EM, Goodin DS, Calabresi PA. The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2003;61:602-11.
70. Cercignani M, Bozzali M, Iannucci G, Comi G, Filippi M. Magnetization transfer ratio and mean diffusivity of normal appearing white and gray matter from patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70:311-7.
71. Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Ann Neurol*. 2004;55:458-68.
72. Brain biopsy in the evaluation of the acute leukoencephalopathies. In: American Academy of Neurology, Syllabi on CD ROM. 2000.
73. Geurts JJ, Bo L, Pouwels PJ, Castelijns JA, Polman CH, Barkhof F. Cortical lesions in multiple sclerosis: combined postmortem MR imaging and histopathology. *Am J Neuroradiol*. 2005;26:572-7.
74. Bjartmar C, Wujek JR, Trapp BD. Axonal loss in the pathology of MS: consequences for understanding the progressive phase of the disease. *J Neurol Sci*. 2003;206:165-71.
75. Thompson AJ, Kennard C, Swash M. Relative efficacy of methylprednisolone and ACTH in the treatment of acute relapse in MS. *Neurology Scand*. 1989;39:969-71.
76. Panitch HS. Interferons in multiple sclerosis: a review of the evidence. *Drug*. 1992;44:946-62.
77. Farrar JD, Murphy KM. Type I interferons and T helper development. *Immunol Today*. 2000;21:484-9.
78. Arnason BGW. Interferon beta in multiple sclerosis. *Neurology*. 1993;43:641-3.
79. Wandinger KP, Sturzebecher CS, Bielekova B. Complex immunomodulatory effects of interferon-beta in multiple sclerosis include the regulation of T helper 1-associated marker genes. *Ann Neurol*. 2001;50:349-57.
80. Goodkin DE. North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Prevention MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: Clinical and MRI result of a 3 year randomized controlled trial. *Neurology*. 2000;54; Suppl: 2352.
81. Lublin FD, Whitaker JN, Eidelman BH, Miller AE, Arnason BGW, Burks JS. Management of patients receiving interferon beta-1b for multiple sclerosis: Report of a consensus conference. *Neurology*. 1996;46:12-8.
82. Freedman MS, PRISMS Study Group. PRISMS 4-year results: evidence of clinical dose effect of interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology*. 2000;54:Suppl:2351.
83. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH. Intramuscular interferon Beta-1A therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343:898-904. Disponible en:
<http://content.nejm.org/cgi/ijlinkType=ABST&journalCode=nejm&resid=343/13/898> .
84. Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al . Interferon beta 1a (Rebif) in patients with acute neurological syndromes suggestive of multiple sclerosis: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 2000; 54:Suppl 3:A85-A86.
85. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. *Neurology*. 2002;58:169-78.
86. Dhib-Jalbut S. Mechanisms of action of interferons and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology*. 2002;58:Suppl 4:83-9.
87. Hughes R, SPECTRIMS Group. "Relapsing" versus "nonrelapsing" SPMS: different prognosis and response to interferon therapy in the SPECTRIMS study. *Neurology*. 2000;54:Suppl 3:A233-A233.
88. Wolinsky J S. Copolymer 1 a most reasonable alternative therapy for early relapsing M.S with mild disability. *Neurology*. 1995;45:1245-7.

89. Johnson KP, Brooks Cohen JA. Copolymer 1 reduce relapse rate and improves disability in relapsing-remitting M S. *Ann Neurol*. 1996;39:285-94.
90. Hauser SL, Dawson DM, Leirich JR. Intensive immunosuppression in progressive M S. *N Engl J Med*. 1983;308:173-80.
91. Weiner HL, Hauser SL, Hafler DA, Fallis RJ, Leirich JR, Dawson DM. The use of cyclophosphamide in the treatment of MS. *Ann N Y Acad Sci*. 1984;436:373-81.
92. Sahlas DJ, Miller SP, Guerin M. Treatment of acute disseminated encephalomyelitis with intravenous immunoglobulin. *Neurology*. 2000;54:1370-2.
93. Minden SL, Schiffer RB. Affective disorder in M S: review and recommendations for clinical research. *Arch Neurol*. 1990;47:98-104.
94. Cabrera Gómez JA, López Saura P. Interferón alfa en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple. Actualización y experiencia en Cuba. *Rev Neurol*. 1999;28(9):849-85.

Recibido: 25 de agosto de 2006. Aprobado: 25 de agosto de 2006.

Dra. *Dania Ruíz García*. Hospital Clínicoquirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, municipio Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.

¹Especialista de I Grado en Neurología y Medicina General Integral.

²Especialista de I Grado en Pediatría y Medicina General Integral. MSc en Infectología.