

REVISTA ESPAÑOLA DE

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Alteraciones de la sustancia gris en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente

Celia Oreja-Guevara^{1,3}, Marco Rovaris¹, Giancarlo Comi², Massimo Filippi¹

¹Neuroimaging Research Unit; ²Departamento de Neurología, Instituto Científico Universitario Hospital San Raffaele, Milán. ³Servicio de Neurología, Hospital de Fuenlabrada, Madrid.

Disability in multiple sclerosis. Is MS a more benign condition than previously supposed?

Sean J. Pittock¹, Moses Rodriguez²

From the Departments of Neurology¹ and Mayo Medical School and Graduate School², Mayo Clinic. Rochester.

La resonancia magnética aplicada al estudio de la esclerosis múltiple

Journal of Neuroimaging

Suplemento • número 4.

NOVEDADES BIBLIOGRÁFICAS

AGENDA DE CONGRESOS

REVISTA ESPAÑOLA DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

STAFF

Director:

Óscar Fernández

Servicio de Neurología
Hospital Carlos Haya. Málaga

Comité de redacción:

Secretaria de redacción: Celia Oreja Guevara

A. Alonso Torres
R. Bustamante Toledo
V. Fernández Sánchez

M. Guerrero Fernández
A. León Martín
L. Leyva Fernández

G. Luque Fernández
G. Mayorga Mayorga
J. A. Tamayo Toledo

Comité asesor:

Jose Carlos Álvarez Cermeño
Txomin Arbizu Urdain
Rafael Arroyo González
Marina Bujanda
Francisco Coret Ferrer
J. A. García-Merino
Miguel Ángel Hernández Pérez
Carlos Hernández Lahoz
Guillermo Izquierdo Ayuso

Madrid
Barcelona
Madrid
Navarra
Valencia
Madrid
Sta. Cruz de Tenerife
Oviedo
Sevilla

Xavier Montalbán Gairin
Fco. Javier Olascoaga Urtaza
Jose María Prieto González
Alfredo Rodríguez Antigüedad
Fco. Javier Saiz Hinajeros
Alberto Tuñón Álvarez
Clara de Andrés de Frutos
Purificación de Castro Lorenzo
Jordi Matías-Guiu Guía

Barcelona
San Sebastián
Santiago de Compostela
Basurto (Vizcaya)
Barcelona
Oviedo
Madrid
Pamplona
Madrid

EDITA:

 **Línea**
de Comunicación

C/ Concha Espina, 8 - 1º Dcha.
28036 Madrid
Teléfono: 91 411 00 32
Fax: 91 411 01 46
E-mail:
informacion@lineadecomunicacion.com

Depósito legal: M-24807-2006

ISSN: 1885-7590

Comité científico:

Yolanda Aladro Benito
Carmen Arnal García
Jose Ramón Ara Callizo
Joaquín Argente Alcalá
Manuel Arias Gómez
Julián Benito
Wadih Bowakin Dib
Luís Brieva Ruíz
Inma Bonaventura Ibars
Carmen Durán Herrera
Joaquín Escudero Torrella
Ricardo Fernández Bolaños
Dionisio Fernández Uría
Jesús Foronda Benoga
Pedro García Ruíz-Espiga
Juan Carlos García-Manco
María Pilar Granés Ibáñez
Pedro Guardado Santerías

Getafe (Madrid)
Granada
Zaragoza
Cádiz
S. de Compostela
Móstoles (Madrid)
Valladolid
Lleida
Tarrasa (Barcelona)
Badajoz
Valencia
Sevilla
Asturias
Jaén
Madrid
Bilbao
Lérida
Almería

Miguel Guerrero Fernández
Jose Mª Gutiérrez García
Cristina Íñiguez Martínez
Francisco Lacruz
José Meca Lallana
Celia Oreja Guevara
Ángel Pérez Sempere
Cristina Ramo Tello
Jordi Río Izquierdo
Elena Rodríguez García
Jesús Romero López
Jaume Roquer González
Fernando Sánchez López
Mar Tintoré Subirana
Antonio Uclés
Antonio Yusta Izquierdo
Juan José Zarranz
Imirizaldu

Granada
Valladolid
Zaragoza
Navarra
Murcia
Madrid
Alicante
Badalona
Barcelona
Madrid
Vigo
Barcelona
Córdoba
Barcelona
Sevilla
Guadalajara
Bilbao

SUMARIO

REVISTA ESPAÑOLA DE
**ESCLEROSIS
MÚLTIPLE**
Volumen I - Nº 1 - Mayo de 2006

Alteraciones de la sustancia gris en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente

Celia Oreja-Guevara^{1,3}, Marco Rovaris¹, Giancarlo Comi², Massimo Filippi¹

¹Neuroimaging Research Unit; ²Departamento de Neurología, Instituto Científico Universitario Hospital San Raffaele, Milán. ³Servicio de Neurología, Hospital de Fuenlabrada, Madrid.

5

Disability in multiple sclerosis. Is MS a more benign condition than previously supposed?

Sean J. Pittock¹, Moses Rodriguez²

From the Departments of Neurology¹ and Mayo Medical School and Graduate School², Mayo Clinic. Rochester.

12

La resonancia magnética aplicada al estudio de la esclerosis múltiple

Journal of Neuroimaging

Suplemento 4 - Octubre de 2005.

23

Novedades bibliográficas

24

Agenda de congresos

31

Normas de publicación

34

Alteraciones de la sustancia gris en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente

CELIA OREJA-GUEVARA^{1,3}, MARCO ROVARIS¹, GIANCARLO COMI², MASSIMO FILIPPI¹

¹Neuroimaging Research Unit; ²Departamento de Neurología, Instituto Científico Universitario Hospital San Raffaele, Milán. Italia. ³Servicio de Neurología, Hospital de Fuenlabrada, Madrid, España.

RESUMEN. En la esclerosis múltiple, la resonancia por tensor de difusión (RM TD) y por transferencia magnética (RM TM) ha descubierto el daño oculto estructural en los tejidos cerebrales de apariencia normal. Veintiseis pacientes con EMRR fueron estudiados durante dieciocho meses. Las visitas clínicas cuantificando con la escala EDSS fueron cada tres meses. Las secuencias de eco gradiente 2D con y sin saturación de pulso de TM fueron obtenidas sólo al inicio. Las secuencias de doble eco, tensor de difusión y T1 postcontraste fueron obtenidas al inicio y cada tres meses. Los objetivos de este estudio eran: investigar si la RM TD es sensitiva a los cambios de daño cerebral en estudios longitudinales y para estudiar si la evaluación de distintos parámetros de la RM TM en un momento determinado proporciona un valor pronóstico a corto plazo de la evolución de la enfermedad en pacientes con EMRR.

Palabras clave: esclerosis múltiple, resonancia magnética, tensor de difusión, transferencia por magnetización, sustancia gris.

SUMMARY. In MS, Diffusion Tensor MRI and Magnetizations Transfer MRI have disclosed the presence of "occult" structural damage in the normal-appearing brain tissues. Twenty-six untreated patients with RRMS were followed-up for 18 months. Clinical follow-up comprised neurological visits with expanded disability status scale (EDSS) rating every three months. 2D gradient echo with and without a saturation MT scans were obtained at baseline. Dual-echo, DT and post-contrast T1-weighted MRI scans of the brain were obtained at baseline and then every three months. The objective are: To investigate whether diffusion tensor (DT) magnetic resonance imaging (MRI) is sensitive to longitudinal changes of brain damage and to ascertain whether a single time-point MT MRI evaluation can provide us with prognostic markers for the short-term disease evolution in patients with RRMS.

Key words: multiple sclerosis, magnetic resonance imaging, diffusion tensor magnetic resonance imaging, magnetization transfer, grey matter.

La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central. Durante el curso de esta enfermedad se suceden fenómenos de desmielinización, degeneración axonal y daño cortical. En la esclerosis múltiple la acumulación progresiva del daño tisular es probablemente uno de los principales factores que contribuye a los déficits neurológicos incapacitantes. Por tanto, es de extrema importancia determinar la extensión completa de esos cambios patológicos y cómo se comportan a lo largo del curso de la enfermedad. En los cambios patológicos de la enfermedad no son sólo relevantes las lesiones visibles con las técnicas convencionales de resonancia magnética (RM), sino que también lo es el daño oculto del tejido cerebral de apariencia normal¹ (TCAN) ya sea en la sustancia blanca de apariencia normal (SBAN) o en la sustancia gris de apariencia normal (SGAN). El daño cerebral axonal y la degeneración waleriana de las neuronas se inicia en las fases más iniciales de la enfermedad^{2,3}.

Las técnicas de RM convencionales usadas en la esclerosis múltiple son sensibles para detectar la formación de nuevas lesiones y cambios de la lesión a lo largo de la enfermedad, pero carecen de la especificidad patológica necesaria para distinguir entre los sustratos heterogéneos de las lesiones (desmielinización,

remielinización, edema, gliosis, pérdida axonal) y, además, no pueden cuantificar la magnitud y severidad del daño fuera de las lesiones, es decir, en la sustancia blanca de apariencia normal y la sustancia gris de apariencia normal. Esto explica la correlación moderada entre el desarrollo de la discapacidad y los resultados de la resonancia magnética⁴. Para superar estas limitaciones se han desarrollado técnicas modernas de resonancia magnética como la RM por tensor de difusión y la RM por transferencia de magnetización que permiten estudiar más detalladamente la patología y evolución de esta enfermedad.

La RM por tensor de difusión (RM TD) es una técnica muy prometedora, porque es capaz de estimar de una forma fiable la extensión de los daños ocurridos dentro y fuera de las lesiones visibles en T2. La difusión se basa en el movimiento translacional al azar de las moléculas. En algunos tejidos, como la sustancia blanca, la movilidad de las moléculas no es igual en todas las direcciones. Esta propiedad se denomina anisotropía, y resulta de la variación de la difusividad medida en un tejido y la dirección tisular. Como los tractos fibrosos de la sustancia blanca (SB) consisten en axones alineados de mielina, la difusión del agua es mayor en el eje mayor de las fibras axonales. Atendiendo a estas condiciones, la forma de caracterizar completa-

mente la difusión es como un tensor. A partir de este concepto se pueden analizar dos índices cuantitativos: la difusividad media (D), que es afectada por el tamaño, y la integridad celular y la anisotropía fraccionada (AF), que refleja el grado de alineación de las estructuras celulares dentro de los tractos fibrosos y la integridad estructural. Usando análisis de histogramas se pueden obtener mapas de D y AF del tejido cerebral (TC), de la sustancia blanca (SB) y de la sustancia gris (SG).

Sólo tres estudios previos⁵⁻⁷, todos ellos realizados con análisis de las regiones de interés (RI) y no con análisis por histogramas, han investigado la sensibilidad de la RM TD en estudios longitudinales.

El presente estudio planteó las siguientes cuestiones para resolver con la técnica de tensor de difusión: ¿es la RM por tensor de difusión sensible a los cambios producidos en la patología de la EM en un periodo limitado de tiempo? ¿Podrían estos cambios tener una relación con los resultados clínicos o los parámetros de la RM convencional?

La transferencia de magnetización (TM) es otra técnica moderna de RM, cuantitativa, basada en las interacciones y el intercambio entre los protones de un fluido libre en un tejido con los protones de las macromoléculas. Es, como la RM TD, sensible a los procesos patológicos que modifican la integridad tisular y a las alteraciones ocultas del tejido cerebral. Hay varias evidencias que sugieren que una reducción marcada de los valores del porcentaje de la transferencia de magnetización (PTM) en las lesiones desmielinizantes indican un daño tisular severo⁸. La evidencia más clara se mostró en un estudio post-mortem que mostraba una correlación fuerte de los valores de PTM de las lesiones desmielinizantes en la SBAN con el porcentaje de axones residuales y el grado de desmielinización⁹. La disminución del PTM en la SBAN y SGAN ha sido demostrada en varios estudios¹⁰. Con esta técnica de RM en el estudio presente se propuso investigar si la RM TM podría tener un valor pronóstico a corto plazo en pacientes con EMRR.

□ Material y métodos

Pacientes

Se estudiaron 26 pacientes con una EM clínicamente definida¹¹ con un curso remitente recurrente¹². Dichos pacientes no recibieron ni antes ni durante el periodo de estudio ningún tratamiento con sustancias inmunomoduladoras. La duración del estudio fue de 18 meses. El seguimiento clínico fue realizado cada tres meses y los pacientes fueron evaluados por un neurólogo que no conocía los resultados de la RM. Se realizó la escala EDSS¹³ cada visita. Los brotes fueron tratados con 1 gr. de metilprednisolona durante cinco días. Al final del estudio se consideró empeoramiento

clínico cuando el EDSS había aumentado 1 punto o más con relación al inicio del estudio. El estudio fue aprobado por el comité local de las instituciones participantes.

Resonancia magnética

Se realizaron las RM cerebrales con técnicas convencionales y con la técnica de tensor de difusión al inicio del estudio y cada tres meses. Sin embargo, la RM por transferencia de magnetización se realizó sólo al inicio del periodo de estudio.

Se usaron las siguientes secuencias: doble eco TSE, CSE T1 postcontraste, cinco minutos después de administrar 0,1 mmol/kg de gadolinio-DTPA, imágenes 2D con y sin pulso de saturación de TM y CSE con gradientes de difusión aplicados en 8 direcciones no colineales. Se realizaron 24 imágenes de 5 mm de espesor, matriz 256 x 256, FOV 250 x 250 mm de las secuencias T1 y doble eco. Las imágenes se posicionaron paralelas a la línea que une las partes del cuerpo calloso más ínfero-anterior y más ínfero-posterior. Las imágenes de TM fueron obtenidas siguiendo los mismos parámetros de adquisición. Para las imágenes de tensor de difusión se realizaron 10 imágenes axiales contiguas con un espesor de 5 mm, matriz 128 x 128 y FOV de 250 x 250 mm. Para las imágenes del periodo de seguimiento, los pacientes fueron cuidadosamente repositionados en la resonancia magnética siguiendo las líneas directivas publicadas¹⁴.

Análisis de las imágenes

Dos observadores experimentados, sin conocimiento de a quién pertenecían las imágenes, identificaron y cuantificaron las lesiones hiperintensas en densidad protónica, las hipointensas e isodensas en T1 y las lesiones captantes de gadolinio. También se cuantificó la carga lesional de las lesiones hiperintensas en T2, hipointensas en T1 y las lesiones captantes de gadolinio, usando una técnica de segmentación lesional¹⁵.

Además, se midieron los volúmenes normalizados del tejido tisular completo, de la sustancia blanca y de la sustancia gris por un método completamente automático, la versión transversal del software SIENA (SIENAX). Los cambios porcentuales de los cambios de volumen cerebral entre el inicio y fin del estudio fueron también calculados usando SIENA.

Los mapas de difusividad media y anisotropía fraccionada fueron creados y corregistrados con las imágenes de doble eco siguiendo el método descrito por Cercignani (2001)¹⁶. Siguiendo también el método descrito por Cercignani se crearon los mapas PTM de tejido cerebral completo, tejido cerebral de apariencia normal, sustancia blanca de apariencia normal y sustancia gris de apariencia normal. Se crearon histogramas normalizados de los mapas de difusividad media,

AF y de PTM de las estructuras antes mencionadas siguiendo el mismo método. En cada histograma se calcularon los siguientes parámetros: el promedio, la altura máxima, y la posición.

Análisis estadísticos

Se usó un modelo mixto de random-effect con niveles autorregresivos de autocorrelación y dependencia temporal para analizar los cambios de las variables derivadas de RM a lo largo del tiempo. Se definió una p corregida de Bonferroni de 0,0045 como punto de corte significativo. Las correlaciones fueron evaluadas usando el coeficiente de correlación de Spearman. Se usó un modelo de regresión logística univariable ajustado para la duración del seguimiento, para observar las variables clínicas y variables de RM como predictores independientes de deterioro del EDSS al final del seguimiento.

Se realizó un análisis multivariable para evaluar los cambios dependientes de la métrica de la RM convencional y las variables derivadas de la RM TD con un cambio significativo durante el periodo de estudio. La elección de las variables independientes se hizo a priori y basada en consideraciones biológicas.

Resultados

Se estudiaron 26 (18 mujeres y 8 hombres) pacientes con EMRR. Su edad media fue 36,0 años (25-50 años), la duración media de la enfermedad fue de 10 años (de 1 a 15 años) y el valor medio de EDSS fue 1,5 (0,0 a 4,0) al inicio del estudio y 2,0 (0,0 a 4,0) al final del estudio. Durante el seguimiento, 16 pacientes sufrieron brotes, con un total de 36 brotes. Al final del estudio se consideró que 7 pacientes (27%) habían empeorado.

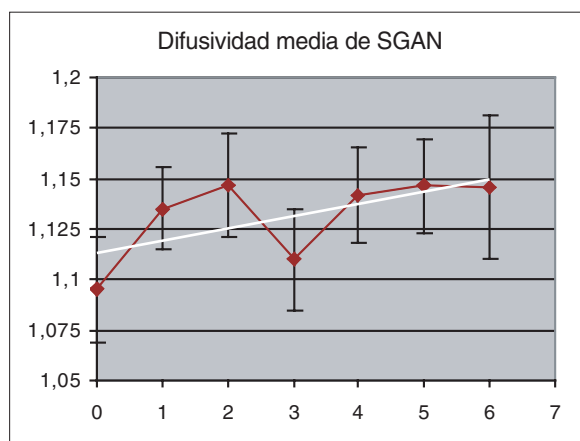


Figura 1 Difusividad media en la SGAN durante todo el estudio.

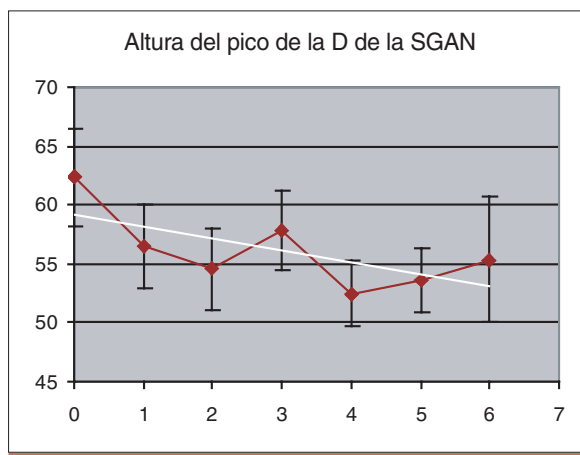


Figura 2 Altura del pico del histograma de la difusividad media en la SGAN durante todo el estudio.

Tabla 1 Resultados de RM convencional y RM TD al inicio y al final del estudio

	Inicio	Final	p
T2 (ml)	12,1 (8,9)	15,9 (9,0)	<0,0001
Carga lesional T1 (ml)	2,5 (2,8)	2,8 (2,8)	0,08
Volumen TCN (ml)	1520,5 (95,9)	1490,5 (72,5)	0,0002
Volumen SB (ml)	827,1 (68,3)	805,8 (49,7)	0,10
Volumen SG (ml)	693,4 (65,9)	684,6 (43,5)	0,11
Promedio de lesión \bar{D}	1,00 (0,08)	1,02 (0,07)	0,01
Promedio de lesión AF	0,28 (0,03)	0,27 (0,02)	0,0001
Promedio de SGAN \bar{D}	1,09 (0,06)	1,14 (0,07)	0,0014
Promedio de SBAN \bar{D}	0,85 (0,02)	0,86 (0,03)	0,54
Altura pico de SGAN \bar{D}	62,3 (9,7)	55,3 (11,1)	<0,0001
Altura pico de SBAN \bar{D}	152,9 (22,6)	152,1 (24,3)	0,53

\bar{D} expresado en mm²/sec. AF: índice sin dimensiones. Los datos son la media (desviación standard). Los valores del análisis trend se encuentran en el texto. En negrita, valores significativos de P después de la corrección de Bonferroni. Para las abreviaturas, ver el texto.

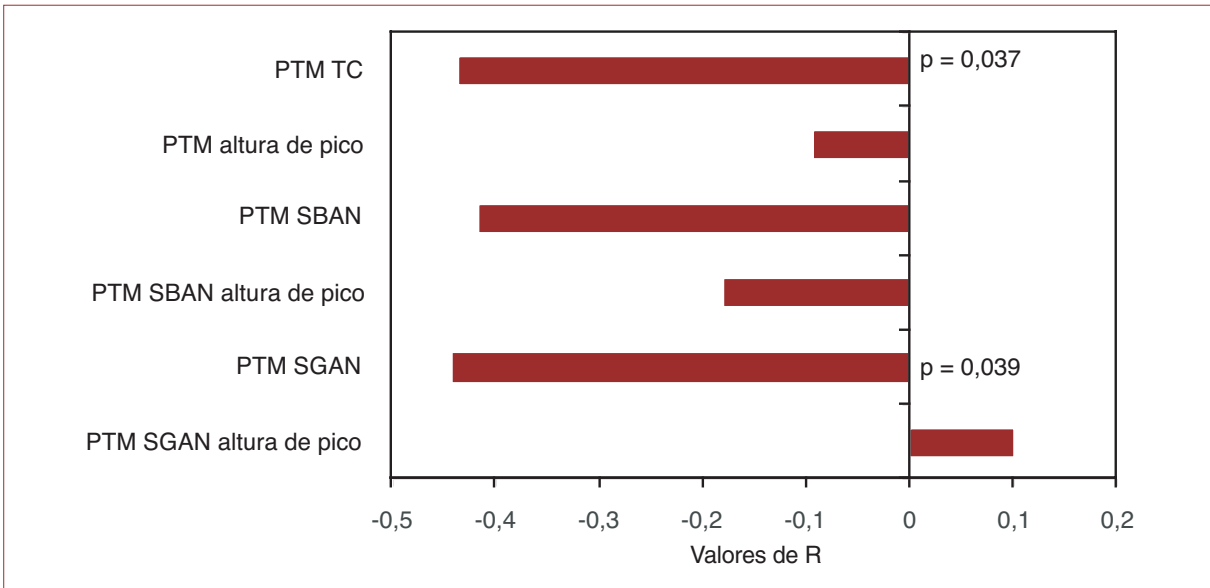


Figura 3 Correlaciones univariantes entre los cambios de EDSS durante el estudio y los distintos parámetros de la RM TM.

Se realizaron en total 177 sesiones de RM TD. En cinco pacientes no se vieron nuevas lesiones captantes de gadolinio en ningún momento del estudio. La Tabla I explica los resultados de la RM convencional y de la RM TD al inicio y al final del estudio. El porcentaje de los cambios de volumen cerebrales entre el inicio y el fin del estudio fue de $-0,91\%$ (DS $0,27\%$). El análisis temporal reveló un aumento significativo de la carga lesional en T2 ($\beta= 657$; $p < 0,0001$) y un aumento significativo de D en la SGAN ($\beta= 0,0006$, $PA= ,001$) durante todo el periodo de estudio (Figura 1). Se encontró una reducción significativa de la altura del pico de la D de la SGAN ($\beta= -1,03$; $P < 0,001$) (Figura 2) y del promedio de las lesiones de AF ($\beta= -0,002$, $P < ,001$).

No se encontraron correlaciones significativas entre los resultados de D y AF y la evolución clínica, número de brotes o actividad de la enfermedad, con excepción de la correlación entre los cambios de carga lesional en T2 y los cambios de la altura del pico del histograma de SGAN ($r = -0,66$, $p = 0,001$). Además, se observó que al inicio del estudio se correlacionaban el aumento del promedio de la D de la SGAN y la disminución de la altura del pico de la D de la SGAN con los cambios concomitantes de la carga lesional en T2. Los cambios en el promedio de AF de las lesiones no fueron correlacionados de una forma significativa con relación a todas las covariables examinadas.

La Tabla II muestra los resultados del PTM al inicio del estudio. No se encontraron correlaciones entre las medidas convencionales de RM y los cambios de EDSS al final del estudio. Al realizar los análisis de regresión logística univariable se encontraron correlaciones entre el promedio del PTM del TC ($r = -0,438$; $p = 0,03$) y la

Tabla II Resultados de RM TM al inicio del estudio

	Baseline
Promedio PTM (%) de TCN	39,2 (0,2)
Altura del pico PTM de TCN	96,5 (2,4)
Promedio PTM (%) de SGAN	37,6 (0,2)
Altura del pico PTM de SGAN	91,3 (1,8)
Promedio PTM (%) de SBAN	40,8 (0,3)
Altura del pico PTM de SBAN	139,5 (6,1)

Los datos son la media (desviación standard). Para las abreviaturas ver el texto.

SGAN ($r = -0,36$; $p = 0,03$) al inicio del estudio con los cambios en EDSS después de 18 meses (Figura 3). Además, se observó una tendencia en la correlación entre PTM SBAN al inicio del estudio y los cambios de EDSS al final del estudio ($r: -0,418$, $p = 0,053$).

No hubo correlaciones significativas entre el número de brotes y el estudio basal de los parámetros derivados de PTM. Se encontró una tendencia correlacional del promedio del PTM del TC (38,5% and 37,0%) y SBAN (39,5% and 37,8%) que fue más bajo en el subgrupo de los que empeoraron clínicamente que en el subgrupo de los que no empeoraron ($p = 0,110$ and $0,077$).

□ Discusión

Desde hace mucho tiempo se reconoció que aunque la patogenia de la EM es principalmente desmielinizante, también presenta daño y pérdida axonal¹⁷, lo cual ha sido confirmado y cuantificado años después con los trabajos de Trapp¹⁸. Actualmente se reconoce que hay un

componente neurodegenerativo en la EM. Así, se han demostrado alteraciones en la sustancia gris y se ha cuantificado la extensión de la patología neuronal en estudios post-mortem¹⁹.

Estudios recientes usando técnicas de resonancia cuantitativas como la resonancia magnética de tensor de difusión y la RM de transferencia de magnetización, han confirmado que el daño tisular no sólo se produce en las lesiones visibles en T2 sino también en la SBAN y en la SGAN²⁰⁻²². Hasta ahora, pocos estudios²³⁻²⁴ han investigado si la RM TD es sensible a los cambios de daño tisular microestructural en el curso del tiempo. Todos ellos han sido con grupos de pocos pacientes y usando el análisis por regiones de interés (RI).

En el presente estudio longitudinal se investigó la capacidad de la RM TD y el análisis por histogramas de proporcionar información nueva en la evolución del daño tisular en la EM durante un periodo de 18 meses. Los cambios que se observaron en los parámetros de la RM convencional consistieron en un incremento significativo de la carga lesional en el periodo de estudio. Esto coincide con el dato de que cada paciente en promedio había acumulado unas 20 nuevas lesiones visibles en T2 durante ese periodo. Sin embargo, es interesante que la carga lesional en T1 durante el intervalo de tiempo estudiado no cambió significativamente; probablemente, esto se debió a que dicho periodo fue breve para poder reflejar daños severos de SB (agujeros negros en T1). Los volúmenes de SB y SG normalizados no disminuyeron significativamente, como era esperado.

El hecho más destacado y nuevo de este estudio fue la detección de un aumento progresivo significativo de la SGAN durante el periodo de tiempo estudiado²⁵, el cual correlacionaba con el aumento concomitante de carga lesional en T2, pero no con las variaciones de volumen de SB, SG, y TC. Esto sugiere que desde el inicio de la fase remitente-recurrente de la enfermedad existe ya un daño progresivo de la SG, el cual puede ser uno de los factores responsables del desarrollo de la atrofia cerebral y de algunas de las manifestaciones clínicas de la enfermedad como las alteraciones neuropsicológicas.

En estudios previos transversales se observó que el promedio de la difusividad de la SGAN era mayor significativamente en los pacientes de EM que en los controles sanos y que los cambios de la SGAN eran más pronunciados en las formas más discapacitantes de la enfermedad²⁴. Se encontró una correlación moderada entre las alteraciones cognitivas y la difusividad en la SGAN en pacientes poco discapacitados con EMRR²³. Estos resultados también son apoyados por resultados en estudios con PET²⁶ y RM cuantitativa estructural²⁷, que muestran las alteraciones funcionales y estructurales de la SGAN en pacientes con distintos fenotipos de EM.

Teniendo este descubrimiento en mente sería importante reflexionar sobre cuáles pueden ser los factores responsables del aumento progresivo de la difusividad en la sustancia gris y por tanto del daño progresivo de ésta. Podría haber dos explicaciones: una de ellas sería el desarrollo progresivo y acúmulo de las nuevas lesiones de EM en la SGAN, debido a la actividad florida que presentan dichos pacientes en la SB, lo cual es demostrado por varios estudios^{28, 29}. La explicación alternativa y no excluyente sería la degeneración progresiva retrógrada de neuronas secundarias al daño de las fibras transversales de las lesiones en SB³⁰. La degeneración retrógrada podría contribuir al daño progresivo observado en la SGAN; esto quedaría demostrado por la correlación significativa de la carga lesional visible acumulada en T2 y el aumento de la difusividad en la SGAN.

En este estudio no se encontraron correlaciones entre los cambios clínicos y los parámetros de RM TD durante el periodo estudiado. Esto no excluye que la RM TD no pueda ser utilizada en un futuro como marcador pronóstico útil de la evolución clínica considerando periodos de estudio más largos. Sin embargo, en este mismo estudio pudimos demostrar utilizando la segunda técnica moderna de RM no convencional, la transferencia de magnetización, el segundo hecho destacado y nuevo. Se demostró que los valores de PMT de la SGAN y del TC al inicio fueron correlacionados significativamente con los cambios en el EDSS de los pacientes con EMRR estudiados durante el periodo del estudio³¹. Esto sugiere un valor predictivo de ciertos parámetros de la RM TM a corto plazo en la evolución del grado de discapacidad en pacientes con EMRR. La severidad de las alteraciones detectadas en la SGAN parecen ser el factor predictivo más fuerte del empeoramiento clínico. Este valor predictivo no depende de la severidad de la atrofia de la SG.

En un estudio previo de Rovaris³² se muestra que los cambios en el TPM del TC después de un año podrían proporcionar información pronóstica con respecto a la evolución a medio plazo de los pacientes con EM. Sin embargo, los cambios de la SBAN no mostraron una correlación significativa con los cambios en el EDSS, lo cual no discrepa con los estudios previos, ya que los cambios en SGAN difieren por lo menos con relación a la extensión y localización de aquellos acaecidos en la SBAN³³. Además, los cambios metabólicos detectados en la SGAN, usando RM por espectroscopia, difieren también de los detectados en la SBAN, sugiriendo diferencias en la patología subyacente a ambos compartimentos. No se encontraron diferencias significativas entre los parámetros de la RM convencional y los derivados de la RM TM, pero sí se encontró que el PTM de la SGAN y del TC fue más bajo en el grupo que mostró

un empeoramiento del EDSS en más de un punto que en el grupo que no mostró empeoramiento, lo cual implica que las alteraciones en la SGAN pueden suponer un riesgo potencial de empeoramiento clínico de los pacientes.

Como conclusión, el daño tisular de la SG es un componente importante de la enfermedad. Esta implicación podría contribuir a los cambios funcionales

adaptativos en la EM. Desde los inicios de la fase RR existe un daño importante en la SG, que progresa con el curso de tiempo. Éste es un factor que no era reconocido previamente y que puede ser responsable de la atrofia cerebral. Además, los cambios en el TC y en los parámetros de la RM TM de la SGAN parecen ser un factor pronóstico en los cambios en la evolución clínica de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 239-245.
- 2.- Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A, Schuchardt J, Brück W. Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain* 2002; 125: 2202-2212.
- 3.- Casanova B, Martínez-Bisbal MC, Valero C, Celda B, Marti-Bonmati L, Pascual A, Landente L, Coret F. Evidence of Wallerian degeneration in normal appearing white matter in the early stages of relapsing-remitting multiple sclerosis: a (1) HMRS study. *Journal of Neurology* 2003; 250: 22-28.
- 4.- Kappos L, Moeri D, Radü EW, et al. Predictive value of gadolinium-enhanced MRI for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Lancet* 1999; 353: 964-969.
- 5.- Rocca MA, Cercignani M, Iannucci G, Comi G, Filippi M. Weekly diffusion-weighted imaging of normal-appearing white matter in MS. *Neurology* 2000; 55: 882-884.
- 6.- Werring DJ, Brassat D, Droogan AG, et al. The pathogenesis of lesions and normal-appearing white matter changes in multiple sclerosis. A serial diffusion MRI study. *Brain* 2000; 123: 1667-1676.
- 7.- Caramia F, Pantano P, Di Legge S, et al. A longitudinal study of MR diffusion changes in normal appearing white matter of patients with early multiple sclerosis. *Magn Reson Imaging* 2002; 20: 383-388.
- 8.- Kimura H, Grossman RI, Lenkinski RE, Gonzalez-Scarano F. Proton MR spectroscopy and magnetization transfer ratio in multiple sclerosis: correlative findings of active versus irreversible plaque disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17: 1539-1547.
- 9.- van Waesberghe JH, Kamphorst W, De Groot CJ, et al. Axonal loss in multiple sclerosis lesions: magnetic resonance imaging insights into substrates of disability. *Ann Neurol* 1999; 46: 747-754.
- 10.- Cercignani M, Iannucci G, Rocca MA, et al. Pathologic damage in MS assessed by diffusion-weighted and magnetization transfer MRI. *Neurology* 2000; 54: 1139-1144.
- 11.- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-231.
- 12.- Lublin FD, Reingold SC, the National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996; 46: 907-911.
- 13.- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
- 14.- 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* 1991; 54: 683-688.
- 15.- Rovaris M, Filippi M, Calori G, et al. Intra-observer reproducibility in measuring new putative MR markers of demyelination and axonal loss in multiple sclerosis: a comparison with conventional T2-weighted images. *J Neurol* 1997; 244: 266-270.
- 16.- Cercignani M, Bozzali M, Iannucci G, Comi G, Filippi M. Magnetisation transfer ratio and mean diffusivity of normal appearing white and grey matter from patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 311-317.
- 17.- Biggart JH, 1936. Pathology of the Nervous System: A Student's Introduction. Livingstone, Edinburgh.
- 18.- Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 278-285.
- 19.- Kidd D, Barkhof F, McConnell R, et al. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain* 1999; 122: 17-26.
- 20.- Filippi M, Cercignani M, Inglese M, Horsfield MA, Comi G. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 56: 304-311.
- 21.- Kapeller P, McLean MA, Griffin CM, et al. Preliminary evidence for neuronal damage in cortical grey matter and normal appearing white matter in short duration relapsing-remitting multiple sclerosis: a quantitative MR spectroscopic imaging study. *J Neurol* 2001; 248: 131-138.
- 22.- Chard DT, Griffin CM, McLean MA, et al. Brain metabolite changes in cortical grey and normal-appearing white matter in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain* 2002; 125: 2342-2352.
- 23.- Rovaris M, Iannucci G, Falautano M, et al. Cognitive dysfunction in patients with mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis: an exploratory

- study with diffusion tensor MR imaging. *J Neurol Sci* 2002; 195: 103-109.
- 24.- Rovaris M, Bozzali M, Iannucci G, *et al.* Assessment of normal-appearing white and gray matter in patients with primary progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2002; 59: 1406-1412.
- 25.- Oreja-Guevara C, Rovaris M, Iannucci G, Valsasina P, Caputo D, Cavarretta R, Sormani MP, Ferrante P, Comi G, Filippi M. Progressive gray matter damage in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a longitudinal diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol* 2005; 62 (4): 578-584.
- 26.- Blinkenberg M, Rune K, Jensen CV, *et al.* Cortical cerebral metabolism correlates with MRI lesion load and cognitive dysfunction in MS. *Neurology* 2000; 54: 558-564.
- 27.- Dehmeshki J, Chard DT, Leary SM, *et al.* The normal appearing grey matter in primary progressive multiple sclerosis. A magnetisation transfer imaging study. *J Neurol* 2003; 250: 67-74.
- 28.- Kidd D, Barkhof F, McConnel R, *et al.* Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain* 1999; 122: 17-26.
- 29.- Lumsden CE. The neuropathology of multiple sclerosis. In: Vinken PJ, Bruyn GW, editors. *Handbook of clinical neurology*. Vol 9. Amsterdam: North-Holland, 1970; p. 217-309.
- 30.- Evangelou N, Konz D, Esiri MM, *et al.* Regional axonal loss in the corpus callosum correlates with cerebral white matter lesion volume and distribution in multiple sclerosis. *Brain* 2000; 123: 1845-1849.
- 31.- Oreja-Guevara C, Rovaris M, Caputo D, Cavarretta R, Benedetti B, Sormani M, Ferrante P, Comi G, Filippi M. Brain Magnetization Transfer MRI reflects clinical changes over 18 months in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 2005; 252 (Suppl. II) II/22.
- 32.- Rovaris M, Agosta F, Sormani MP, *et al.* Conventional and magnetization transfer MRI predictors of clinical MS evolution: a medium-term follow-up study. *Brain* 2003; 126: 2323-2332.
- 33.- 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* 1991; 54: 683-688.

Disability in multiple sclerosis. Is MS a more benign condition than previously supposed?

SEAN J. PITTOCK MD¹, MOSES RODRIGUEZ MD²

From the Departments of Neurology¹ and Mayo Medical School and Graduate School², Mayo Clinic, Rochester.

SUMMARY. Recent data from the Olmsted County MS population based studies further supports the concept that MS is a more benign condition than previously supposed. Most patients are fully ambulatory and continue to work and only 14% are wheelchair bound or restricted to bed. Over a 10 year period most patients remain stable though 30% will progress to needing a cane or worse. Patients with MS for >10 years and an EDSS score ≤ 2 comprise 17% of MS patients living in the community. This group of patients have a <10% chance of developing worsening disability (EDSS >4) in the following decade. In fact data would suggest that if a patient has had MS >5 years and has no or minimal disability, they are likely to remain well and not progress. This information is important in the counseling of patients and in the shared patient/physician therapeutic decision making process.

Key words: multiple sclerosis (MS), benign condition, ambulatory, disability.

RESUMEN. Datos recientes de estudios basados en la población con EM de Olmsted County permiten pensar que ésta es una enfermedad más benigna de lo que en principio se había supuesto. La mayoría de los pacientes son manejados de forma ambulatoria (no están hospitalizados) y continúan trabajando, y únicamente un 14% necesitan silla de ruedas o están encamados. Después de un periodo de 10 años la mayoría de los pacientes permanecen estables, aunque un 30% progresarán y empeorarán. Los pacientes con EM durante más de 10 años y una puntuación EDSS ≤ 2 constituyen un 17% de los enfermos con esclerosis múltiple que viven en la comunidad. Este grupo de pacientes tienen <10% de probabilidad de desarrollar un empeoramiento en su discapacidad en la siguiente década (EDSS >4). De hecho, los datos podrían sugerir que los pacientes que han tenido EM durante más de 5 años y no tienen incapacidad, o ésta es mínima, es muy probable que permanezcan bien y no experimenten una progresión de su enfermedad. Esta información es importante para tenerla en cuenta en el consejo que se le ofrece al paciente y para el proceso de toma de decisiones terapéuticas compartidas entre el médico y el paciente.

Palabras clave: neuromielitis óptica, esclerosis múltiple, ópticoespinal, mielitis, neuritis óptica.

Multiple sclerosis is generally perceived as a devastating and disabling disease. Its course is however varied and unpredictable. Natural history studies of MS are very dependent on having good patient ascertainment, such that patients that are doing well are also included otherwise a bias toward poorer outcome would occur. The Olmsted County MS population has been extremely well studied and followed since 1905. The present computerized centralized diagnostic index at the Mayo Clinic, Rochester Minnesota has allowed the study of the natural history of MS patients in a defined geographical area with essentially 100% ascertainment.

We recently reported the levels of impairment, handicap and disability in a population-based cohort of MS patients¹. The longitudinal studies performed on this cohort have allowed comparison of the levels of disability over a decade². In addition, few studies have performed systematic interviews and examinations and applied well accepted measurement scales to assess the levels of impairment disability and handicap.

Many studies have previously investigated clinical predictive factors in MS, but clinically useful predictors in individual patients are lacking though

many are statistically significant in a large patient cohort. The recent Olmsted County studies have added further support to the concept that many patients with MS continue to have no or minimal disability after many years³.

In this report we will discuss and review the findings from our recent Olmsted County population-based study^{1,3}. With only 25% of patients on immunomodulatory therapies for mean of 14 months, the impact on natural history is likely minimal. Firstly we will describe the levels of impairment, disability, handicap and quality of life. Secondly we will address what happens to people with MS over time. Thirdly we will discuss the issue of benign MS, its frequency, predictors and implications to patient management.

□ Levels of impairment, disability and handicap for all 201 prevalence cases of MS in Olmsted County

Using the Minimal Record of Disability (MRD) we measured the levels of impairment using the expanded disability status scale (EDSS), disability using the incapacity status scale (ISS) and the environmental sta-

tus scale (ESS) (Appendix 1-3) for 201 patients with definite MS that made up the 2000 Olmsted County prevalence cohort^{1,4,5}.

The levels of impairment as measured by the EDSS for the Olmsted County MS population cohort are shown in (Figure 1). Most (62%) patients were fully ambulatory and only 14% were wheelchair bound or restricted to bed. Employment status is shown in Figure 2. Most patients had no or minimal difficulty (score 0-1) with items on the incapacity status scale, a well accepted measure of disability in MS (Figure 3).

The ESS provides an assessment of handicap resulting from MS. The emphasis is on performance or need rather than on ability. Most patients (57%) were working fulltime (score 0-1). Most patients (73%) maintained their usual financial standard without external support (score 0-2) and only 8% of patients were unable to maintain their usual financial standard despite receipt of all available financial assistance. Only 8% of patients had to live in a facility for dependent care. Most (62%) required no changes to their homes, 14% needed to modifications, 5% required major structural alteration and 11% had to move to a satisfactory personal home. 71% required no personal assistance for daily activities. Most patients (72%) were driving with no or minor difficulties (score 0-1). Community services of any sort were utilized by only 7% of patients. Most patients (57%) reported normal or minimal difficulties with social activities (scores 0-1).

□ What happens to people with MS over time?

Data from long term studies have shown that it takes patients a median of 15-20 years to reach the stage at which they need unilateral support while ambulating and a median of 30 years till they can walk only a few steps⁶⁻¹¹. The median times from MS diagnosis or onset to different levels of impairment as measured by the EDSS for the entire cohort and the different MS subtypes (relapsing remitting (RR), secondary progressive (SP) and primary progressive (PP)) are shown in Table I.

A previous study by Confavreux et al showed that irreversible disability occurred sooner in patients with progressive disease from onset than those with relapsing remission course at onset¹¹. However once disability occurred (as defined by EDSS 4) the rate of progressive disability was similar. They showed that once a clinical threshold of irreversible disability is reached, the progression of disability is not affected by relapses either at onset or during progression. Our recent natural history study found similar results, di-

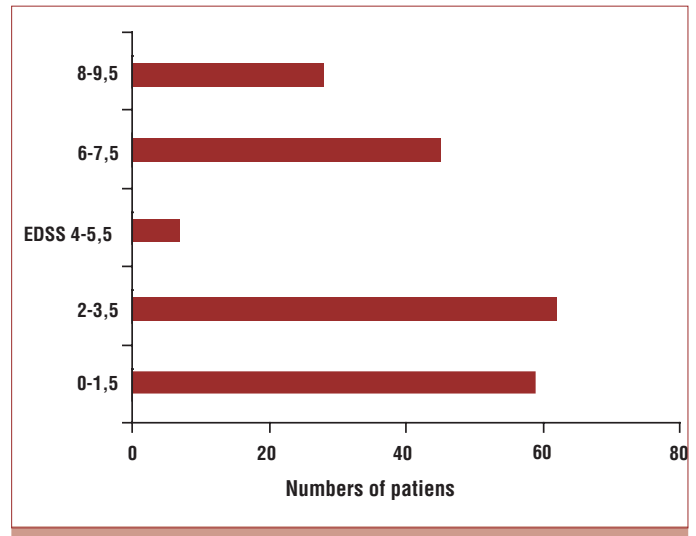


Figure 1 Frequency distribution of the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores for the Olmsted County MS prevalence-cohort.

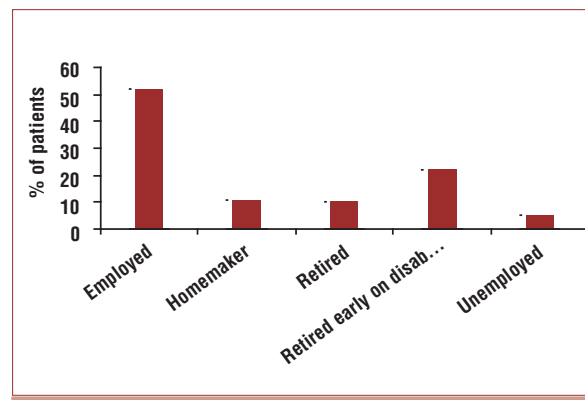


Figure 2 Employment of patients in the Olmsted County MS prevalence-cohort.

sability progression will progress at a faster rate once a threshold of EDSS 3 is reached but the rate at which a patient reaches EDSS 3 (whether it be 2,5 or 10 years after onset) does not effect the rate of further progression once irreversible disability (EDSS 3) is reached¹.

Patients appear to do better then was previously suspected. This is likely due to the near 100% case ascertainment, such that patients who are doing well with no or minimal disability are also included in the study. These patients are more likely to get lost to follow up, but the computerized diagnostic index at Mayo Clinic allows capture of any patients ever seen and given a diagnosis of multiple sclerosis. These favorable findings are supported by a recent natural history study in Iceland which reported that 70% of MS patients were fully ambulatory and half of the pa-

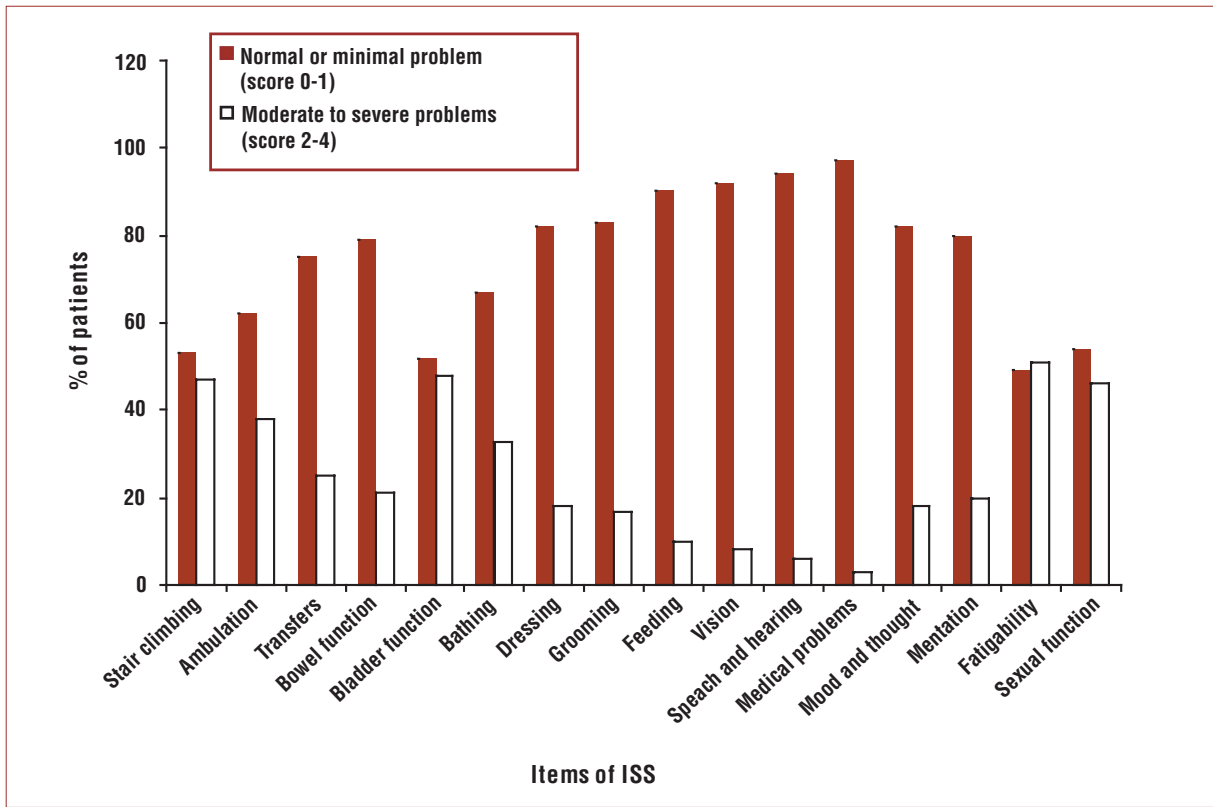


Figure 3 Incapacity Status Scale (N = 201) scores for 2000 Olmsted County MS prevalence-cohort.

Years from	RR	PP	SP	Total
Diagnosis to EDSS 3	49.9	–	3.0	17.3
Diagnosis to EDSS 6	49.9	3.0	10.3	24.5
Diagnosis to EDSS 8	–	25.1	38.0	39.5
Onset to EDSS 3	50.9	–	10.5	23.0
Onset to EDSS 6	50.9	6.3	17.9	28.6
Onset to EDSS 8	–	27.0	42.4	52.0

Median time from MS onset and diagnosis to different levels of impairment for the Olmsted County MS population-based prevalence-cohort. EDSS 3 = fully ambulatory with minimal impairment, EDSS 6 = needs a cane to walk, EDSS 8 = requires a wheelchair. RR-relapsing remitting, PP-primary progressive, SP-secondary progressive, total = entire MS prevalence cohort.

tients were fully ambulatory with no or minimal disability after 30 years¹².

Benign MS

There is much controversy regarding the existence of the entity “benign” MS. The question is complicated by differing definitions and terminologies such as “no restriction of activity for normal employment and domestic life”¹³ or “slight disability”¹⁴ after at least 10 years or the ability to work after 20 years¹⁵. Others have used different expanded disability status

scales (EDSS) scores with cut off at 4¹⁶ or 3 and minimum disease duration of 10¹⁷ and 14 years¹⁸. An international survey of clinicians involved with MS defined benign MS as “disease in which the patient remains fully functional in all neurologic systems 15 years after disease onset”¹⁹.

In large part, the controversy arises from the fact that a certain proportion of patients defined as having benign MS subsequently develop significant permanent impairment and disability. In a 10-year follow up study of Irish patients with benign MS (defined as EDSS ≤3 for >10 years) eight of 11 patients with

EDSS score ≥ 2.0 in 1986-7 (duration >10 years) still had EDSS ≤ 3 a further 10 years later¹⁷. In a US army study the best predictor of later course (next 10 years) was the 5-year DSS (Kurtzke *et al.*, 1977)²⁰. Of 53 patients with DSS of 0-2.0, 5 years after onset, 66% remained with EDSS 0-2 and only 11% required a cane or worse 10 years later. In a hospital-based study of MS patients, McAlpine found a high percentage of patients (32%) had “unrestricted” disability at ≥ 10 years but 15% were significantly more disabled 5 years later^{13,21}.

Further insight into benign MS has come from our recent Olmsted county follow up study in which 49 patients with Benign MS in (EDSS <4 , for >10 years) 1991 were followed up in 2001²². Patients with EDSS 0-2 for >10 years in 1991, were highly likely ($>90\%$ chance) of remaining with EDSS ≤ 3 a decade later. This group of patients accounts for nearly 1 in 5 MS patients. Patients with EDSS 2.5-4 for 10 years, did not do so well when examined a further 10 years later. About half had gone on to develop EDSS >4 , with some requiring a cane to walk and others having entered the secondary progressive course of the disease.

When we assessed the impact of duration of disease from onset on disability progression, our findings agreed with previous observations. Patients with no or minimal disability for <5 years had a 30% chance of developing significant disability a decade later. However once duration of disease was >5 years, and EDSS was 0-2 then there was minimal risk of developing significant disability 10 years later. For patients with EDSS 2.5-4, the risk of developing significant disability after 10 years was similar for those patients with disease duration <5 years and >5 years (Figure 4).

□ Are there other early predictors of a benign outcome?

For the purposes of this analyses we considered, benign patients those with MS >20 years and EDSS ≤ 4 and those with non benign MS as those with MS >20 years and EDSS >4 . The frequency of different patient characteristic variables and odds ratios for the benign versus non-benign MS patients are shown in Table II. Patients with benign MS in 1991 who remained benign in 2001 (EDSS ≤ 4) were considered “confirmed benign” (n = 34). Those patients with non-benign MS in 1991 (n = 68) as well as those classified as benign in 1991 who had EDSS >4 in 2001 (n = 14) were considered “ultimately non-benign”. The non benign group were significantly more likely to have a motor pathway deficit at onset of disease compared with the benign group (33% vs 12%, $p < .05$).

No differences between groups were identified for other neurological at onset, degree of recovery ($>$ or $<80\%$ recovery) from initial attack, mono vs poly

Figure 4 *The impact of duration of disease from onset, stratified by EDSS in 1991, on progression of disability in 2001*

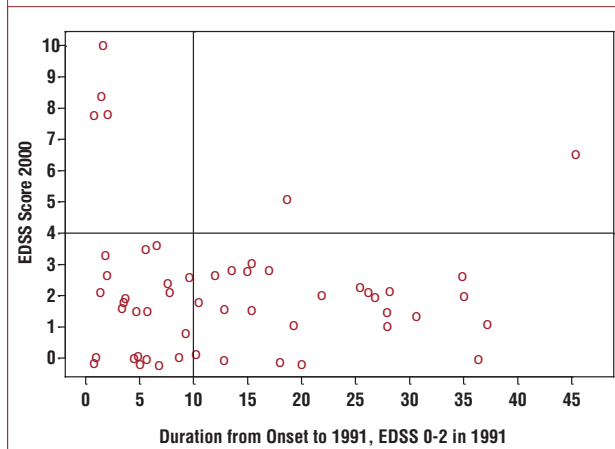


Figure 4 (A): Effect of duration of disease from onset for all patients with EDSS ≤ 2 in 1991 on further change in EDSS over 10 years.

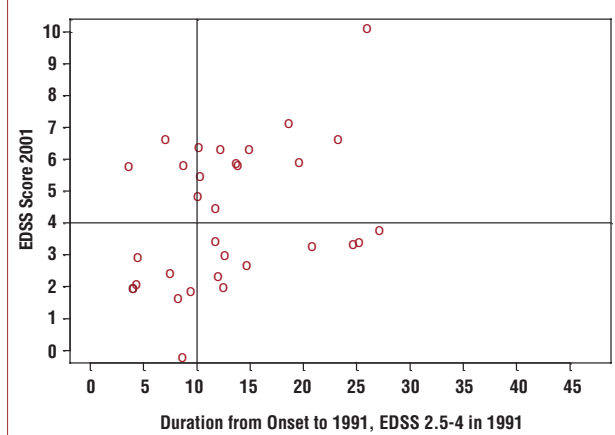


Figure 4 (B): Effect of duration of disease from onset for all patients with EDSS 2.5-4 in 1991 on further change in EDSS over 10 years.

regional symptoms at onset, number of attacks in the first year or age at onset or diagnosis.

A multiple logistic model revealed that patients with a motor pathway deficit at onset (odds ratio (OR) 0.25, $p = 0.02$) and longer duration of MS in 1991 (OR 0.75, $p < .01$) were significantly less likely to be in the benign group.

□ How does this effect current clinical decision making?

Patients with MS often have minimal disability, impairment or handicap. Though 36% of patients in a community-based sample of MS required an aid (cane

Table II Patient Characteristics by Benign status. In 1991 116 patients had MS >10 years. In 2001 these patients had MS >20 years. Those with EDSS ≤4, after 20 years were considered benign (n = 24), those with EDSS >4, after >20 years were considered non-benign (n = 82).

		N	No. (%)*				OR (95% CI)	P-value
			Non-Benign		Benign			
Overall		116	82	(71%)	34	(29%)		
Gender	Female	88	62	(77%)	26	(76%)	1.00 (0.39, 2.58)	0.99
	Male	27	19	(23%)	8	(24%)		
Cerebral	No	113	80	(98%)	33	(97%)	1.21 (0.11, 13.83)	0.88
	Yes	3	2	(2%)	1	(3%)		
Optic neuritis	No	87	64	(78%)	23	(68%)	1.70 (0.70, 4.14)	0.24
	Yes	29	18	(22%)	11	(32%)		
Sensory	No	54	40	(49%)	14	(41%)	1.36 (0.61, 3.05)	0.46
	Yes	62	42	(51%)	20	(59%)		
Motor	No	85	55	(67%)	30	(88%)	0.27 (0.09, 0.85)	0.2
	Yes	31	27	(33%)	4	(12%)		
Brainstem	No	89	62	(76%)	27	(79%)	0.80 (0.30, 2.12)	0.66
	Yes	27	20	(24%)	7	(21%)		
Cerebellum	No	108	76	(93%)	32	(94%)	0.79 (0.15, 4.13)	0.78
	Yes	8	6	(7%)	2	(6%)		
Gait difficulty	No	88	59	(72%)	29	(85%)	0.44 (0.15, 1.28)	0.13
	Yes	28	23	(28%)	5	(15%)		
Sphincter dysfunction	No	112	78	(95%)	34	(100%)		
	Yes	4	4	(5%)	0	(0%)		
Mono polyregional symptoms	vs Mono Poly	102 14	72 10	(88%) (12%)	30 4	(88%) (12%)	0.96 (0.28, 3.30)	0.95
Recovery from initial attack	No	13	12	(15%)	1	(3%)	5.66 (0.71, 45.35)	0.10
	Yes	103	70	(85%)	33	(97%)		
IMT†	No	102	68	(83%)	34	(100%)		
	Yes	14	14	(17%)	0	(0%)		
	<1 yr.	6	6	(7%)	0	(0%)		
	>1 yr.	7	7	(9%)	0	(0%)		
Number of attacks in the first year	≤1	72	49	(60%)	23	(68%)	1.07 (0.44, 2.56)	0.89
	>1	33	22	(27%)	11	(32%)		
	PP	11	11	(13%)	0	(0%)		
Age at onset		116	31.2 (11.5)‡		29.6 (9.2)‡			0.49
Age at diagnosis		116	36.1 (11.2)‡		35.0 (9.7)‡			0.59
Age in 1991		116	54.9 (13.2)‡		49.4 (10.8)‡			0.03
Follow-up (yrs)**		116	33.0 (11.3)‡		28.8 (8.1)			0.05
Duration of MS in 1991		116	18.7 (10.6)‡		14.3 (7.9)‡			0.03

*Benign MS is defined as EDSS ≤4 and at least 20 years of follow up. Non-Benign is defined as EDSS >4 and at least 20 years of follow up. **Length of follow-up: Time from MS onset to exam date. †IMT = Immunomodulatory treatments, interferon b1-a or b or glatiramer acetate. ‡mean (standard deviation) for continuous variables.

or wheelchair) or were unable to walk, 62% were fully ambulatory. In addition a majority of patients had no or minimal problems with all items on the Minimal Record of Disability a measure of disability and handicap.

The rates of progression of disability for the entire MS cohort, for those that remain relapsing remitting and for those with secondary progressive MS are more favorable than previously reported. This data is helpful in counseling patients.

Benign MS (EDSS ≤ 4 , duration of MS >20 years) presently accounts for approximately one fifth of the Olmsted county 1991 population-based cohort. In recent years disease modifying agents including interferon β -1a and 1b and glatiramer acetate have become available for RRMS²³⁻³⁰. The US Food and Drug Administration (FDA) recently approved the use of interferon β 1a for use in patients with a clinically isolated syndrome and a MRI suggestive of MS on the basis of the CHAMPS study³¹. These drugs have been shown to have modest benefits in the relative short term though they are expensive and associated with side effects. In Olmsted County, half of all patients started on a disease modifying medication stopped because of lack of perceived efficacy or side effects.

Therefore, one fifth of patients who might be advised to take disease-modifying agents at onset of disease for an indefinite period would be expected to remain benign regardless of treatment. Such patients would be considered 'drug-responders' even

though this was merely the result of benign natural history.

Drug intervention in this benign group could alter the immune repertoire and possibly even impact the factors that maintain the benign state. The biological factors that account for the variability in disease course are unknown. One hypothesis is that the benign phenotype is due to a neuroprotective profile that promotes remyelination with axonal protection and preservation. The non-benign phenotype on the other hand may be due to a neurotoxic profile characterized by T cell cytotoxicity and failure of neurotrophic support of axons from death of myelinating oligodendrocytes as a consequence of demyelination³².

The early biological cut-off of EDSS >2 as a predictor of future disability may be explained by the fact that a fixed deficit on examination reveals at an early point in the disease that a neurotoxic profile characterized by an axonal vulnerability and impaired repair capacity exists in an individual.

We propose that patients with MS for 10 years or more who have EDSS ≤ 2 should be considered 'truly benign' because they have a very low likelihood of developing significant disability. Patients with EDSS 2.5-4 after longer than 10 years, have a significant chance of developing disability and a secondary progressive course over the subsequent 10 years albeit less frequently than patients with EDSS >4 within first 10 years of disease. The favorable impact of EDSS ≤ 2 seems to be established once the duration of MS exceeds 5 years.

REFERENCES

- 1.- Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, Jorgensen NW, Weigand SD, Noseworthy JH, Rodriguez M. Disability profile of MS did not change over 10 years in a population-based prevalence cohort. *Neurology* 2004 Feb 24; 62 (4): 601-606.
- 2.- Rodriguez M, Siva A, Ward J, Stolp-Smith K, O'Brien P, Kurland L. Impairment, disability, and handicap in multiple sclerosis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 1994; 44 (1): 28-33.
- 3.- Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, Jorgensen NW, Weigand SD, Noseworthy JH, Weinshenker BG, Rodriguez M. Change in MS-related disability in a population-based cohort: a 10-year follow-up study. *Neurology* 2004 Jan 13; 62 (1): 51-59.
- 4.- Slater RJ, Raun N, eds. Criteria and uses of the minimal record of disability in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1984; S101: 16-20.
- 5.- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
- 6.- Weinshenker BG, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 1987; 14 (3): 255-261.
- 7.- Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112: 133-146.
- 8.- Confavreux C, Grimaud J, Vukusic S, Moreau T. Is it possible to predict the evolution of multiple sclerosis? *Revue Neurologique* 1998; 154 (8-9): 624-628.
- 9.- Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain* 1991; 114 (Pt 2): 1045-1056.
- 10.- Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain* 1993; 116 (Pt 1): 117-134.
- 11.- Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis.

- New England Journal of Medicine* 2000; 343 (20): 1430-1438.
- 12.- Benedikz J, Stefansson M, Guomundsson J, *et al.* The natural history of untreated multiple sclerosis in Iceland. A total population-based 50 year prospective study. *Clinical Neurology & Neurosurgery* 2002; 104 (3): 208-210.
 - 13.- McAlpine D. The benign form of multiple sclerosis. A study based on 241 cases seen within 3 years of onset and followed up until the tenth year or more of the disease. *Brain* 1961; 84: 184-203.
 - 14.- Riser M, Geraud J, Rascol A, *et al.* L'evolution de la sclerose en plaques (etude de 203 observations series au dela de 10 ans). *Rev Neurol* 1971; 124: 479-484.
 - 15.- Bauer HJ, Firnhaber W, Winkler W. Prognostic criteria in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1965; 122: 542-551.
 - 16.- Rodriguez M, Siva A, Ward J, Stolp-Smith K, O'Brien P, Kurland L. Impairment, disability, and handicap in multiple sclerosis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 1994; 44 (1): 28-33.
 - 17.- Hawkins SA, McDonnell GV. "Benign" multiple sclerosis? Clinical course, long term follow up, and assessment of prognostic factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 148-152.
 - 18.- Poser S, Wikstrom J, Bauer HJ. Clinical data and the identification of special forms of multiple sclerosis in 1271 cases studied with a standardized documentation system. *J Neurol Sci* 1979; 40: 159-168.
 - 19.- Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996; 46: 907-911.
 - 20.- Kurtzke Jf, Beebe GW, Nagler B, Kurland LT, Auth TL. Studies on the natural history of multiple sclerosis-8. Early prognostic features of the later course of the illness. *J Chron Dis* 1977; 30: 819-830.
 - 21.- McAlpine D. The benign form of multiple sclerosis. Results of a long-term study. *Br Men J* 1964; 2: 1029-1032.
 - 22.- Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, Noseworthy JH, Rodriguez M. Clinical implications of benign MS: A 20 year population-based follow up study. *Annals of Neurology* 2004, in press.
 - 23.- European Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Placebo controlled multicentre randomized trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1491-1497.
 - 24.- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, *et al.* Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1268-1276.
 - 25.- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, *et al.* Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *New England Journal of Medicine* 2000; 343 (13): 898-904.
 - 26.- PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon (beta)-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon (beta)-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498-1504.
 - 27.- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, *et al.* Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing remitting multiple sclerosis: *Ann Neurol* 1996; 39: 285-294.
 - 28.- Hartung HP, Gonsette R, and the MIMS-Study Group. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, randomized, observer-blind phase III trial: clinical results and 3-year follow-up. *Neurology* 1999; 52 (suppl 2): A290.
 - 29.- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1277-1285.
 - 30.- van den Noort S, Eidelman B, Rammohan K, *et al.* National Multiple Sclerosis Society (NMSS): Disease management consensus statement. New York, NY: National MS Society; 1998.
 - 31.- CHAMPS Study Group. Interferon beta-1a for optic neuritis patients at high risk for multiple sclerosis. *American Journal of Ophthalmology* 2001; 132 (4): 463-471.
 - 32.- Rodriguez M. A function of myelin is to protect axons from subsequent injury: implications for deficits in multiple sclerosis. *Brain* 2003; 126: 751-752.

Appendix 1

Expanded Disability Status Scale⁵: The scale ranges from 0-10 in 0.5 increments. The scores from grades 0-4 are derived from Functional System (FS) scales that evaluate dysfunction in 8 neurologic systems, including pyramidal, cerebellar, brainstem, sensory, bladder and bowel, vision, cerebral, and "other"

Grade	Definition
0	Normal neurologic examination (all grade 0 in FS, cerebral grade 1 acceptable).
1.0	No disability, minimal signs in 1 FS (i.e., grade 1 excluding cerebral grade 1).
1.5	No disability, minimal signs in more than 1 FS (more than 1 grade 1 excluding cerebral grade 1)
2.0	Minimal disability in 1 FS (1 FS grade 2, others 0 or 1).
2.5	Minimal disability in 2 FS (2 FS grade 2, others 0 or 1).
3.0	Moderate disability in 1 FS (1 FS grade 3, others 0 or 1) or mild disability in 3 or 4 FS (3/4 FS grade 2, others 0 or 1) though fully ambulatory.
3.5	Fully ambulatory but with moderate disability in 1 FS (1 grade 3) and 1 or 2 FS grade 2, or 2 FS grade 3, or 5 FS grade 2 (others 0 or 1).
4.0	Fully ambulatory without aid; self-sufficient; up and about some 12 h/d despite relatively severe disability, consisting of 1 FS grade 4 (others 0 or 1) or combinations of lesser grades exceeding limits of previous steps; able to walk without aid or rest approximately 500 m.
4.5	Fully ambulatory without aid; up and about much of the day; able to work a full day; may otherwise have some limitation of full activity or require minimal assistance; characterized by relatively severe disability, usually consisting of 1 FS grade 4 (others 0 or 1) or combinations of lesser grades exceeding limits of previous steps; able to walk without aid or rest for approximately 300 m.
5.0	Ambulatory without aid or rest for approximately 200 m; disability severe enough to impair full daily activities (e.g., to work full day without special provisions; usual FS equivalents are 1 grade 5 alone, others 0 or 1; or combinations of lesser grades usually exceeding specifications for step 4.0).
5.5	Ambulatory without aid or rest for approximately 100 m; disability severe enough to preclude full daily activities (usual FS equivalents are 1 grade 5 alone; others 0 or 1; or combinations of lesser grades usually exceeding those for step 4.0).
6.0	Intermittent or unilateral constant assistance (cane, crutch, or brace) required to walk approximately 100 m with or without resting (usual FS equivalents are combinations with more than 2 FS grade 3+).
6.5	Constant bilateral assistance (canes, crutches, or braces) required to walk approximately 20 m without resting (usual FS equivalents are combinations with more than 2 FS grade 3+).
7.0	Unable to walk beyond approximately 5 m even with aid; essentially restricted to wheelchair; wheels self in standard wheelchair and transfers alone; up and about approximately 12 h/d (usual FS equivalents are combinations with more than 1 FS grade 4+; very rarely, pyramidal grade 5 alone).
7.5	Unable to take more than a few steps; restricted to wheelchair; may need aid in transfer; wheels self but cannot carry on in standard wheelchair a full day; may require motorized wheelchair (usual FS equivalents are combinations with more than 1 FS grade 4+).
8.0	Essentially restricted to bed or chair or perambulated in wheelchair but may be out of bed itself much of the day, retains many self-care functions; generally has effective use of arms (usual FS equivalents are combinations, generally grade 4+ in several systems).
8.5	Essentially restricted to bed much of the day; has some effective use of arms; retains some self-care functions (usual FS equivalents are combinations, generally 4+ in several systems).
9.0	Helpless bed patient; can communicate and eat (usual FS equivalents are combinations, mostly grade 4+).
9.5	Totally helpless bed patient; unable to communicate effectively or eat/swallow (usual FS equivalents are combinations, almost all grade 4+).
10.0	Death due to MS.

Appendix 2

16 items (abbreviated) of the incapacity status scale (ISS)⁴

<p>1.- Stair climbing refers to ascending and descending 12 steps</p> <p>0 = Normal.</p> <p>1 = Some difficulty but performed w/o aid.</p> <p>2 = Need for aid (cane, brace, banister).</p> <p>3 = Need human assistance.</p> <p>4 = Unable to perform.</p>	<p>2.- Ambulation refers to ability to walk 50m without rest on level</p> <p>0 = Normal.</p> <p>1 = Some difficulty but performed w/o aid.</p> <p>2 = Need for aid (cane, brace, banister).</p> <p>3 = Need human assistance.</p> <p>4 = Unable to perform, includes perambulation in a WC or motorized WC.</p>
<p>3.- Bathing refers to how independent getting into and out of the tub or shower?</p> <p>0 = Normal.</p> <p>1 = Some difficulty with washing and drying self though performed without aid.</p> <p>2 = Need for assertive devises in order to bathe self; or need to bathe self outside of tub or shower.</p> <p>3 = Need for human assistance in bathing parts of the body or in entry/exit.</p> <p>4 = Bathing performed by others</p>	<p>4.- Dressing</p> <p>0 = Normal.</p> <p>1 = Some difficulty clothing self completely in standard garments but accomplished by self.</p> <p>2 = Specifically adapted clothing or devices required to dress self.</p> <p>3 = Need for human aid to accomplish but performs considerable portion by self.</p> <p>4 = Need for almost complete assistance.</p>
<p>5.- Grooming</p> <p>0 = Normal.</p> <p>1 = Some difficulty but no aids required.</p> <p>2 = Need for adaptive devices but performed without human aid.</p> <p>3 = Human aid to perform some tasks.</p> <p>4 = Almost all tasks performed by another person.</p>	<p>6.- Feeding</p> <p>0 = Normal.</p> <p>1 = Some difficulty but performed without aid.</p> <p>2 = Need for adaptive devices or special preparation to feed self.</p> <p>3 = Need for human aid in the delivery of food; or dysphagia preventing solid diet; e.g., esophagostomy or gastrostomy maintained and utilized by self; or tube-feeding performed by self.</p> <p>4 = Unable to feed self or maintain ostomies.</p>
<p>7.- Bladder function</p> <p>0 = Normal.</p> <p>1 = Occasional hesitancy or urgency.</p> <p>2 = Frequent hesitancy, urgency or retention.</p> <p>3 = Occasional incontinence.</p> <p>4 = Frequent incontinence.</p>	<p>8.- Bowel function</p> <p>0 = Normal.</p> <p>1 = Bowel retention not requiring more than high fibre diets, laxatives, occasional enemas or suppositories, self administered.</p> <p>2 = Bowel retention requiring regular laxatives, enemas or suppositories, self administered in order to induce evacuation; cleanses and disinfects self.</p> <p>3 = Bowel retention requiring regular laxatives, enemas or suppositories, administered by another.</p> <p>4 = Frequent soiling.</p>

9.- Transfers refers to ability to position oneself and arise from a regular toilet, chair, bed, and wheelchair	10.- Vision
<p>0 = Normal.</p> <p>1 = Some difficulty but performed without aid.</p> <p>2 = Need for adaptive or assistive devices.</p> <p>3 = Need for human aid.</p> <p>4 = Must be lifted.</p>	<p>0 = Normal. Can read print finer than standard newspaper.</p> <p>1 = Cannot read print finer than standard newspaper or complains of double vision.</p> <p>2 = Magnifying lenses or large print necessary.</p> <p>3 = Can only read very large print.</p> <p>4 = Legal blindness.</p>
11.- Speech and hearing	12.- Medical problems
<p>0 = Normal.</p> <p>1 = Impaired, not interfering with communication.</p> <p>2 = Deafness sufficient to require hearing aid and/or dysarthria interfering with communication.</p> <p>3 = Severe deafness and/or severe dysarthria compensated for by sign language.</p> <p>4 = Severe deafness and /or dysarthria without effective compensation.</p>	<p>0 = No significant disorder present.</p> <p>1 = Disorder not requiring active care, may be on medication.</p> <p>2 = Disorder requiring occasional monitoring by physician or nurse.</p> <p>3 = Disorder requiring regular attention (at least weekly) by physician or nurse.</p> <p>4 = Disorder requiring daily attention by physician or nurse.</p>
13.- Mood and thought disorder	14.- Mentation
<p>0 = No observable problem.</p> <p>1 = Disturbance is present at time but does not interfere with day to day functioning.</p> <p>2 = Disturbance does interfere with day to day functioning but person can manage without professional assistance except for occasional visits to maintain medication.</p> <p>3 = Disturbance does interfere with day to day functioning and consistently requires professional intervention (requires psychotherapy or hospitalization).</p> <p>4 = Despite medication and /or other intervention disturbance is severe enough to preclude day to day functioning.</p>	<p>0 = No observable problem.</p> <p>1 = Disturbance is present but does not interfere with day to day functioning.</p> <p>2 = Disturbance interferes with performance of everyday activities, but manages without help from others.</p> <p>3 = Disturbance is severe enough to require prompting or assistance from others for performance of everyday activities.</p> <p>4 = Disturbance preclude the performance of most everyday activities.</p>
15.- Fatigability	16.- Sexual function
<p>0 = No fatigability.</p> <p>1 = Fatigability present but does not interfere with baseline physical function.</p> <p>2 = Fatigability causing intermittent and transient impairment of baseline physical function.</p> <p>3 = Fatigability causing intermittent and transient loss or frequent moderate impairment of baseline physical function.</p> <p>4 = Fatigability which generally prevents prolonged or sustained physical function.</p>	<p>0 = Sexually active as before and/or not experiencing some sexual problems.</p> <p>1 = Sexually less active than before and/or now experiencing some sexual problems but not concerned.</p> <p>2 = Sexually less active than before and/or now experiencing some sexual problems and concerned.</p> <p>3 = Sexually inactive and concerned.</p> <p>4 = Sexually inactive and not concerned.</p>

Appendix 3

7 items of the Environmental Status Scale (ESS)⁴

<p>1.- Work</p>	<p>2.- Financial/Economic status</p>
<p>0 = Normal or retired for age. 1 = Works full time but in less demanding position. 2 = Works more than half time at work, housework or school. 3 = Works between one quarter and one half time at work, housework or school. 4 = Works less than one quarter time at work, housework or school. 5 = Unemployed, not able to do housework or to attend school at all.</p>	<p>0 = No MS related financial problems. 1 = Family maintains usual financial standard without external support despite some financial disadvantages resulting from MS. 2 = Family maintains usual financial standard with aid of some external financial support. 3 = Family maintains usual financial standard by receiving basic disability pension. 4 = Family maintains usual financial standard only because receiving all available financial assistance. 5 = Family is unable to maintain usual financial standard despite receipt of all available financial assistance.</p>
<p>3.- Personal residence/Home</p>	<p>4.- Personal assistance re daily activities</p>
<p>0 = No change necessary. 1 = Minor modifications necessary. 2 = Moderate modifications necessary. 3 = Major structural alteration. 4 = Must move to satisfactory personal home. 5 = Must live in facility for dependent care.</p>	<p>0 = None. 1 = Minor help. 2 = Up to 1 hour per day. 3 = Up to 3 hours per day. 4 = More than 3 hours per day but can live at home and does not need a constant attendant. 5 = Constant attendant or care in institution, cannot be left alone for more than 2-3 hours.</p>
<p>5.- Transportation</p>	<p>6.- Community Services</p>
<p>0 = No problems. 1 = Uses all form of transportation despite minor difficulties or drives with minor difficulty (handicapped parking). 2 = Uses some public transportation despite difficulties or needs hand controls to drive. 3 = Cannot use public transport but can use private transport, cannot drive but may be driven by others. 4 = Requires community transportation in wheelchair. 5 = Requires ambulance.</p>	<p>0 = None required. 1 = Requires service once per month or less frequently. 2 = Requires not more than 1 hour per week. 3 = Requires not more than 1 hour per day. 4 = Requires 1-4 hour per day. 5 = Requires more than 4 hours per day.</p>
<p>7.- Social activity</p>	
<p>0 = Social activity as before. 1 = Maintains usual pattern of social activity despite some difficulties. 2 = Some restrictions on social activity. 3 = Significant restriction of social activity. 4 = Socially inactive except for the initiative of others. 5 = So social activity.</p>	

La resonancia magnética aplicada al estudio de la esclerosis múltiple

Journal of Neuroimaging
Octubre de 2005
Suplemento 4

En este suplemento se presenta una revisión completa de la Resonancia Magnética (RMN) aplicada al estudio de la esclerosis múltiple. Se analiza el papel de las técnicas convencionales y avanzadas de RMN en el diagnóstico y la monitorización de pacientes y en la evaluación de la progresión de la enfermedad.

► Magnetic resonance imaging monitoring of multiple sclerosis lesion evolution

Inglese M, Grossman RI, Filippi M.

Journal of Neuroimaging 2005 October; 15 (4 Suppl): 22S-29S.

Revisión sobre la contribución de la RMN convencional y la cuantitativa en el análisis de la evolución de las lesiones en esclerosis múltiple.

► Measurement of brain and spinal cord atrophy by magnetic resonance imaging as a tool to monitor multiple sclerosis

Bakshi R, Dandamudi VS, Neema M, De C, Bermel RA.

Journal of Neuroimaging 2005 October; 15 (4 Suppl): 30S-45S.

Se revisa la atrofia del tejido cerebral, tanto su origen, las técnicas para cuantificarla, las diferencias entre los diversos fenotipos de esclerosis múltiple y los posibles efectos sobre ella de los tratamientos modificadores de la enfermedad.

► Magnetic resonance spectroscopy in the monitoring of multiple sclerosis

Narayana PA.

Journal of Neuroimaging 2005 October; 15 (4 Suppl): 46S-57S.

► Magnetization transfer imaging in multiple sclerosis

Horsfield MA.

Journal of Neuroimaging 2005 October; 15 (4 Suppl): 58S-67S.

► Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis

Goldberg-Zimring D, Mewes AU, Maddah M, Warfield SK.

Journal of Neuroimaging 2005 October; 15 (4 Suppl): 68S-81S.

► Functional magnetic resonance imaging and multiple sclerosis: the evidence for neuronal plasticity

Buckle GJ.

Journal of Neuroimaging 2005 October; 15 (4 Suppl): 82S-93S.

Estos cuatro artículos revisan diversas técnicas emergentes en RMN, su aplicación en esclerosis múltiple y sus posibilidades en el futuro.

► Spinal cord imaging in multiple sclerosis

Tench CR, Morgan PS, Jaspán T, Auer DP, Constantinescu CS.

Journal of Neuroimaging 2005 October; 15 (4 Suppl): 94S-102S.

Revisión de la aplicación de la RMN al estudio de la médula espinal, especialmente a nivel cervical, tanto como herramienta para el diagnóstico como aplicando técnicas de alta resolución para estudiar la atrofia medular, como marcador de neurodegeneración.

► Relationship between inflammatory lesions and cerebral atrophy in multiple sclerosis

Richert ND, Howard T, Frank JA, Stone R, Ostuni J, Ohayon J, Bash C, McFarland HF.

Neurology 2006 February; 66 (4): 551-556.

En este estudio se analiza la relación en el tiempo entre inflamación y atrofia cerebral en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente. Se realizan de forma mensual RMN con gadolinio y medición del volumen cerebral, durante una media de 4 años. Se observa que la atrofia cerebral va en paralelo a la carga acumulada de lesiones con captación de contraste.

Etiopatogenia

► Identification of Epstein-Barr virus proteins as putative targets of the immune response in multiple sclerosis

Cepok S, Zhou D, Srivastava R, Nessler S, Stei S, Büssow K, Sommer N, Hemmer B.
Journal of Clinical Investigation 2005 May; 115: 1352-1360.

En este estudio se analiza la diferente respuesta inmune ante el Virus de Epstein-Barr en pacientes con esclerosis múltiple y en sujetos sanos. Se encuentra una respuesta incrementada en los pacientes, lo que sugiere que el virus puede representar un papel importante en el origen de la enfermedad.

► Epstein-Barr virus and disease activity in multiple sclerosis

Buljevac D, van Doornum GJJ, Flach HZ, Groen J, Osterhaus ADME, Hop W, van Doorn PA, van der Meché FGA, Hintzen RQ.
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2005 October; 76: 1377-1381.

Se estudia la relación de los brotes y la actividad medida por RMN con los niveles plasmáticos de anticuerpos contra el Virus de Epstein-Barr y de DNA del mismo en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente. Se trata de un estudio prospectivo con 73 pacientes, seguidos durante una media de 1,7 años. Todos los pacientes tienen anticuerpos IgG (contra el antígeno de la cápsula viral) y/o antígeno nuclear del virus. Un 48% de ellos tenía anticuerpos contra antígenos del virus que determinan replicación viral activa, frente a un 25% en controles sanos. Aunque esta positividad no presenta correlación con la actividad clínica, sí lo hace con la actividad en RMN, aunque serán necesarios estudios con mayor número de sujetos para corroborar estos datos.

► Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis

Hernán MA, Jick SS, Logroschino G, Olek MJ, Ascherio A, Jick H.
Brain 2005 June; 128: 1461-1465.

El aumento de la frecuencia de esclerosis múltiple en pacientes fumadores se ha comprobado en múltiples estudios prospectivos. En este retrospectivo se relaciona el hábito tabáquico con una mayor rapidez de transformación en forma secundaria progresiva de la enfermedad.

► Patients with multiple sclerosis have higher levels of serum ghrelin

Berilgen MS, Bulut S, Ustundag B, Tekatas A, Ayar A.
Neuroendocrinology Letters 2005 December; 28; 26 (6).

La hormona Ghrelin, descubierta recientemente, tiene, además de funciones metabólicas y neuroendocrinas, una acción inhibitoria sobre los procesos inflamatorios. En este estudio se analizan los niveles de esta hormona en pacientes de esclerosis múltiple y en sujetos sanos, siendo en aquellos significativamente mayores, aunque no se encontraron diferencias entre pacientes con formas Recurrentes-Remitentes y otros con Secundaria Progresiva.

► Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis

Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, Schmidbauer M, Parisi JE, Lassmann H.
Brain 2005 November; 128: 2705-2712.

Ésta es una revisión que analiza los resultados de autopsias de 52 pacientes con esclerosis múltiple frente a sujetos sin esta patología. Se emplean técnicas morfológicas cuantitativas. En los pacientes con formas Recurrentes-Remitentes aparecen principalmente lesiones focales inflamatorias en la sustancia blanca, algunas en fase activa. En aquellos sujetos con formas progresivas se observa una afectación difusa de la sustancia blanca de apariencia normal y de la corteza cerebral.

► Spinal cord atrophy in multiple sclerosis caused by white matter volume loss

Gilmore CP, DeLuca GC, Bö L, Owens T, Lowe J, Esiri MM, Evangelou N.
Archives of Neurology 2005 December; 62: 1859-1862.

Se analizan muestras de cinco niveles de médula espinal de necropsias de cincuenta y cinco pacientes con esclerosis múltiple y treinta y tres sujetos sanos. Se analiza el espesor de la sustancia gris y la blanca a esos niveles. El espesor de la sustancia gris es similar en pacientes y en controles. La sustancia blanca en cambio esta significativamente disminuida en los niveles superiores, pero no así en los inferiores. La atrofia medular observada en los pacientes por tanto es dependiente de la disminución en la sustancia blanca, pero no en la gris.

Clínica

► Neuropsychiatric symptoms in patients with multiple sclerosis

Figved N, Klevan G, Myhr KM, Glad S, Nyland H, Larsen JP, Harboe E, Omdal R, Aarstrand D.
Acta Psychiatrica Scandinavica 2005 December; 112 (6): 463-468.

Los autores realizan un estudio descriptivo sobre los síntomas psiquiátricos en los pacientes de esclerosis múltiple y su correlación con la discapacidad neurológica. Se recogen los síntomas psiquiátricos de 86 pacientes mediante el "Neuropsychiatric Inventory" (NPI), empleando como controles un grupo de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. Encuentran que el 80% presenta al menos un síntoma psiquiátrico. El síntoma más frecuente fue la depresión, presente en el 59% de los pacientes. El 48% presentaba trastornos del sueño, el 42% irritabilidad y labilidad emocional y apatía el 31%. La depresión se asociaba de forma significativa con mayor puntuación en las escalas de discapacidad, pero el resto de los trastornos aparecían de forma independiente, constituyendo un síntoma más de la enfermedad.

► Cognition in the early stage of multiple sclerosis

Schulz D, Kopp B, Kunkel A, Faiss JH.
Journal of Neurology 2006 April 11 (online).

Los problemas cognitivos pueden contribuir a limitar las actividades diarias de los pacientes con esclerosis múltiple. En este artículo se presenta un estudio en el que se evalúan los problemas cognitivos presentes en pacientes al inicio de la enfermedad. Se evalúan neuropsicológicamente 21 pacientes de esclerosis múltiple que habían presentado su primer síntoma menos de dos años antes, comparándolos con 22 sujetos sanos. Los pacientes presentan disminución en casi todas las áreas evaluadas, excepto en memoria verbal a corto plazo. No presentaban tasas clínicamente significativas de depresión. Según estos hallazgos, los pacientes con esclerosis múltiple presentan cierto déficit cognitivo incluso en estadios iniciales de la enfermedad.

► Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour?

Heesen C, Nawrath L, Reich C, Bauer N, Schulz KH, Gold SM.
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 2006 January; 77: 34-39.

La fatiga es un síntoma muy importante en los pacientes de esclerosis múltiple, aunque su causa aún no es bien conocida. Este estudio analiza los perfiles de citocinas en pacientes de esclerosis múltiple que no presentan fatiga, y en otros con fatiga severa, determinada mediante la *Fatigue Severity Scale* (FSS). Encuentra diferencias significativas, presentando los pacientes con fatiga niveles superiores de citocinas proinflamatorias. Estos datos podrían acercarnos un poco a comprender el origen de la fatiga en nuestros pacientes.

Diagnóstico

► Getting the measure of spasticity in multiple sclerosis: the multiple sclerosis Spasticity Scale (MSSS-88)

Hobart JC, Riazi A, Thompson AJ, Styles IM, Ingram W, Vickery PJ, Warner M, Fox PJ, Zajicek JP.
Brain 2006 January; 129: 224-234.

Los autores presentan un nuevo instrumento para cuantificar la espasticidad, basándose en el impacto sobre la calidad de vida del paciente con esclerosis múltiple. Se recogen 88 ítems en ocho subescalas.

► Multifocal visual evoked potential analysis of inflammatory or demyelinating optic neuritis

Fraser CL, Klistorner A, Graham SL, Garrick R, Billson FA, Grigg JR.
Ophthalmology 2006 February; 113 (2): 323.e1-323e2.

El objetivo del estudio es determinar la sensibilidad de los potenciales evocados visuales multifocales en neuritis óptica desmielinizante o inflamatoria. Se realiza un estudio en pacientes que han sufrido una neuritis óptica, tanto con el diagnóstico confirmado de esclerosis múltiple, como neuritis ópticas aisladas. Se estudia el potencial evocado visual multifocal, encontrando alteraciones de la amplitud en casi el total de los pacientes. La latencia del potencial estaba alterada en el 33% de los pacientes con neuritis óptica aislada y el 100% de los que cumplían criterios de EM. En el grupo control no se recogió ninguna alteración del potencial. Según este análisis, el potencial evocado visual multifocal es una herramienta sensible y específica para detectar neuritis óptica. La alteración en la latencia del potencial podría ayudarnos a identificar a aquellos pacientes con un mayor riesgo de desarrollar una esclerosis múltiple.

► Evoked potential studies in the antiphospholipid syndrome: differential diagnosis from multiple sclerosis

Paran D, Chapman J, Korczyn AD, Elkayam O, Hilkevich O, Groozman GB, Levartovsky D, Litinsky I, Caspi D, Segev Y, Drory VE.

Annals of the Rheumatic diseases 2006 April; 65: 525-528.

Se analizan los resultados en los potenciales evocados en treinta pacientes con Síndrome Antifosfolípido, y treinta y tres con esclerosis múltiple. Según se concluye, la anormalidad en los potenciales visuales es muy rara en los pacientes con Síndrome Antifosfolípido, al contrario que en aquellos con esclerosis múltiple. Es, asimismo, poco frecuente la coexistencia de más de un potencial evocado alterado en los pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

► Early abnormalities of evoked potentials and future disability in patients with multiple sclerosis

Kallmann BA, Fackelmann S, Toyka KV, Rieckmann P, Reiners K.

Multiple sclerosis 2006 February; 12 (1): 58-65.

Los autores realizan una revisión retrospectiva de los resultados de potenciales evocados medidos al inicio, a los cinco años y a los diez, para intentar correlacionarlos con la evolución de la enfermedad. Se analiza la relación con los potenciales evocados visuales, somatosensitivos y motores. Encuentran una correlación entre una mayor discapacidad posterior con resultados alterados en los PESS y los PEM, así como con la combinación de los tres. Una alteración tanto en los PESS como en los PEM es la que mejor se relaciona con la discapacidad importante. Estos resultados, combinados con la RMN y la clínica pueden ayudarnos a identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar discapacidad a corto plazo.

► Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis

Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML, Baier ML, Frohman EM, Winslow H, Frohman TC, Calabresi PA, Maguire MG, Cutter GR, Balcer LJ.

Ophthalmology 2006 January 113 (2): 324-332.

En este estudio se examina el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina como marcador de la pérdida axonal en la esclerosis múltiple. Se mide el espesor de esta capa con tomografía de coherencia óptica y se comparan los resultados obtenidos en sujetos sanos y pacientes de esclerosis múltiple con historia de neuritis óptica y sin ella. Además, se realizan determinaciones

de agudeza visual monocular y binocular. Se encuentra un adelgazamiento significativo de la capa de fibras nerviosas de la retina en los pacientes con esclerosis múltiple frente a los controles. Este adelgazamiento es mayor aún en aquellos que han padecido una neuritis óptica. Aparece una correlación entre el déficit visual y el adelgazamiento de las fibras. El adelgazamiento de la capa de fibras en pacientes de esclerosis múltiple que no han padecido una neuritis óptica nos da información acerca de la pérdida axonal difusa, independiente de la inflamación aguda. Mediante esta técnica, sería posible monitorizar la evolución de la degeneración axonal, lo que podría ser de utilidad para valorar el efecto neuroprotector de futuros fármacos.

► Axonal damage markers in the cerebrospinal fluid of patients with clinically isolated syndrome improve predicting conversion to definite multiple sclerosis

Brettschneider J, Petzold A, Junker A, Tuman H.

Multiple Sclerosis 2006 April; 12 (2): 143-148.

Un episodio clínico aislado constituye la fase inicial de la esclerosis múltiple. En este estudio se intentan detectar marcadores de daño axonal que puedan incrementar la sensibilidad y especificidad de la resonancia magnética para detectar las posibilidades de conversión en esclerosis múltiple tras estos episodios. Se detectan los niveles de Tau y de neurofilamentos en el líquido cefalorraquídeo de 52 pacientes con un episodio clínico aislado, 38 con esclerosis múltiple recurrente remitente y 25 sujetos sanos. Los niveles de ambos se encuentran significativamente elevados en los pacientes con un episodio clínico aislado respecto a los controles. Los niveles de Tau y neurofilamentos se correlacionan con la Expanded Disability Status Scale (EDSS) en los pacientes con un episodio único y en los que tienen una esclerosis múltiple recurrente-remitente. La sensibilidad y la especificidad de la combinación de los dos marcadores como predictor de la conversión a esclerosis múltiple es mayor que la de la RMN por sí sola, siendo los mejores valores los obtenidos de combinar los dos parámetros analíticos y el resultado de la RMN.

► Axonal injury in early multiple sclerosis is irreversible and independent of the short-term disease evolution

Rovaris M, Gambini A, Gallo A, Falini A, Ghezzi A, Benedetti B, Sormani MP, Martinelli V, Comi G, Filippi M.

Neurology 2005 November; 65: 1626-1630.

Los autores siguen durante un periodo de un año a treinta y cinco pacientes con un episodio clínico aislado y criterios de RMN de diseminación en el es-

pacio. Se le realizan mediciones de N-Acetil-aspartato total a los 3 meses y al año. De estos pacientes el 68,5% presentó criterios de RMN de diseminación en el tiempo, cumpliendo criterios de esclerosis múltiple. Se encontró una disminución del N-Acetil-Aspartato total en los pacientes tanto al inicio como en el seguimiento, pero no existieron diferencias significativas entre los pacientes que convirtieron a esclerosis múltiple y el resto. Esto señala que el daño axonal es muy precoz en el curso de la enfermedad y que no parece estar relacionado con la evolución a corto plazo de ésta.

► **Higher sensitivity in the detection of inflammatory brain lesions in patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis using high field MRI: an intraindividual comparison of 1.5 T with 3.0 T**

Wattjes MP, Lutterbey GG, Harzheim M, Gieseke J, Traber F, Klotz L, Klockgether T, Schild HH.
European Radiology 2006 April 29 (online).

Se realiza un estudio para determinar la distinta sensibilidad para detectar lesiones inflamatorias en pacientes que habían presentado un episodio clínico aislado. Esta sensibilidad es significativamente mayor en la RMN de alto campo (3 Teslas) que en la otra. Esto es especialmente mayor en lesiones infra-tentoriales, yuxtacorticales o periventriculares.

► **The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis.**

Bermel RA, Bakshi R.
Lancet Neurology 2006 February; 5 (2): 158-70.

Artículo de revisión que actualiza los conceptos sobre la atrofia cerebral en esclerosis múltiple. Se recorre su origen, los métodos de detección, la importancia clínica y el efecto de los tratamientos actuales sobre su progresión.

► **Increasing cord atrophy in early relapsing-remitting multiple sclerosis: a 3 year study**

Rashid W, Davies GR, Chard DT, Griffin CM, Altmann DR, Gordon R, Thompson AJ, Miller DH.
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 2006 January; 77: 51-55.

Se realiza un estudio de seguimiento durante 3 años en 27 pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente de reciente diagnóstico (<3 años, media 1,7). Anualmente se realizan mediciones de la médula cervical alta, junto con la evolución clínica mediante Expanded Disability Status Scale (EDSS) y Multiple Sclerosis Functional Composite

(MSFC). Se encuentra una progresión significativa en la atrofia medular frente al grupo control, aunque no presenta correlación con la progresión clínica de los pacientes.

Tratamiento

► **A pilot, open label, clinical trial using hydroxyzine in multiple sclerosis.**

Logothetis L, Mylonas IA, Baloyannis S, Pashalidou M, Orologas A, Zafeiropoulos A, Kosta V, Theoharides TC.
International Journal of Immunopathology and Pharmacology 2005 October December; 18 (4): 771-778.

Presentan un ensayo abierto con Hidroxicina, un antihistamínico con acción ansiolítica en el tratamiento de los síntomas de la esclerosis múltiple. En el ensayo participan 20 pacientes con esclerosis múltiple, con formas recurrente-remitente o recurrente-progresiva, que fueron evaluados con escalas de discapacidad, con un seguimiento medio de doce meses. Se administran 100 mg vía oral al día, combinados con 200 mg de cafeína para evitar el efecto sedante. La mayoría (75%) de los pacientes tras el periodo de seguimiento permanecían estables o presentaban mejoría clínica. Todos menos uno presentaban mejoría del estado de ánimo. Debido al pequeño número de pacientes y al corto seguimiento las conclusiones son limitadas, pero los resultados indican la necesidad de realizar un ensayo clínico doble ciego contra placebo para confirmar estos datos.

► **A phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses**

O'Connor PW, Li D, Freedman MS, Bar-Or A, Rice GP, Confavreux C, Paty DW, Stewart JA, Scheyer R.
Neurology 2006; 66 (6): 894-900.

Se presenta un estudio randomizado, doble ciego contra placebo, donde se analiza la seguridad y la eficacia de la Teriflunomida por vía oral en la esclerosis múltiple con brotes. Se randomizan 179 pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente (n = 157) o secundaria progresiva con brotes (n = 22), para recibir placebo, 7 mg/día o 14 mg/día de Teriflunomida durante 36 semanas. Se realizaron RMN cada 6 semanas. En el grupo tratado con Teriflunomida se encontraron significativamente menos lesiones con realce en T1, menos lesiones en T2 por RMN y menos nuevas lesiones en T2. En los pacientes tratados con 14 mg/día además la tasa de brotes y la progresión de la discapacidad fue menor

que en el grupo placebo. Los efectos secundarios fueron similares en los tres grupos. La Teriflunomida por vía oral se ha mostrado por tanto eficaz en la reducción de las lesiones en RMN con buena tolerancia, en pacientes con esclerosis múltiple Recurrente Remitente.

► **Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis**

Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA.
Neurology 2005 September; 65: 812-819.

En este estudio se presentan los datos de un ensayo con un derivado cannabinoide en pacientes de esclerosis múltiple con dolor de origen central. Se trata de un estudio doble ciego con 66 pacientes de esclerosis múltiple con dolor de origen central, con una duración de cinco semanas. Se administró en forma de spray nasal como tratamiento de rescate. El tratamiento demuestra mejoría significativa en el control del dolor y en el trastorno del sueño, sin efectos adversos de importancia.

► **Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis**

Banwell B, Reder AT, Krupp L, Tenenbaum S, Eraksoy M, Alexey B, Pohl D, Freedman M, Schelensky L, Antonijevic I.
Neurology 2006 February; 66 (4): 472-476.

Artículo en el que se analizan de forma retrospectiva 43 pacientes con esclerosis múltiple que han iniciado tratamiento con interferón Beta-1b en la infancia o la adolescencia. Los resultados encontrados en cuanto a efectos adversos y tolerancia son similares a los que aparecen en adultos, aunque quedan pendientes análisis a más largo plazo para valorar posibles efectos sobre los órganos en desarrollo.

► **Multiple sclerosis: Mitoxantrone promotes differential effects on immunocompetent cells in vitro**

Neuhaus O, Wiendl H, Kieseier BC, Archelos JJ, Hemmer B, Stuve O, Hartung HP.
Journal of Neuroimmunology 2005 November; 168 (1-2): 128-137.

Mitoxantrona es un fármaco inmunosupresor aprobado para el tratamiento de formas graves de esclerosis múltiple recurrente remitente o secundaria progresiva. Hasta qué punto el beneficio terapéutico obtenido con la Mitoxantrona es debido a una inmunosupresión amplia o existe un mecanismo es-

pecífico de acción aún no está determinado. Los autores realizan estimulación de células mononucleares de sangre periférica de pacientes y de sujetos sanos, en presencia o ausencia de mitoxantrona. Encuentran que la mitoxantrona a dosis bajas interfiere en el proceso inmunológico de forma específica, induciendo apoptosis en las células presentadoras de antígenos.

► **Mitoxantrone versus Cyclophosphamide in secondary-progressive multiple sclerosis**

Perini P, Calabrese M, Tiberio M, Ranzato F, Battistin L, Gallo P.
Journal of Neurology 2006 April; 11 (online).

Se realiza un estudio comparativo con cincuenta pacientes de características similares, todos ellos con esclerosis múltiple secundaria progresiva. Se administra a la mitad de los pacientes mitoxantrona y a la otra mitad ciclofosfamida durante dos años. Se realizan controles clínicos cada tres meses y de RMN al inicio y tras cada año de tratamiento. Los resultados en cuanto a clínica y RMN fueron similares en ambos fármacos, produciendo los dos disminución de la tasa de recaídas y de la progresión de la discapacidad. La seguridad de ambas fue aceptable. Únicamente se encontró diferencia significativa en el coste total del tratamiento, siendo más económica la ciclofosfamida. Ambos fármacos, por tanto, deben ser considerados opciones terapéuticas en pacientes con esclerosis múltiple progresiva secundaria de curso rápido.

► **Efficacy of Azathioprine on multiple sclerosis new brain lesions evaluated using magnetic resonance imaging**

Massacesi L, Parigi A, Barilaro A, Repice AM, Pellicanò G, Konze A, Siracusa G, Taiuti R, Amaducci L.
Archives of Neurology 2005 December; 62: 1843-1847.

La Azatioprina es un inmunosupresor que ha demostrado reducir la tasa de brotes en los pacientes con esclerosis múltiple. En este estudio se analiza el efecto sobre la actividad en Resonancia Magnética. En este estudio en abierto se incluyeron 14 pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente con poco tiempo de evolución, que tuvieran en los últimos seis meses una RMN con al menos 3 lesiones con captación de contraste. Se comenzó tratamiento con Azatioprina a 3 mg/kg/día, ajustando la dosis según el recuento linfocitario y los efectos adversos. Se realizó evaluación con RMN de forma mensual, los seis meses previos y duran-

te seis meses una vez comenzado el tratamiento. Con el tratamiento, el número de lesiones captantes de contraste se redujo un 50% o más en doce de los catorce pacientes. Además, se encontró disminución significativa de las lesiones nuevas en T2. Los efectos adversos fueron transitorios o desaparecieron al ajustar la dosis. Este estudio demuestra que la Azatioprina a dosis inmunosupresora es efectiva reduciendo las lesiones inflamatorias nuevas en la esclerosis múltiple, con muy buena tolerancia.

► **Levetiracetam for cerebellar tremor in multiple sclerosis: An open-label pilot tolerability and efficacy study**

Striano P, Coppola A, Vacca G, Zara F, Brescia Morra V, Orefice G, Striano S.
Journal of Neurology 2006 May; 12 (online).

Se presenta un estudio abierto para evaluar la eficacia del Levetiracetam en el tratamiento del temblor en pacientes con esclerosis múltiple. Catorce pacientes con temblor cerebeloso de años de evolución (de 3 a 14) son tratados con levetiracetam comenzando con 500 mg dos veces al día durante una semana seguido de aumento de 500 mg dos veces al día cada semana hasta una dosis máxima de 50 mg/kg/día. Se realizó una evaluación al inicio y dos semanas tras la fase de titulación. Terminaron el estudio once pacientes. Todos ellos presentaron mejoría en el temblor, tanto subjetiva como en las escalas de valoración realizadas. En los pacientes que terminaron el estudio, el fármaco fue bien tolerado. Por tanto, el levetiracetam puede ser útil en el manejo del temblor cerebeloso en pacientes con esclerosis múltiple, pudiendo ensayarse el tratamiento de forma fácil debido a la buena tolerancia, aunque serán necesarios estudios a más largo plazo para valorar si esta eficacia es sostenida en el tiempo.

► **Effects of donepezil on memory and cognition in multiple sclerosis**

Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, Macalister WF, Elkins LE, Krupp LB.
Journal of Neurological Sciences 2006 April; 18 (online).

Se realiza un ensayo doble ciego contra placebo en 69 pacientes de esclerosis múltiple con problemas de memoria iniciales. Se evalúan al inicio y tras 24 semanas de tratamiento. Se observa mejoría en el aprendizaje y la memoria tras el tratamiento con donepezilo. Serán necesarios estudios multicéntricos con mayor volumen de pacientes para confirmar estos hallazgos.

► **A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis**

Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; AFFIRM Investigators.
New England Journal of Medicine 2006 March 2; 354 (9): 899-910.

En este artículo se exponen los resultados de un ensayo fase III con Natalizumab en pacientes con esclerosis múltiple con brotes. Se incluyeron 942 pacientes, 627 de los cuales recibieron tratamiento con Natalizumab 300 mg intravenosos cada 4 semanas durante más de dos años y el resto de los pacientes recibieron placebo. En los pacientes con tratamiento activo se redujo de forma significativa el riesgo de progresión sostenida de la discapacidad, la tasa de brotes, y las lesiones nuevas o aumentadas en T2. Los efectos adversos más frecuentes fueron fatiga y reacciones alérgicas, apareciendo reacciones graves de hipersensibilidad en el 1% de los pacientes (n = 8). Por tanto, el Natalizumab se muestra eficaz en el tratamiento de la esclerosis múltiple con brotes como tratamiento único, con una tasa de efectos adversos baja.

► **Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis**

Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, Lublin FD, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; SENTINEL Investigators.
New England Journal of Medicine 2006 March 2; 354 (9): 911-923.

Se presentan los resultados de un estudio en pacientes con esclerosis múltiple en tratamiento con Interferón Beta 1-a IM que presentan brotes a pesar del tratamiento. Se incluyen 1.171 pacientes, que se randomizan para tratarse con 300 mg de Natalizumab intravenoso cada 4 semanas por un periodo de 116 semanas o bien para recibir placebo. Se encuentra que la tasa de brotes y la probabilidad acumulada de progresión son significativamente menores en el grupo tratado con la combinación de productos. Los efectos secundarios del tratamiento combinado son en su mayoría leves. Únicamente cabe destacar dos casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva diagnosticados en los pacientes que recibían Natalizumab, pero será necesario avanzar más en el estudio del fármaco para determinar los riesgos y beneficios de esta terapia.

► **Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy**

Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J, Curfman B, Miszkiel K, Mueller-Lenke N, Sanchez E, Barkhof F, Radue EW, Jager HR, Clifford DB.

New England Journal of Medicine 2006 March 2; 354 (9): 924-933.

Tras el anuncio de que tres pacientes en tratamiento con Natalizumab habían desarrollado leucoencefalopatía multifocal progresiva, se procede a la evaluación del resto de los pacientes que han recibido este tratamiento para determinar si esta enfermedad

está presente en algún otro. Se realizó la valoración de los pacientes que habían recibido este tratamiento, tanto en esclerosis múltiple como en enfermedad de Crohn o en artritis reumatoide. Se realizó una valoración de la historia clínica, la exploración física, la Resonancia Magnética Cerebral y el análisis de líquido cefalorraquídeo para el ADN del Virus JC. De los 3.417 pacientes que habían recibido Natalizumab, el 91% realizó la evaluación de seguridad, con un tiempo medio de tratamiento de 17,9 meses. No se confirmaron nuevos casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, por lo que el riesgo estimado es de un caso por cada 1000 pacientes, desconociendo cuál podría ser el riesgo en tratamientos a más largo plazo.

AGENDA

JUNIO

► EAST EUROPEAN AND MEDITERRANEAN MEETING ON CERE- BRAL PALSY AND DEVELOPMENTAL MEDICINE

Ciudad: Warsaw (Polonia).

Fecha: 8-10 junio 2006.

Más información: <http://www.aacpdm.org/index?service=page/Home>

► TALLER DE ELECTROENCEFALOGRAFÍA (EEG) Y VÍDEO-EEG

Ciudad: Barcelona (España).

Fecha: 10 junio 2006.

Más información: <http://www.sen.es/agenda06.htm>

► 10TH INTERNATIONAL CHILD NEUROLOGY CONGRESS

Ciudad: Montreal (Canadá).

Fecha: 11-16 junio 2006.

Más información:

<http://www.strokecenter.org/prof/calendar.htm>

► SMI'S 7TH ANNUAL PAIN THERAPEUTICS

Ciudad: Londres (Reino Unido).

Fecha: 12-13 junio 2006.

Más información: <http://www.smi-online.co.uk/events/overview.asp?is=4&ref=2344>.

► 5TH INTERNATIONAL CONGRESS ON MENTAL DYSFUNCTION IN PARKINSON'S DISEASE

Ciudad: Amsterdam (Holanda).

Fecha: 12-14 junio 2006.

Más información: <http://www.mdpdamsterdam.nl>

► CANADIAN CONGRESS OF NEUROLOGICAL SCIENCES

Ciudad: Montreal (Canadá).

Fecha: 13-17 junio 2006.

Más información: <http://www.ccns.org/>

► 6TH INTERNATIONAL CONGRESS OF NEUROENDOCRINOLOGY

Ciudad: Pittsburgh (USA).

Fecha: 19-22 junio 2006.

Más información: <http://www.icn2006.com>

► PATHOGENESIS AND REPAIR IN MULTIPLE SCLEROSIS

Ciudad: Cambridge (USA).

Fecha: 22-24 junio 2006.

Más información:

http://www.seronosymposia.org/ms/event_descrip.html?id=287

► 1ª CURSO DE ACTUALIZACION EN PATOLOGÍA NEUROMUSCULAR EN LA INFANCIA

Ciudad: Barcelona (España).

Fecha: 30 junio - 1 julio 2006.

Más información: <http://www.sen.es/agenda06.htm>

JULIO

► YOUNG-ONSET PARKINSON NETWORK 2006 CONFERENCE

Ciudad: Washington (USA).

Fecha: 6-8 julio 2006.

Más información:

<http://www.parkinson.org/site/pp.asp?c=9dJFJLPwB&b=71117>

► SATELLITE WORKSHOP "HOW TO TACKLE CENTRAL NERVOUS SYSTEM REGENERATION"

Ciudad: Viena (Austria).

Fecha: 7-8 julio 2006.

Más información: <http://www.sen.es/agenda06.htm>

► ICAD 2006. 10ª CONFERENCIA INTERNACIONAL ALZHEIMER Y ENFERMEDADES RELACIONADAS

Ciudad: Madrid (España).

Fecha: 15-20 julio 2006.

Más información:

http://www.sen.es/noticias/icad_2006.htm

► ABORDAJE INTERDISCIPLINAR DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON DESDE UNA EXPERIENCIA CONCRETA: ASOCIACIÓN PARKINSON ARAGÓN

Ciudad: Jaca (España).

Fecha: 24-26 julio 2006.

Más información: <http://www.sen.es/agenda06.htm>

► A COMPREHENSIVE REVIEW OF MOVEMENT DISORDERS FOR THE CLINICAL PRACTITIONER (16TH ANNUAL CONFERENCE)

Ciudad: Aspen (USA).

Fecha: 28-31 julio 2006.

Más información: <http://columbiacme.org/>

AGOSTO

► 24TH ANNUAL INTERNATIONAL BENIGN ESSENTIAL BLEPHAROSPASM RESEARCH FOUNDATION CONFERENCE

Ciudad: Towson (USA).

Fecha: 4-6 agosto 2006.

Más información: <http://www.mdvu.org/meetings/>

SEPTIEMBRE

► 10TH EUROPEAN FEDERATION OF NEUROLOGICAL SOCIETIES CONGRESS

Ciudad: Glasgow (Reino Unido).

Fecha: 2-5 septiembre 2006.

Más información: <http://www.efns.org/efns2006>

■> **4º CONGRESO LATINOAMERICANO DE EPILEPSIA**

Ciudad: Ciudad de Guatemala (Guatemala).
Fecha: 5-9 septiembre 2006.
Más información: <http://www.sen.es/agenda06.htm>

■> **28TH INTERNATIONAL CONGRESS CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY**

Ciudad: Edinburgo (Reino Unido).
Fecha: 10-14 septiembre 2006.
Más información: www.iccn2006.com/

■> **14TH ANNUAL ALZHEIMER'S ASSOCIATION DEMENTIA CARE CONFERENCE**

Ciudad: Atlanta (USA).
Fecha: 11-13 septiembre 2006.
Más información: <http://www.alz.org/careconference/06/overview.asp>

■> **60TH ANNUAL MEETING AACPD**

Ciudad: Boston (USA).
Fecha: 13-16 septiembre 2006.
Más información: <http://www.aacpdm.org/>

■> **DOPAMINE TRANSPORTER IMAGING IN NEUROLOGICAL PRACTICE**

Ciudad: London (Reino Unido).
Fecha: 22 septiembre 2006.
Más información:
<http://www.movementdisorders.org/education/activities.shtml>

■> **22ND CONGRESS OF THE EUROPEAN COMMITTEE FOR TREATMENT AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS**

Ciudad: Madrid (España).
Fecha: 27-30 septiembre 2006.
Más información: <http://www.akm.ch/ectrims2006/>

■> **4TH CELLULAR AND MOLECULAR TREATMENTS FOR NEUROLOGICAL DISEASES**

Ciudad: Cambridge, MA (USA).
Fecha: 29-30 septiembre 2006.
Más información:
<http://www.neuroregeneration.org/cmt4.htm>

■> **11TH ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN COUNCIL FOR CARDIOVASCULAR RESEARCH**

Ciudad: Niza (Francia).
Fecha: 29 septiembre -1 octubre 2006.
Más información: <http://www.eccr.org/>

OCTUBRE

■> **13º CURSO NACIONAL ANUAL DE TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO**

Ciudad: Zaragoza (España).

Fecha: 6-7 octubre 2006.

Más información:
www.getm.info/noticias_exitoXIICurso.htm

■> **131ST ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN NEUROLOGICAL ASSOCIATION**

Ciudad: Chicago (USA).
Fecha: 8-11 octubre 2006.
Más información: <http://www.aneuroa.org/>

■> **56TH ANNUAL CONGRESS OF NEUROLOGICAL SURGEONS**

Ciudad: Chicago (USA).
Fecha: 7-12 octubre 2006.
Más información: <http://www.neurosurgeon.org/meetings/2006/index.asp>

■> **20TH ANNUAL SYMPOSIA ON ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE AND OTHER MOVEMENT DISORDERS**

Ciudad: Chicago (USA).
Fecha: 8 octubre 2006.
Más información: <http://www.parkinson-study-group.org/>

■> **131ST ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN NEUROLOGICAL ASSOCIATION**

Ciudad: Chicago (USA).
Fecha: 8-11 octubre 2006.
Más información: <http://www.aneuroa.org/>

■> **VII CONGRESO NACIONAL SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**

Ciudad: Murcia (España).
Fecha: 11-14 octubre 2006.
Más información:
<http://www.neuropediatria.org/senp/indexneuro.html>

■> **AANEM ANNUAL SCIENTIFIC MEETING**

Ciudad: Washington (USA).
Fecha: 11-14 octubre 2006.
Más información: <http://www.aanem.org/meetings/2006/2006.cfm>

■> **22ND ANNUAL INTERNATIONAL CONFERENCE OF ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL (ADI)**

Ciudad: Berlín (Alemania).
Fecha: 12-14 octubre 2006.
Más información: <http://www.alz.org/Events/overview.asp>

■> **CHILD NEUROLOGY SOCIETY, 35TH ANNUAL MEETING**

Ciudad: Pittsburg (USA).
Fecha: 18-21 octubre 2006.
Más información: http://www.childneurologysociety.org/events/evt_001.asp#2006

■> **II CONGRESO NACIONAL DE ALZHEIMER**

Ciudad: Las Palmas de Gran Canaria (España).

Fecha: 19-21 octubre 2006.

Más información: http://www.sen.es/noticias/congreso_nacional_alzheimer_2006.htm

■> **18º ANNUAL MEETING OF EACD**

Ciudad: Barcelona (España).

Fecha: 19-21 octubre 2006.

Más información: <http://www.sen.es/agenda06.htm>

■> **XXXII LATIN-AMERICAN CONGRESS OF NEUROSURGERY**

Ciudad: Buenos Aires (Argentina).

Fecha: 21-26 octubre 2006.

Más información:

<http://www.siicsalud.com/dato/dat046/05n30017.htm>

■> **INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON
NITRIC OXIDE-CYCLIC GMP SIGNAL
TRANSDUCTION IN BRAIN**

Ciudad: Valencia (España).

Fecha: 22-24 octubre 2006.

Más información: <http://www.sen.es/agenda06.htm>

■> **10TH INTERNATIONAL CONGRESS
OF PARKINSON'S DISEASE AND
MOVEMENT DISORDERS**

Ciudad: Kyoto (Japón).

Fecha: 28 octubre - 2 noviembre 2006.

Más información:

<http://www.movementdisorders.org/meetings/index.shtml>

Envío de manuscritos

1.- Los trabajos deberán ser enviados para su publicación a Revista Española de Esclerosis Múltiple. Editorial Línea de Comunicación, calle Concha Espina, 8º, 1º derecha, 28036 Madrid. Los trabajos se remitirán por correo electrónico (informacion@lineadecomunicacion.com) o en soporte digital junto con una copia impresa, indicando el procesador de textos utilizado.

2.- Los trabajos serán evaluados para su publicación siempre en el supuesto de no haber sido ya publicados, aceptados para publicación o simultáneamente sometidos para su evaluación en otra revista. Los originales aceptados quedarán en propiedad de la revista y no podrán ser reimpresos sin permiso de Revista Española de Esclerosis Múltiple.

3.- La Secretaría acusará recibo de los originales e informará de su aceptación. Asimismo, y cuando lo estime oportuno el Consejo Editorial, serán propuestas modificaciones, debiendo los autores remitir el original corregido en un plazo de 15 días.

Secciones de la revista

REVISIONES: trabajos amplios sobre un tema de actualidad, donde el autor estudia el tema y revisa la bibliografía escrita hasta la fecha sobre éste.

ORIGINALES: trabajos de tipo prospectivo, de investigación clínica, farmacológica o microbiológica, y las contribuciones originales sobre etiología, fisiopatología, anatomía patológica, epidemiología, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades. La extensión máxima del texto será de 15 folios y se admitirán 8 figuras y/o tablas, equivalente a 6 páginas de revista incluyendo figuras, tablas, fotos y bibliografía.

ORIGINALES BREVES (NOTAS CLÍNICAS): trabajos originales de experiencias o estudios clínicos, ensayos terapéuticos o casos clínicos de particular interés, cuya extensión no debe superar 5 folios y 4 figuras y/o tablas.

CARTAS AL DIRECTOR: comentarios relativos a artículos recientes de la revista, así como observaciones o experiencias que, por su extensión o características, puedan ser resumidas en un texto breve; se admite una tabla y/o figura y un máximo de 10 citas bibliográficas.

OTRAS SECCIONES: crítica de libros: textos breves (una página de 2.000 espacios) de críticas de libros para su publicación. Asimismo, se publicarán en la sección agenda los congresos, cursos y reuniones relacionados que se remitan.

Presentación y estructura de los trabajos

Los originales deberán ser mecanografiados a doble espacio (30 líneas, 60 pulsaciones), en DIN-A4 por una sola cara, con un margen no inferior a 25 mm, y con las páginas numeradas correlativamente.

ESTRUCTURA: el trabajo, en general, deberá estar estructurado en diversos apartados: Introducción, Material y métodos, Resultados y Discusión. En trabajos especialmente complejos podrán existir subapartados que ayuden a la comprensión del estudio.

PRIMERA PÁGINA: en la primera página figurarán en el orden que se citan:

- 1.- Título: debe ser conciso e informativo.
- 2.- Inicial del nombre y apellidos del autor o autores.
- 3.- Centro y Departamento en que se realizó el trabajo.
- 4.- Nombre del autor y dirección postal.
- 5.- Título corto, inferior a 40 caracteres.

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE: se acompañará un resumen en castellano de unas seis líneas y el mismo traducido al inglés, con palabras clave (10 máximo) también en ambos idiomas.

BIBLIOGRAFÍA: las citas se presentarán según el orden de aparición en el texto, con numeración correlativa en superíndices, vaya o no acompañada del nombre de los autores en el texto.

Las citas se comprobarán sobre los originales y se ordenarán según las normas de Vancouver disponibles en <http://www.icmje.org>

ILUSTRACIONES: se podrán publicar en blanco y negro, o a dos colores; si se utilizan fotografías de personas identificables, es necesario tener la autorización para su publicación. Las microfotografías deben incluir escala de medidas.

Si las ilustraciones son originales sobre papel o transparencia, las fotos han de ser de buena calidad, bien contrastadas. No remita fotocopias.

ILUSTRACIONES DIGITALES: para aportar las ilustraciones en formato digital, es recomendable utilizar formato bmp, jpg o tiff, con un mínimo de 300 puntos por pulgada.

Si las figuras no son originales, aun cuando cite la procedencia o las modifique, debe obtener permiso de reproducción del autor o de la editorial donde se publicó originalmente.

Con la colaboración de:

