

REVISTA ESPAÑOLA DE
**ESCLEROSIS
MÚLTIPLE**

Tratamiento sintomático de la EM

Miguel Ángel Hernández Pérez

Unidad de Esclerosis Múltiple.

*Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria.
Santa Cruz de Tenerife.*

El LCR y su actual importancia en la esclerosis múltiple

M. I. García-Sánchez, M. A. Gamero García, G. Izquierdo Ayuso

Servicio de Neurología. Unidad de Esclerosis Múltiple.

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

WBNA as a surrogate marker of multiple sclerosis neurodegeneration

D. J. Rigotti BSc, M. Inglese MD PhD, O. Gonen PhD

Department of Radiology, New York University School of Medicine.

New York. USA.

NOVEDADES BIBLIOGRÁFICAS

AGENDA DE CONGRESOS

Volumen I - Nº 4 - Septiembre de 2007

EDITA:

 **Línea**
de Comunicación

REVISTA ESPAÑOLA DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

STAFF

Director:

Óscar Fernández Fernández
Director Instituto Neurociencias Clínicas
Jefe de Servicio de Neurología
Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Comité de redacción:

Secretaría de redacción: Celia Oreja Guevara

A. Alonso Torres	M. Guerrero Fernández	G. Luque Fernández
R. Bustamante Toledo	A. León Martín	G. Mayorga Mayorga
V. Fernández Sánchez	L. Leyva Fernández	J. A. Tamayo Toledo

Comité asesor:

Jose Carlos Álvarez Cermeño	Madrid	Xavier Montalbán Gairin	Barcelona
Txomin Arbizu Urdain	Barcelona	Fco. Javier Olascoaga Urtaza	San Sebastián
Rafael Arroyo González	Madrid	Jose María Prieto González	Santiago de Compostela
Marina Bujanda	Navarra	Alfredo Rodríguez Antigüedad	Basurto (Vizcaya)
Francisco Coret Ferrer	Valencia	Albert Saiz Hinarejos	Barcelona
J. A. García-Merino	Madrid	Alberto Tuñón Álvarez	Oviedo
Miguel Ángel Hernández Pérez	Sta. Cruz de Tenerife	Clara de Andrés de Frutos	Madrid
Carlos Hernández Lahoz	Oviedo	Purificación de Castro Lorenzo	Pamplona
Guillermo Izquierdo Ayuso	Sevilla	Jordi Matías-Guiu Guía	Madrid

Comité científico:

Yolanda Aladro Benito	Getafe (Madrid)	Miguel Guerrero Fernández	Granada
Carmen Arnal García	Granada	Jose M ^o Gutiérrez García	Valladolid
Jose Ramón Ara Callizo	Zaragoza	Cristina Íñiguez Martínez	Zaragoza
Joaquín Argente Alcalá	Cádiz	Francisco Lacruz	Navarra
Manuel Arias Gómez	S. de Compostela	José Meca Lallana	Murcia
Julián Benito	Móstoles (Madrid)	Celia Oreja Guevara	Madrid
Wadih Bowakin Dib	Valladolid	Ángel Pérez Sempere	Alicante
Luís Brieva Ruíz	Lleida	Cristina Ramo Tello	Badalona
Inma Bonaventura Ibars	Tarrasa (Barcelona)	Jordi Río Izquierdo	Barcelona
Carmen Durán Herrera	Badajoz	Elena Rodríguez García	Madrid
Joaquín Escudero Torrella	Valencia	Jesús Romero López	Vigo
Ricardo Fernández Bolaños	Sevilla	Jaume Roquer González	Barcelona
Dionisio Fernández Uría	Asturias	Fernando Sánchez López	Córdoba
Jesús Foronda Benoga	Jaén	Mar Tintoré Subirana	Barcelona
Pedro García Ruíz-Espiga	Madrid	Antonio Uclés	Sevilla
Juan Carlos García-Manco	Bilbao	Antonio Yusta Izquierdo	Guadalajara
María Pilar Granés Ibáñez	Lérida	Juan José Zarranz	
Pedro Guardado Santerías	Almería	Imirizaldu	Bilbao

EDITA:
 Línea
de Comunicación

C/ Concha Espina, 8 - 1^o 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

© 2007

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Volumen I - Nº 4 - Septiembre de 2007

Tratamiento sintomático de la EM

Miguel Ángel Hernández Pérez

Unidad de Esclerosis Múltiple.

*Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria.
Santa Cruz de Tenerife.*

5

El LCR y su actual importancia en la esclerosis múltiple

M. I. García-Sánchez, M. A. Gamero García, G. Izquierdo Ayuso

Servicio de Neurología. Unidad de Esclerosis Múltiple.

*Hospital Universitario Virgen Macarena.
Sevilla.*

15

WBNA as a surrogate marker of multiple sclerosis neurodegeneration

D. J. Rigotti BSc, M. Inglese MD PhD, O. Gonen PhD

Department of Radiology,

New York University School of Medicine.

New York. USA.

29

Novedades bibliográficas

40

Agenda de congresos

43

Tratamiento sintomático de la EM

MIGUEL ÁNGEL HERNÁNDEZ PÉREZ

Unidad de Esclerosis Múltiple.

Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria.

Santa Cruz de Tenerife.

RESUMEN. El tratamiento sintomático de la EM se refiere al tratamiento de aquellos síntomas que aparecen a lo largo de la evolución de la enfermedad y que constituyen un importante eslabón terapéutico en el manejo de los pacientes con EM. En este artículo se aborda el tratamiento de los síntomas más importantes de la enfermedad haciendo referencias a las diferentes posibilidades terapéuticas que han demostrado eficacia en el control de los mismos.

Palabras clave: esclerosis múltiple, tratamiento sintomático, espasticidad, fatiga, ataxia, temblor, dolor, trastornos urológicos.

SUMMARY. Symptomatic Treatment is the treatment of those symptoms that were found in the evolution of disease and are very important in the management of Multiple sclerosis. In this article are referred the most important symptoms of the disease and their possibilities treatment that have efficacy in the control of the symptoms.

Key words: multiple sclerosis, symptomatic treatment, spasticity, fatigue, ataxia, tremor, pain syndrome, bladder dysfunction.

La espasticidad es uno de los signos más frecuentes en la EM (40-75%) y comporta problemas adicionales a los déficits motores, aunque a veces es la espasticidad a modo de “bastón” la que permite la marcha en una extremidad parética por lo que su disminución excesiva puede empeorar la independencia funcional. La espasticidad interfiere de una forma significativa con la higiene personal y dificulta el mantenimiento adecuado de la postura. Un tratamiento precoz puede aportar claros beneficios y evitar deformidades^{1,2}.

Es aconsejable emplear escalas de espasticidad (por ejemplo, la escala de Ashworth) para poder cuantificar y objetivar los cambios con los tratamientos². En la Tabla I se recogen síntomas y signos relacionados con la espasticidad. Existen una serie de factores que pueden incrementar la espasticidad, como las infecciones, aumento de temperatura, teji-

dos compresivos, ortesis inadecuada y posturas incorrectas y prolongadas.

Tratamientos de la espasticidad

1.- Tratamiento rehabilitador de la espasticidad

De forma preventiva se pueden utilizar férulas nocturnas y aparatos de ortesis. Se realizan técnicas de estiramiento de grupos musculares, ejecución de movimientos pasivos y empleo de estimuladores mecánicos por vibración. La práctica regular de ejercicios aeróbicos (pasear, nadar o montar en bicicleta) y métodos de relajación (yoga, biofeed back y tai chi) son beneficiosos para el control de la espasticidad^{2,3}.

2.- Tratamiento farmacológico

A) Baclofén oral

Es un fármaco gabérgico B, bloqueador de la liberación de aminoácidos excitadores y eficaz en el tratamiento de la espasticidad. También puede mejorar las funciones vesicales y el dolor asociado a la EM. La administración se debe iniciar de forma gradual (5 mg/8 horas) para valorar tolerancia y pudiendo alcanzar dosis máxima de 75-100 mg/día repartidos en 3-4 tomas. La dosis se ha de ajustar individualmente en función de la respuesta y la mejoría funcional. Un error frecuente es detenerse antes de la dosis óptima^{2,3}.

Como efectos adversos puede producir somnolencia, insomnio, debilidad muscular, ataxia y confusión mental. La intoxicación puede producir: coma, convulsiones y depresión respiratoria. La privación brusca puede dar lugar a alucinaciones, ansie-

Tabla I	Síntomas y signos relacionados con la espasticidad
	Espasmos: flexores, extensores, aductores
	Debilidad
	Velocidad reducida del movimiento
	Fatiga
	Rigidez y pesadez
	Dolor
	Despertar frecuente en medio del sueño
	Aumento de reflejos osteotendinosos y clonus
	Reflejos cutáneos anormales
	Co-contracción de los grupos musculares antagonistas

dad, crisis y taquicardia. Si se necesita suspender de forma brusca se debe tratar con diacepán intravenoso o loracepán (intervenciones quirúrgicas, hemorragias digestivas, etc.)².

B) Tizanidina

Es un agonista alfa 2 adrenérgico afectando a la liberación de aminoácidos excitadores e inhibiendo las vías facilitadoras espinales. Varios estudios han demostrado una eficacia similar al Baclofén aunque produciendo menor debilidad muscular. La dosis inicial es de 2 mg/día aumentando hasta un máximo de 36 mg/día repartidos en 3 ó 4 tomas.

Los principales efectos secundarios son: hipotensión arterial, somnolencia, mareos y hepatotoxicidad^{2,3}.

C) Benzodiazepinas

Son agonistas gabaérgicos y actúan sobre el control de la espasticidad. Por su efecto sedante están indicados para evitar los espasmos nocturnos. Pueden crear dependencia y somnolencia diurna. Los más empleados son: diacepán (10-20 mg/día), clonacepán (2-8 mg/día)².

D) Gabapentina

Es un inhibidor gabaérgico que se ha demostrado en algunos ensayos clínicos que puede ser eficaz en el control de la espasticidad y especialmente en los espasmos nocturnos. La dosis recomendada es de 900 a 1.200 mg/día. Los efectos adversos más frecuentes son somnolencia, mareos, vértigos, ataxia, fatiga.

E) Dantrolene

Es un relajante muscular (disminuye la despolarización inducida por el flujo de calcio del retículo sarcoplásmico) de acción periférica, aunque puede producir importante debilidad muscular. Sería más beneficioso en pacientes confinados a una silla de ruedas que presenten importantes contracciones musculares y con dificultad de manejo en las extremidades. Se inicia con dosis de 25 mg/día que puede irse incrementando semanalmente hasta un máximo de 400 mg/día. Puede producir somnolencia, náuseas, diarrea, vértigo, y su administración prolongada puede determinar severa hepatotoxicidad y reacciones pleuro-pericárdicas.

F) Otros fármacos

Se han utilizado otros fármacos con variable grado de respuesta clínica para el control de la espasticidad. Así, metilprednisolona, clonidina, vigabatrina, cannabinoides^{4, 5}, mexiliten, ciprohepatidina y más recientemente el levetiracetan.

En ocasiones, cuando la respuesta es ineficaz, se pueden asociar los diversos fármacos con mecanismo

de acción diferente hasta intentar obtener una respuesta adecuada y tolerada por el paciente¹⁻³.

3.-Tratamientos intensivos

A) Toxina botulínica

Estaría indicada en paraparesia o monoparesia espástica moderadas en las que la interfiere claramente la marcha o en las severas con objeto de mejorar la higiene y manipulación del individuo. La toxina botulínica se administrará en los músculos seleccionados en dos o tres puntos y a menudo requiere grandes dosis (100 a 200 U por músculo). El inicio del efecto comienza a las pocas semanas y dura de 2 a 3 meses, requiriendo en estos casos una nueva administración cuando ha sido efectiva^{2,3}.

B) Baclofén intratecal (en bomba)

Se puede emplear en casos seleccionados de espasticidad severa y simétrica sin respuesta a los tratamientos previos. Se administra por medio de una bomba subcutánea con un catéter intratecal colocado en zona lumbar. Su vida media es de 4-5 h en el LCR y se obtiene su concentración máxima a nivel lumbar. Puede producir tolerancia con el tiempo. Los efectos secundarios son los mismos que a nivel oral y dependiente de la dosis^{2,3}.

C) Cirugía de la espasticidad

Es un tratamiento agresivo e irreversible que se reserva como última opción cuando todas las medidas previas hayan fracasado o cuando el paciente se halle en una fase muy evolucionada. Actualmente se pueden realizar varias técnicas: neuroquirúrgicas -neurectomías del nervio obturador-, rizotomías y mielotomías; y ortopédicas: tenotomías, alargamiento del tendón de Aquiles o artrodesis, inyección local con fenol o agentes neurolíticos².

De forma experimental se ha comenzado a utilizar la estimulación neurógena trascutánea eléctrica con resultados variables⁶.

□ Tratamiento de la fatiga en la esclerosis múltiple

La fatiga puede ser definida como la sensación física de cansancio y pérdida de energía mayor de lo esperado para la realización de una actividad física. La fatiga en general puede presentarse en los pacientes durante todo el día y mejorar solamente durante los periodos de descanso o durante el sueño^{2,7}.

Algunos medicamentos utilizados habitualmente en la EM pueden incrementar la sensación de fatiga así el Baclofén, diacepán, oxibutina, carbamacepina, los interferones beta y mitoxantrona. Se ha de inten-

tar ajustar en la medida de lo posible la dosis y frecuencia de estos fármacos especialmente cuando la fatiga sea un síntoma significativo para el paciente. Es recomendable, al iniciar el tratamiento, cuantificar la intensidad de la fatiga mediante el uso de escalas².

1.- Tratamiento farmacológico de la fatiga

A) Amantadine

Es el fármaco más usado, aunque con resultados variables. Es un antagonista de los receptores N-metil-D-aspartato. La dosis habitual es de 100 mg repartidos dos veces al día. Alrededor del 30% responden favorablemente. No administrar por la noche ya que puede provocar insomnio. Los efectos secundarios son sequedad de boca, estreñimiento, agitación psicomotora².

B) Inhibidores de la recaptación de serotonina

Aparte de los efectos antidepresivos se han comunicado resultados positivos sobre el control de la fatiga en la EM. Se han comunicado efectos con la fluoxetina 20 mg/día, paroxetina 20 mg/día y sertralina 50 mg/día².

C) Modafinilo

Es un fármaco aprobado para la narcolepsia pero en algunos ensayos clínicos ha demostrado que puede obtenerse un beneficio en el control de la fatiga. La dosis empleada es de 200 a 400 mg/día en una sola toma. Los principales efectos son gastrointestinales y nerviosismo.

D) Otros fármacos

En pacientes con severa fatiga se han empleado otros fármacos, con variable e irregular respuesta. Así, metilfenidato, pemolina, 4 aminopiridina, cafeína, bupropion y anfetaminas², y recientemente se ha comunicado el posible efecto del ácido acetil salicílico⁸. Algunos pueden crear adicción y serios efectos adversos.

2.- Tratamiento no farmacológico

A) Medios ortopédicos

La ayuda en la marcha ha conseguido en algunos casos disminuir la fatiga, llegando a ahorrar hasta un 150% de energía.

B) Rehabilitación

Se puede realizar un programa de ejercicio físico moderado con cortos períodos de reposo al inicio de la fatiga (15-30 min.) y entrenamiento en terapia ocupacional; si bien no hay evidencia de la efectivi-

dad en la percepción de la fatiga de estos programas de entrenamiento, sí mejoran la potencia muscular y el grado de actividad⁹.

C) Conservación de la energía

La conservación de la energía o economía del esfuerzo es básico para el control de la fatiga, por lo que el paciente debe reorganizar su tiempo, realizando descansos regulares y efectuando la mayor parte de actividades a primera hora de la mañana.

D) Disminución de la temperatura corporal

La disminución de la temperatura corporal, aunque sea transitoria, resulta beneficiosa. Esto se puede conseguir con tratamiento hidroterápico (baños de agua fría a 24-29° C) o aplicación de hielo local. También es importante la prevención, evitando la exposición a ambientes calurosos o controlando la temperatura en el domicilio con aire acondicionado².

□ Tratamiento de la ataxia y el temblor

La ataxia y el temblor están presentes en alrededor del 75% de los pacientes con EM en algún momento de la evolución de su enfermedad. Cuando están presentes y son intensos conllevan un mal pronóstico funcional, por la importante incapacidad que producen y por la inexistencia de un tratamiento eficaz en el momento actual¹.

El análisis semiológico de la incoordinación de la EM es complejo. Suele resultar difícil discriminar en qué proporción la incoordinación está producida por la alteración del cerebelo o sus conexiones, y por la paresia, espasticidad o defecto de la propiocepción que con frecuencia están asociados. Este hecho dificulta aún más su abordaje terapéutico.

El temblor más habitual en los enfermos con EM es el cerebeloso y de carácter intencional con un componente postural¹⁰. En los casos más severos el temblor puede ser extremadamente incapacitante. Antes de tratar el temblor de un paciente con EM es conveniente considerar los siguientes aspectos:

- Es imprescindible valorar en qué medida la incapacidad del paciente es secundaria al temblor o a otros defectos neurológicos asociados.

- Es un tratamiento sintomático de una enfermedad crónica y progresiva.

- No existe ningún protocolo de tratamiento; el plan es "probar" sucesivamente todo el arsenal terapéutico. Este es un proceso prolongado y al final los resultados pueden ser exigüos en términos de mejoría.

- Algunos tratamientos pueden tener efectos indeseables neurológicos y sistémicos.

Es recomendable abordar el tratamiento de, úni-

camente, los pacientes con un temblor en fase de secuela y que sea protagonista de la incapacidad, la efectividad del tratamiento debe ser objetivada por escalas de amplitud del temblor, test del papel y lápiz¹⁰.

1.- Tratamientos farmacológicos

En el tratamiento del temblor se han utilizado los fármacos empleados habitualmente en el temblor esencial. El número de ensayos clínicos en los que se fundamenta la indicación de estos medicamentos en la EM son escasos y con frecuencia poco concluyentes.

A) Isoniacida

Es uno de los fármacos más debatidos para el tratamiento del temblor de la EM. Se ha descrito una reducción cuantitativa del temblor en un porcentaje importante de los pacientes; el beneficio en términos de reducción de la incapacidad funcional no es tan evidente.

Dosis: la dosis eficaz puede variar entre 300-1.200 mg/día. Se puede comenzar con 300 mg diarios e incrementar la dosis cada 3 días en 300 mg. Debe administrarse simultáneamente piridoxina 100 mg/día.

Mecanismo de acción: es desconocido; se ha propuesto que produce un incremento del GABA a nivel del sistema nervioso central a través de la inhibición de la GABA-aminotransferasa.

Efectos indeseables: el más importante es la hepatotoxicidad. A nivel neurológico puede producir polineuropatía, y también provocar un incremento dosis-dependiente de la debilidad secundaria a una lesión piramidal.

B) Propanolol

Aunque es uno de los tratamientos de referencia del temblor esencial su eficacia en la EM es mucho más limitada. Su mecanismo de acción en temblor no es bien conocido. Pese a todo, es uno de los medicamentos de primera elección y especialmente indicado en aquellas situaciones que aumentan con el estrés. En los casos en que se ha demostrado eficacia la dosis empleada es alta oscilando entre 160 a 240 mg/día.

C) Primidona

Es un pro fármaco del fenobarbital. Puede reducir el temblor de algunos pacientes pero suele provocar simultáneamente un incremento de la paresia. La dosis varía entre 25-500 mg/día.

D) Benzodiacepinas

Incrementa la acción del sistema GABA. Los más utilizados en el temblor son diacepán (dosis: 5-15 mg/día) y el clonacepán (dosis: 0,5-2 mg/día).

Pueden aliviar parcialmente el temblor aunque pueden producir una importante sedación.

E) Anticolinérgicos

Se han utilizado en caso de fracaso de tratamientos anteriores, y sus resultados son muy limitados. Se ha utilizado el trihexifenidilo a dosis de 4-10 mg/día y biperideno 4-8 mg/día. Presenta efectos secundarios como sequedad de boca, estreñimiento, incontinencia urinaria y bradicardia.

F) Amitriptilina (dosis: 25-75 mg/día)

Es dudoso que sea beneficioso para el temblor; su efecto antidepressivo favorece el bienestar de los enfermos.

G) Otros fármacos

Se han utilizado otros fármacos con limitaciones en la eficacia como tetrahidrocanabinol, 4-aminopiridina, ondasetron, carbamacepina, gabapentina y levitiracetam.

2.- Rehabilitación

La fisioterapia no está indicada para el tratamiento de la incoordinación y el temblor. Las ortesis y otros dispositivos sí que tienen una utilidad indiscutible, aunque de escasa magnitud.

A) Muñequeras lastradas

Tienen por finalidad incrementar la inercia del movimiento y disminuir por este mecanismo el temblor. Dado que no tiene efectos secundarios irreversibles es uno de los tratamientos a utilizar como primera elección, asociado o no a fármacos. Con las muñequeras la reducción del temblor puede ser importante, de hasta el 60%, aunque la mejoría funcional es mucho menor. El lastre hay que individualizarlo en función de la reducción del temblor y el incremento de la paresia. El beneficio máximo se obtiene habitualmente entre 500 y 800 gramos.

B) Ortesis mecánicas de resistencia variable

Se encuentran aún en fase totalmente experimental. Son ortesis que integran sensores de movimiento y ofrecen una resistencia variable al mismo. Todo el sistema está controlado electrónicamente. El objetivo es limitar las oscilaciones rápidas e inútiles del temblor y no dificultar los movimientos lentos y útiles para el paciente.

C) Sillas de ruedas con un soporte rígido para inmovilizar la cabeza

Limita el movimiento de la cabeza en una postura cómoda y útil. Está indicado cuando el temblor cefálico es muy intenso.

D) Instrumentos de la vida diaria adaptados al temblor

Los objetos de la vida cotidiana (cubiertos, menaje de cocina, peine, etc.) pero con asas sobredimensionadas y más pesados son mucho mejor manejados por los enfermos con temblor. Esta medida tan simple puede representar para los pacientes la diferencia entre ser o no autónomos para ciertas actividades.

3.- Tratamiento quirúrgico

A) Talamotomía

La diana es la porción medial del núcleo ventrolateral del tálamo contralateral al temblor. El porcentaje de pacientes que mejoran del temblor con la cirugía varía, según los diferentes autores, entre el 25% y el 80%.

La incidencia de complicaciones alcanza el 30%: hemiparesia, hemihipoestesia, disartria, síndrome frontal, trastornos de la mirada, confusión mental, alteraciones de la micción, hematoma subdural. El riesgo de que la cirugía desencadene un brote es de aproximadamente el 10%.

La indicación de este tipo de intervención es objeto de polémica. Los que consideran que la talamotomía no está indicada argumentan que su beneficio, que no es predecible, y cuando se produce a menudo es transitorio, no justifica ni el producir una lesión irreversible ni los riesgos que conlleva. Sí existe consenso en que sólo los pacientes estables y con buen estado neurológico deben ser candidatos a la talamotomía, y que ésta nunca deber ser bilateral porque conlleva una elevada incidencia de disartria severa¹⁰.

B) Estimulación talámica con un marcapasos

La experiencia disponible es muy escasa. El electrodo activo se sitúa en núcleo ventromedial del tálamo en la mayoría de los casos, pero también se puede colocar en otros núcleos de mayor actividad inhibitoria del temblor si se localiza por técnicas de electrofisiología intraoperatoria. En el núcleo ventral en su región superior controla mejor el temblor proximal y en la región inferior el temblor distal. La colocación del electrodo puede ser unilateral o bilateral. El marcapasos subcutáneo se activa en función de la señal que recibe de otro electrodo que registra la contracción de músculo deltoides. Tiene la gran ventaja con respecto a la talamotomía que el efecto es reversible puesto que no se destruye ningún núcleo y las variables de funcionamiento del marcapasos pueden ser modificadas según la evolución del paciente. El 76% de los pacientes experimenta mejoría del temblor. Los efectos adversos son la aparición de microhematomas, infecciones, hematomas debidos a la cirugía más que al electrodo de estimulación y disartria,

parestias, desequilibrio, debilidad en miembros inferiores de carácter transitorio y crisis¹⁰.

Tratamiento de los fenómenos paroxísticos

Los fenómenos paroxísticos son episodios de disfunción o déficit neurológico de duración breve que ocurren en el seno de la EM, que suelen repetirse con alta frecuencia y cuyo origen es debido a las lesiones de la propia enfermedad. Algunos trastornos paroxísticos tienen mecanismos desencadenantes y en la medida de lo posible se han de recomendar a los pacientes que lo eviten.

No existe un acuerdo sobre cuáles son los cuadros clínicos que deben catalogarse como fenómenos paroxísticos. A continuación se describen los principales trastornos paroxísticos (Tabla II). Se tratará si el síntoma es molesto para el paciente, pues los fenómenos paroxísticos no tienen relación con la evolución de la EM^{2, 12}.

1.- Tratamiento médico

A) Carbamacepina

Es el fármaco de elección para los fenómenos paroxísticos en la EM. Suelen responder de forma significativa en caso de neuralgia del trigémino, fenómeno de Uhthoff, signo de Lhermitte, siendo menos eficaz en la diplopía transitoria. La dosis de comienzo será de 100 mg en desayuno, comida y cena, aumentándose cada tres o cuatro días hasta alcanzar 600 mg o menos si la dosis previa resulta eficaz. A partir de 600 mg diarios se sugiere, si es preciso, rea-

Tabla II Fenómenos paroxísticos en la EM

1.- Dolor:	A) Neuralgia del trigémino. B) Otros dolores neurálgicos.
2.- Trastornos de la sensibilidad:	A) Parestias. B) Prurito. C) Signo de Lhermitte.
3.- Trastornos visuales:	A) Diplopía. B) Fenómeno de Uhthoff. C) Osciloscopia.
4. Trastornos motores:	A) Pérdida súbita de fuerza. B) Espasmos tónicos. C) Temblor paroxístico.
5. Trastornos de coordinación:	A) Ataxia paroxística. B) Disartria paroxística.

lizar incrementos de dosis más espaciados, vigilando la posible aparición de efectos secundarios².

Los efectos secundarios son ataxia, incremento de la debilidad y fatiga, somnolencia, y erupción cutánea. Algunos trastornos paroxísticos son carbamacepina dependientes, aunque probablemente correspondan a una persistencia de dichos fenómenos.

Si hay respuesta se mantendrá la dosis mínima eficaz durante un intervalo de algunos meses tras el control de los síntomas. Se valorará entonces la posible retirada del fármaco.

B) Oxcarbamacepina

Es un ceto-análogo de la carbamacepina, de vida media más larga y con un perfil de efectos secundarios inferior. La dosis recomendada es de 600 mg a 900 mg/día. Los efectos secundarios: mareos, somnolencia, vértigos e hiponatremia.

C) Gabapentina

Está relacionada estructuralmente con el neurotransmisor GABA. Se ha utilizado como alternativa a la carbamacepina por presentar un perfil de tolerancia y efectos secundarios menor. La dosis empleada es de 900 a 1.200 mg aunque podría llegar hasta 3.600 mg/día. Los efectos secundarios son somnolencia, mareos y ataxia.

D) Fenitoína

Se utilizará en caso de ineficacia o en asociación a los anteriores. La dosis es de 100 mg/8 horas. Los efectos secundarios son mareos, ataxia y rash.

E) Acetazolamida

Se puede utilizar en caso de intolerancia o en asociación a los anteriores. La dosis recomendada es de 250 mg tres veces al día. Los efectos secundarios: anorexia, poliuria y somnolencia¹¹.

F) Baclofén

Puede utilizarse en caso de ineficacia de los anteriores solo o en asociación a dosis de 30 a 75 mg diarios repartidos en tres tomas al día. Tiene mayor respuesta en los espasmos musculares, distonías y neuralgia del trigémino. Los efectos secundarios: somnolencia, mareo, debilidad muscular, ataxia y confusión mental^{2, 11}.

G) Amitriptilina

En el caso de los dolores neurálgicos o de los accesos de prurito. La dosis puede oscilar entre 25-75 mg/día.

H) Ibuprofeno

Para el prurito paroxístico a dosis de 550 mg/8 horas.

Tratamiento quirúrgico

Si no hay respuesta al tratamiento médico se pueden considerar métodos quirúrgicos, como la coagulación del ganglio de Gasser por radiofrecuencia o infiltración percutánea con fenol, en el caso la neuralgia del trigémino, que pueden hacer remitir el dolor de manera duradera. También se ha descrito el uso de toxina botulínica y prismas en la disfunciones oculomotoras, especialmente en caso de osciloscopia^{2, 11}.

Tratamiento del dolor

La prevalencia del dolor en la EM puede variar de un 30-65% dependiendo de la forma clínica y tiempo de evolución. Después de 5 años de evolución el 50% de los pacientes con EM tienen dolor crónico mientras que el dolor paroxístico es menos frecuente (16-40%); el dolor subagudo suele estar en relación con la neuritis óptica y patología lumbar. En uno de cada cinco pacientes con EM el dolor es uno de los síntomas discapacitantes de forma significativa en su calidad de vida^{2, 11}.

El dolor es más frecuente en pacientes con mayor tiempo de evolución, inicio tardío de la enfermedad y asociado con espasticidad. El dolor en la EM puede incrementarse durante la hiperventilación, calor intenso, ansiedad, estrés y tabaquismo.

El espectro del dolor en pacientes con EM es muy amplio pudiendo ir desde dolor paroxístico de breve duración e intensidad, como por ejemplo el causado por espasmos musculares, hasta severo, como el dolor neurogénico^{2, 11}.

En la EM el dolor neurogénico causado por lesión desmielinizante puede durar tanto como la propia inflamación y depender su severidad de la extensión de las vías sensitivas afectadas. El dolor neurogénico en la EM a menudo se asocia con disminución o aumento de la sensibilidad en la zona afectada y múltiples sensaciones pueden causar el dolor. Con frecuencia el dolor neurogénico en la EM se describe como quemante, profundo, irritante y la mayoría de las veces resulta difícil de describir por los pacientes.

Se pueden reconocer tres tipos de dolor en la EM: agudo, subagudo y crónico, y siendo el manejo terapéutico de ellos diferente.

1.- Tratamiento del dolor agudo

El dolor agudo en la EM incluye las manifestaciones paroxísticas y que se han comentado anteriormente^{2, 3, 11}.

2.- Tratamiento del dolor subagudo

Se incluyen aquellos dolores agudos que no son asociados a síntomas paroxísticos. El más común es

el causado por episodio de neuritis óptica, y se debe al edema e inflamación del nervio óptico que irrita las meninges que le envuelven. El tratamiento de elección en este caso son los corticoides, siendo efectivo desde las primeras dosis. Se puede asociar analgésicos tipo Metamizol a dosis de 0,5 a 2mg/8 horas o Tramadol 50 mg/8 horas^{2,3}.

Otra causa de dolor subagudo en la EM puede ser por alteraciones vertebrales como cambios degenerativos debidos a inmovilización prolongada, osteoporosis por efectos secundarios de corticoides, etc. En estos casos el tratamiento consiste en analgésico, ejercicios rehabilitadores y en caso de osteoporosis podría tratarse con calcitonina y calcio en ciclos periódicos.

Periodos prolongados de inmovilidad pueden causar parálisis de nervios periféricos como el nervio cubital y el peroneal. El tratamiento en estos casos puede ser modificaciones posturales aunque en ocasiones, dependiendo de la severidad de la compresión, puede ser necesaria su liberación quirúrgica.

3.- Tratamiento del dolor crónico

Es el dolor más común en pacientes con EM, siendo de tipo disestésico. La causa del dolor puede deberse a desmielinización de los tractos espino-talámicos o cordones posteriores que determinan una hiperexcitabilidad por conducción efática.

El tratamiento de elección es la amitriptilina a dosis de 25 -75 mg/día de uso preferentemente nocturno para evitar los efectos secundarios colinérgicos. También se ha utilizado con efectividad la imipramina a dosis de 25-75 mg/día. Esta efectividad puede deberse a las acciones sobre diferentes neurotransmisores especialmente colinérgicos, dopaminérgicos y noradrenérgicos^{2,3,11}. También se ha utilizado, con variable respuesta, carbamacepina, fenitoína y baclofén, que pueden asociarse a la amitriptilina. También se ha empleado con variable respuesta la gabapentina a dosis de 1.200 a 2.400 mg/día y topiramato a dosis de 100- 400 mg/día. Acupuntura¹³ y cannabinoides^{5,6}.

Una causa de dolor crónico frecuente en la EM es el dolor en la espalda (dorsal o lumbar) que puede incrementarse especialmente en pacientes con espasticidad y debilidad generalizada. El tratamiento se debe realizar mediante fisioterapia, mejorando las condiciones posturales, calor seco local y la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en función de la severidad del dolor³. Se aconseja en estos casos de administración crónica de AINE asociarlo a un protector gástrico como misoprostol.

En casos de inadecuado control del dolor crónico en la EM puede resultar eficaz la electroestimulación neurógena trascutánea (TENS).

En casos severos de mantenimiento del dolor en

la EM, y que resulten ineficaces las medidas anteriores, puede recurrirse a técnicas de implantes quirúrgicos en columna dorsal de estimuladores eléctricos¹⁴.

□ Tratamiento de los trastornos urológicos en la EM

El 80% de los pacientes de EM presentan síntomas urinarios que a medida que transcurre el tiempo de evolución de la enfermedad se incrementa hasta el 96% de los casos a los 10 años. Antes de tomar una decisión terapéutica se recomienda valoración urológica en todos los pacientes con realización de un estudio urodinámico tanto en fase de brote como en situación basal, identificando un 62% de hiperreflexia del detrusor, un 20% a reducción o arreflexia del detrusor y 25% a disinergia del esfínter uretral-detrusor¹⁵. La lesión urológica se debe a lesión en el haz córticoespinal y retículo espinal que inerva al músculo detrusor y al esfínter externo uretral. Además de esta patología los problemas urológicos pueden ser secundarios a infección urinaria, fallo del suelo pélvico femenino o a hipertrofia prostática en el varón, entidades que debemos investigar^{2,15,16}.

1.- Tratamiento de la hiperactividad del detrusor

A) Anticolinérgicos

- Oxibutinina: la dosis de comienzo es de 2,5 mg dos veces al día hasta un máximo de 20 mg/día repartidos en dos o tres dosis.

- Tolterodina: es un fármaco anticolinérgico más selectivo urinario con menor efecto secundario que la oxibutinina. La dosis recomendada es de 2 mg/dos veces al día.

- Trospio: de eficacia similar a la oxibutinina en la hiperreflexia del detrusor pero con menos efectos secundarios. La dosis recomendada es de 20 mg/12 horas.

- Otros anticolinérgicos empleados son: Flavoxato 100-200 mg/8 horas, Emepronium (50-100 mg/8 horas), Propantelina (15-20 mg/6 horas), Diciclomina (20 mg/6 horas).

Los anticolinérgicos están contraindicados en caso de: asma, glaucoma, taquicardia, hipertrofia prostática. Los efectos secundarios más frecuentes son: sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa y náuseas; dichos síntomas son menos intensos en los fármacos de acción selectiva urológica.

B) Análogos de la vasopresina

La desmopresina, un análogo de la hormona antidiurética, puede ser útil para reducir la frecuencia urinaria y la nicturia en pacientes que no responden a los anticolinérgicos. Actúa en el riñón

incrementando la reabsorción de agua y reduciendo la formación de orina. Los efectos adversos pueden ser hiponatremia dilucional, cefalea, náusea y vómitos. Se administra en spray nasal. Mejora la frecuencia urinaria; se deben evitar grandes cantidades de líquidos en la tarde noche. Se debe vigilar el riesgo de hiponatremia que aparece en las primeras semanas de tratamiento¹⁵.

C) Antidepresivos tricíclicos

Los antidepresivos tricíclicos con propiedades antimuscarínicas tales como la imipramina, amitriptilina o nortriptilina pueden ser de utilidad solos o asociados a anticolinérgicos en baja dosis.

D) Extractos de cannabinoides

Estudios preliminares han demostrado una eficacia en el control de la hiperactividad del detrusor; su mecanismo de acción no es bien conocido^{4,5,15}.

E) Fármacos intravesicales e infiltración del detrusor y del esfínter uretral externo

Anticolinérgicos

La atropina administrada intravesicalmente puede incrementar la capacidad de retención de la vejiga y suprimir la sobreactividad del detrusor. También se ha empleado la oxibutinina, pero requiere cateterizaciones vesicales más frecuentes.

Capsaicina y resiniferatoxina

Son neurotóxicos de la fibra C actuando sobre las neuronas aferentes que son las responsables de la sobreactividad del detrusor. Han demostrado que pueden incrementar la capacidad vesical y reducir la amplitud de la contracción hipereflexica con un efecto que dura 3-4 meses¹⁵.

Toxina botulínica A

Es un agente bloqueante neuromuscular (inhibe la liberación de acetilcolina de las terminaciones nerviosas). Puede mejorar la sobreactividad a nivel del detrusor y disminuye la actividad del esfínter uretral externo. Puede ser una alternativa en la discinesia del detrusor-esfínter^{15,16}.

G) Tratamiento del vaciado incompleto

Sólo se trata si el residuo miccional es mayor de 100 ml.

- Cateterismos intermitentes o permanentes (suprapúbicos).

- Aumentar la "actividad" vesical: reeducar al paciente realizando un ritmo miccional, potenciar prensa abdominal, utilización de parasimpático-miméticos como el Betanecol (10-30 mg/6) horas.

- Estimulación neural sacra: se ha utilizado como alternativa para modular la disfunción vesical. Podría ser eficaz en estadios precoces que no responden al tratamiento anticolinérgico.

2.- Tratamiento de la hiperreflexia uretral (síndromes obstructivos)

A) Disminuir la resistencia uretral

- Alfabloqueantes: Tamsulosina (0,4 mg/día). Fenoxibenzamina, (5-10 mg/8 horas). Alfuzosina (Doxazosina (4-16 mg/día). Prazosina (1-2 mg/12 h). Terazosina (15-30 mg/día). Se debe vigilar la aparición de efectos adversos: hipotensión ortostática, síncope vasovagales y eyaculación retrógrada.

- Cateterismos intermitentes.

- Cirugía endoscópica desobstructiva: candidato a colector de por vida y, por tanto, sólo indicado en el varón y frente al fallo de cualquier otro tratamiento conservador.

B) Aumentar la "actividad vesical"

- Aumentar el ritmo miccional.

- Potenciar la prensa abdominal.

- Parasimpático miméticos: betanecol (10-30 mg 6 horas).

- Coadyuvantes: sonda con válvula de vaciado vesical.

□ Tratamiento de disfunciones sexuales en la EM

Disfunción sexual masculina

El 75% de los varones con EM refieren disfunción sexual: alteración en la erección, eyaculación, dificultad para sentir orgasmos y reducción de la libido. Suele asociarse a problemas urinarios y trastorno de la marcha. En el estudio de la disfunción eréctil los potenciales evocados somatosensoriales pueden estar alterados evidenciando alteración parasimpático suprasacral^{2,15}.

Sildenafil (Viagra®)

Es un inhibidor de la fosfodiesterasa que determina la liberación de óxido nítrico incrementando los niveles de 3, 5 guanosín monofosfato, induciendo una relajación de la muscular lisa y una erección. Se ha ensayado en la disfunción eréctil en la EM obteniendo una respuesta positiva de hasta un 90% de los pacientes. La dosis administrada es de 25, 50, 100 mg/día. El principal efecto secundario es cefalea, congestión, dispepsia y opresión precordial^{2,15,16}.

Nuevos agentes PDE5 inhibidores son varenafilo y tadalafilo con distintos tiempos de acción y menos efectos secundarios.

Apomorfina (Uprima®)

Es una agonista de los receptores de D1/D2 dopaminérgicos y presentación sublingual y comienza su eficacia a los 20 minutos. La dosis recomendada es de 2 mg e ir incrementando hasta 3 mg si es tolerado. Produce erecciones espontáneas de mayor calidad. Existe escasa experiencia en EM y sólo se han comunicado casos aislados. El principal efecto adverso es la náusea y cefalea^{15, 16}.

Yohimbina

Un α 2-agonista que produce mejoría en la sensación y en la eyaculación. Necesita dosis superiores a los 100 mg. Los efectos adversos más destacados son ansiedad, náuseas, palpitaciones y temblor¹⁵.

Prostaglandina E1

Puede administrarse mediante una inyección intracavernosa (Caverjet) o mediante una aplicación intrauretral. Pacientes con impotencia neurógena parecen responder bien a la terapia con prostaglandina E 1 intracavernosa. Los principales efectos adversos de la prostaglandina intracavernosa son la fibrosis en el lugar de la inyección, priapismo y dolor. Otras sustancias como enzimas Rho-quinasa, sustancia P, ATP, oxitocina, ACTH y GHRH se han probado en forma de inyección intracavernosa con resultados esperanzadores^{2, 15, 16}.

Aparato de vacío y prótesis

Se utilizarán en caso de fracaso de las otras alternativas terapéuticas descritas¹⁵.

Disfunción sexual femenina

La prevalencia de la disfunción sexual femenina alcanza un 72% en pacientes con EM aunque dicho problema está minimizado. Síntomas tales como: reducción de la libido, reducción de la sensación, alteración o sensaciones dolorosas, dispareunia y otros tipos de dolor, déficit de la lubricación, dificultad en la obtención de orgasmos y ansiedad por incontinencia asociada. La fisiopatología de la disfunción sexual implica alteraciones vasculogénicas, neurogénicas, hormonales y psicológicas. Al igual que en los varones se han identificado lesiones en la médula espinal puestas de manifiesto en los potenciales evocados somatosensoriales sacros^{2, 15, 16}. Se han utilizado varios tratamientos:

Estrógenos en crema a baja dosis con aplicación vaginal

Mejoran la sensibilidad del clítoris y reducen los dolores. La asociación con metil-testosterona mejora la libido y la lubricación vaginal; sin embargo, produce alargamiento del clítoris, aumento de peso y del vello facial, lo cual limita su uso^{2, 15, 16}.

Sildenafil

Produce relajación de la musculatura lisa del clítoris y de la vagina con aceptables resultados^{2, 15, 16}.

Prostaglandina E1

Se ha utilizado en su administración vaginal habiendo mostrado resultados discretos a diferencia de su utilización en el hombre.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Henze T, Rieckmann P, Toyka KV. Symptomatic Treatment of Multiple Sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *Eur Neurol* 2006; 56: 78-105.
- 2.- Crayton H, Heyman RA, Rossman HS. Managing the symptoms of multiple sclerosis: a multimodal approach. *Clin Ther* 2006; 28: 445-460.
- 3.- Beard S, Hunn A, Wight J. Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review. *Health Technol Assess* 2003; 7 (40): 1-111.
- 4.- Croxford JL, Miller SD. Towards cannabis and cannabinoid treatment of multiple sclerosis. *Drug Today* 2004; 40: 663-676.
- 5.- Duran M, Loporte JR, Capella D. News about therapeutic use of cannabis and endocannabinoid system. *Med Clin (Barc)* 2004; 122: 390-398.
- 6.- Armutlu K, Meric A, Kirdi N, Yaky E, Karabudak R. The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on spasticity in multiple sclerosis patients: a pilot study. *Neurorehabil Neural Repair* 2003 Jun; 17 (2): 79-82.
- 7.- Branas P, Jordan R, Fry-Smith A, Burls A, Hyde C. Treatment for fatigue in multiple sclerosis: rapid and systematic review. *Health Technol Asses* 2000; 4: 1-61.
- 8.- Wingerchuk DM, Benarroch EE, O'Brien PC, Keegan BM, Lucchinetti CF, Noseworthy, *et al.* A randomized controlled crossover trial of aspirin for fatigue in multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 64: 1267-1269.
- 9.- Rietberg MB, Brooks D, Uidehaag BM, Kwakkel G. Exercise therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 25: CD003980.
- 10.- Wishart HA, Roberts DW, Roth RM, McDonal BC, Coffey DJ, Mamourian AC, Hartley C, Flashman LA, Fadul CE, Saykin AJ. Chronic deep brain stimu-

- lation for the treatment of tremor in multiple sclerosis: review and case reports. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1392-1397.
- 11.- Ehde DM, Osborne TL, Jensen MP. Chronic pain in persons with multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2005; 16: 503-512.
 - 12.- Frohman EM, Cramer PD, Dewey RD, Kramer L, Frohman TC. Benign paroxysmal positioning vertigo in multiple sclerosis: diagnosis, pathophysiology and therapeutic techniques. *Mult Scler* 2003; 9: 250-255.
 - 13.- Rabinstein AA, Shulman LM. Acupuncture in clinical neurology. *Neurologist* 2003; 9: 137-148.
 - 14.- Kames E. Implantable devices for pain control: spinal cord stimulation and intrathecal therapies. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2002; 16: 619-649.
 - 15.- Das Gupta R y Fowler C J. Blazer, Bowel and sexual dysfunction in multiple sclerosis. Management strategies. *Drugs* 2003; 63: 153-166.
 - 16.- Joseph PA, de Seze M. Genital and sphincter disorders. *Rev Neurol (Paris)*. 2001; 157: 1051-1059.

El LCR y su actual importancia en la esclerosis múltiple

M. I. GARCÍA-SÁNCHEZ, M. A. GAMERO GARCÍA, G. IZQUIERDO AYUSO

Servicio de Neurología. Unidad de Esclerosis Múltiple. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

RESUMEN. El gran número de artículos publicados en la última década acerca de la importancia del líquido cefalorraquídeo (LCR) en la esclerosis múltiple (EM), ha hecho plantearnos la necesidad de una revisión en la que se recojan todos los aspectos de interés sobre este tema. La búsqueda de biomarcadores diagnósticos y pronósticos de la enfermedad es la clave común en todos los estudios realizados ya que su descubrimiento daría respuesta a una pregunta aún sin resolver, la patogénesis de la enfermedad. De esta revisión extraemos unas conclusiones finales que pueden servir de ayuda en el conocimiento de los avances más recientemente realizados en el estudio del LCR de los pacientes con EM.

Palabras clave: LCR, esclerosis múltiple, bandas oligoclonales, biomarcadores, diagnóstico, pronóstico.

SUMMARY. Given the great number of papers published in the last decade about the importance of cerebrospinal fluid (CSF) in multiple sclerosis (MS), a close review that comprehended all the different aspects of interest on the subject was needed. The search for diagnosis and prognosis biomarkers of the disease is the common ground in all research. The discovery of such biomarkers would answer the unsolved question of the pathogenesis of this disorder. A final conclusion has been included at the end of this review which could prove useful in understanding the latest advances in studies involving CSF in patients with MS.

Key words: CSF, multiple sclerosis, oligoclonal bands, biomarkers, diagnosis, prognosis.

De manera oficial, la historia de la esclerosis múltiple (EM) comenzó a mediados del siglo XIX cuando dos médicos europeos, Robert Carswell y Jean Cruveilhier, comenzaron a describir sus observaciones sobre una nueva enfermedad. Si bien estos dos investigadores documentaron por primera vez las lesiones patológicas encontradas, fue Charcot el primero en estudiar el cuadro clínico de la misma^{1, 2, 3}. Nadie podría pensar por aquel entonces que la enfermedad desmielinizante que comenzó a investigar Jean-Martin Charcot (1825-1893) en la Salpêtrière, se convirtiera en nuestros días en la enfermedad neurológica más discapacitante en el adulto joven.

Desde aquél entonces, los avances en la investigación han sido absolutamente revolucionarios; las nuevas técnicas de estudio nos llevan a conocer hasta los más profundos secretos del organismo, los genes, pero sin embargo, seguimos sin entender los mecanismos por los cuales una persona joven en general con buenos hábitos y sin causa previa aparente desarrolla una esclerosis múltiple. La causa principal de este hecho es sin duda la propia complejidad de la enfermedad.

Los procesos patofisiológicos incluidos en la EM pasan por la inflamación, desmielinización, daño axonal y mecanismos de reparación. Estos procesos no se presentan de manera uniforme en la población que padece EM, lo que contribuye a la heterogeneidad en la expresión fenotípica de la enfermedad así como en su diagnóstico y su respuesta a las distintas terapias^{4, 5}.

Carácter autoinmune de la enfermedad

Pinceladas de historia

En 1935 Thomas Rivers (Rockefeller Institute NY), estableció el concepto de EM como enfermedad autoinmune, mediante la producción de encefalitis alérgica experimental (EAE) por inoculación de tejido neural en monos^{1, 6}. Fue en 1942 cuando Kabat y sus colaboradores identificaron proteínas anormales, inmunoglobulinas (Ig), en el LCR de personas que padecían EM⁷.

Se llevaron a cabo numerosos estudios electroforéticos^{8, 9, 10}, pero fue Lowenthal, en 1960¹¹, el que demostró el potencial diagnóstico del LCR en virtud de las bandas observadas en la región de las gammaglobulinas al realizar la electroforesis de las proteínas del LCR de pacientes con EM. La identificación de las bandas oligoclonales (BOC) como inmunoglobulinas G se la debemos a los estudios realizados por Link¹², y el trabajo de Tourtellotte en 1980 dio evidencias de la invariabilidad de dichas BOC con el tiempo en pacientes con esclerosis múltiple^{13, 14, 15}.

Todos los resultados obtenidos no sólo pusieron de manifiesto la importancia de la determinación de las BOC como prueba diagnóstica, sino que evidenciaron claramente que el sistema inmune juega un papel determinante en la enfermedad.

La irrupción de la resonancia magnética (RM) craneal como prueba paraclínica de creciente importancia en el diagnóstico de la enfermedad¹⁶ relegó a

un segundo plano la importancia del LCR, pasando a ser una prueba de laboratorio que sólo en los casos dudosos se utilizaba para descartar otras posibles patologías neurológicas.

Con el avance de la técnica y los programas de alta resolución de imagen, la RM se ha reafirmado como una técnica esencial en la EM ya que detecta lesiones características, permite estudiar la evolución de la enfermedad y se utiliza como marcador de eficacia terapéutica.

Entre los años 1972 y 1979 se estableció la utilidad de los potenciales evocados en el diagnóstico de la EM, al demostrarse la ocurrencia de desmielinización y la presencia de correlaciones neurofisiológicas mediante hallazgos histológicos^{17,18}.

Tanto la RM como los potenciales evocados, cuentan con una gran ventaja a su favor frente a la obtención del LCR al ser técnicas no invasivas. En el caso de la punción lumbar, el paciente debe estar informado de los riesgos de la prueba, si bien en la mayoría de los casos la realización de la misma se lleva a cabo sin más consecuencia que un periodo de reposo posterior a la extracción.

Sin embargo, en la última década, el LCR ha ido recuperando nuevamente la importancia que en su momento tuvo. Este hecho queda reflejado en la gran cantidad de publicaciones descritas en los últimos años, cuyo principal objeto de estudio vuelve a ser este preciado fluido. El gran avance de las técnicas para la investigación es el principal responsable de este hecho, al mejorar ostensiblemente la sensibilidad y especificidad de los métodos empleados en los laboratorios en la actualidad para el estudio del LCR.

Secreción intratecal de Inmunoglobulinas: estudios actuales en pacientes con EM

Cuantificación

La cuantificación de la secreción intratecal de IgG se realiza mediante nefelometría y queda reflejada mediante distintas fórmulas^{19,20} de las cuales la más utilizada en la actualidad es la de Tibbling-Link, al introducir en la ecuación la cuantificación de la albúmina como moderador de los niveles de inmunoglobulina²¹. De una manera más visual, la cuantificación es observada mediante los diagramas de Reiber, en los cuales se representan mediante eje de abscisa y ordenada las relaciones correspondientes a las cantidades de albúmina en LCR/suero e IgG en el LCR/suero respectivamente, contenidos en el LCR, en función de una línea base que sirve de patrón para poder obtener el porcentaje de secreción intratecal que presenta un paciente²².

Se considera como valor normal un índice de

Link por debajo de 0,5, no claramente patológico entre 0,5-0,7 y patológico $\geq 0,7$.

Con los datos de cuantificación nos informamos de manera rápida, del estado inflamatorio del sistema nervioso central y de la barrera hematoencefálica (BHE). Comparando los valores normales de las proteínas en el suero y en el LCR, se puede conocer si la BHE presenta alteraciones en su permeabilidad.

Bandas oligoclonales: la medida cualitativa de la secreción intratecal

El término banda oligoclonal se acuñó basándose en la premisa de que en enfermedades neurológicas inflamatorias como la EM, un número altamente restringido de clones de células-B se accionaban dentro del sistema nervioso central en el LCR y se transformaban en células plasmáticas que secretaban Ig. Cada clon producía una Ig específica que presentaba una movilidad electroforética característica²³.

En la práctica se han descrito 5 tipos de patrones que se pueden observar como resultado de la detección de las bandas oligoclonales de IgG en el LCR de los pacientes²⁴:

- Tipo 1: es normal, con una respuesta policlonal tanto en suero como en LCR.

- Tipo 2: es una respuesta típica oligoclonal (bandas discretas de IgG) en el LCR, con una respuesta paralela normal (policlonal) en el suero.

- Tipo 3: patrón oligoclonal tanto en suero como en LCR, pero difieren en los puntos isoeléctricos de las bandas y/o en la altura de las tasas de los picos relativos entre las bandas de las dos muestras. Se denomina también patrón “mayor que”, puesto que hay un número mayor de bandas oligoclonales en el LCR frente al suero.

- Tipo 4: se ha denominado “patrón en espejo” porque el patrón oligoclonal en el suero y en el LCR es esencialmente el mismo.

- Tipo 5: es la respuesta monoclonal típica de las paraproteínas y muestra de forma grosera 3-5 bandas espaciadas regularmente, siendo más prominentes las que están cerca del cátodo.

Se consideran positivos los tipos 2 y 3, siempre y cuando el número de BOC de IgG diferentes en el LCR frente al suero sea ≥ 2 . En la Figura 1 se muestran algunos de estos patrones mencionados.

Determinación de las bandas oligoclonales de IgG: técnica en continua evolución

Al igual que el avance de la RM ha supuesto una evidente mejora para la valoración de la carga lesional y la atrofia, la determinación de las BOC mediante isoelectroenfoque (IEF)²⁵ fue el primer avance técnico para la mejora de la prueba. Pero lo que definitivamente aumentó la sensibilidad de la misma es

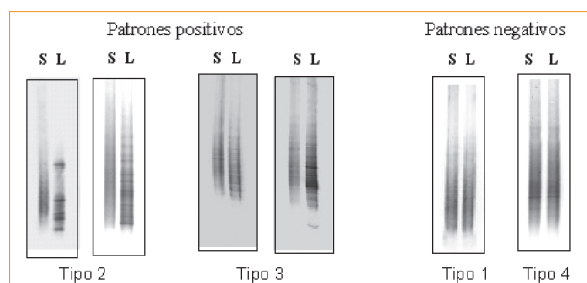


Figura 1 Diferentes patrones de BOC de IgG obtenidos mediante la técnica de isoelectroenfoque seguido de inmunodetección en el laboratorio de biología molecular del Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla).

el proceso de detección mediante el uso de anticuerpos frente a inmunoglobulina G humana, bien sea por transferencia e inmunodetección posterior o por inmunofijación.

En el artículo publicado por Lunding y Midgard, en el año 2000, se realizó un estudio comparativo entre la detección de la síntesis intratecal de IgG mediante la determinación de las BOC por isoelectroenfoque seguido de inmunofijación y la obtención de las mismas por el procedimiento de electroforesis en gel de agarosa. Se comparaban a su vez los resultados obtenidos con la cuantificación reflejada mediante el índice de Tibbling-Link. La investigación demostró que la sensibilidad se duplicaba al trabajar con isoelectroenfoque seguido de inmunofijación frente a la electroforesis en agarosa, siendo también más sensible que la cuantificación de la secreción intratecal de IgG²⁶.

Artículos más recientes corroboran el mismo hecho. Fortini²⁷ compara los resultados del IEF seguido de transferencia e inmunodetección (*immunoblotting*), con la electroforesis de agarosa de alta resolución, llegando también a la conclusión de la mayor sensibilidad del primer método para la determinación de BOC de IgG en muestras de pacientes neurológicos.

Más recientemente, dos artículos publicados en los años 2005 y 2006 concluyen que la cuantificación de la secreción intratecal de inmunoglobulina G puede ser útil en el sentido de que es una medida fácil y rápida de obtener, pero no puede reemplazar a la determinación cualitativa de las BOC de IgG mediante isoelectroenfoque porque este último es el método más sensible para detectar anomalías en la IgG del LCR de pacientes con enfermedades desmielinizantes^{23,28}.

Sensibilidad y especificidad de la prueba diagnóstica.

A medida que el número de pacientes en los estudios ha ido aumentando, y como consecuencia de los distintos sistemas de detección y tratamiento del

LCR, se ha obtenido una gran disparidad en cuanto a la especificidad y sensibilidad de la prueba diagnóstica. Numerosos artículos han calculado estos parámetros para su propio laboratorio. En el caso del método de isoelectroenfoque seguido de inmunodetección, para pacientes con EM hemos encontrado una variabilidad en la sensibilidad que oscila entre el 95 (Ohman, *et al.*)²⁹ y el 100% (Kostulas, *et al.*)³⁰; y en la especificidad, entre el 82,5% (Falip M, *et al.*)³¹ y el 92,5% (Luisa M Villar, *et al.*)³².

La enorme investigación realizada en este campo, sobre todo en la última década, ha hecho que se publique en el año 2005 un consenso para incrementar la especificidad de la prueba y minimizar el número de falsos diagnósticos. Se recomienda para ello el uso de criterios clínicos y paraclínicos incluyendo la RM, los potenciales evocados y el análisis del LCR.

En el escrito, refrendado por investigadores de reconocimiento mundial, se pone de manifiesto que las variadas sensibilidades y especificidades que se obtienen son debidas a los distintos tratamientos de la muestra y los diferentes métodos seguidos para realizar las pruebas en el laboratorio y plantea una serie de puntos a seguir para llegar a un estándar mínimo aceptable que nos permita comparar resultados. El sistema recomendado es el isoelectroenfoque seguido de alguna técnica de inmunodetección bien sea mediante transferencia e incubación o mediante fijación con anticuerpos³³.

No obstante, métodos nuevos, variantes de los anteriores, parecen representar una alternativa atractiva en las determinaciones de las inmunoglobulinas que provienen de la síntesis intratecal. Los distintos reactivos utilizados en la fase final de la detección de las bandas son los que juegan un papel diferenciador respecto a los procedimientos previos^{32, 34, 35}.

BOC en los pacientes con síndrome neurológico aislado

Las investigaciones en los últimos años están centradas en el diagnóstico precoz de la EM y en la búsqueda de factores pronósticos del desarrollo de la enfermedad. Así, los síndromes neurológicos aislados (SNA) han pasado a ser una de las principales fuentes de investigación en la EM, pasando a ser el estudio del LCR de estos pacientes también de alto interés.

Existen varios artículos que valoran la presencia de bandas oligoclonales en pacientes con SNA, como la ayuda necesaria asociada a los criterios de RM para un temprano diagnóstico diferencial, presentando estos pacientes un factor de riesgo adicional para su conversión a esclerosis múltiple definida (EMD)^{23, 36, 37}.

En un artículo publicado en el 2006 por el grupo

de Álvarez Cermeño y Luisa María Villar, se evalúa el nuevo método de detección de BOC de IgG desarrollado en su laboratorio³², frente a los criterios de RM para predecir la conversión de SNA a EMD. Para estos investigadores, la presencia de BOC de IgG es altamente específica (94,1%) y sensible (91,4%) para predecir una pronta conversión a esclerosis múltiple³⁸.

Presencia de una única banda monoclonal de inmunoglobulina intratecal

Pocos estudios se han llevado a cabo con pacientes que presentan este tipo de patrón de banda, pero los realizados hasta ahora parece que coinciden en sus conclusiones. En el año 2003, Davies y colaboradores llevaron a cabo un estudio realizado con 31 pacientes que presentaban patrón de banda única. Los resultados mostraron que los pacientes que desarrollaron posteriormente más bandas oligoclonales eran principalmente diagnosticados de EMD o bien presentaban un síndrome neurológico aislado debido a desmielinización. Los pacientes cuyo LCR presentó normalidad o mantuvo el patrón de banda única no eran casos de EM³⁹.

En el 2004, Franciotta mostraba, tras sus resultados, que el patrón de banda única podía ser “la punta del iceberg” de la posterior respuesta oligoclonal, apoyando así los resultados obtenidos por el grupo de Davies. Un posterior estudio con un grupo de muestra más amplio, publicado en el 2005, corroboró de nuevo los resultados anteriormente obtenidos^{40,41}.

La IgA y la IgM

Las BOC de IgA e IgM también aparecen en los pacientes con EM, aunque no de manera tan característica como las de IgG^{42,43}.

Sobre la IgA y su implicación en el mecanismo inmunológico de la enfermedad hay poco descrito y con resultados contradictorios. En 2004, un grupo del hospital universitario de Suecia estudió el valor pronóstico de los índices de IgA e IgG del LCR en pacientes con EM. En el estudio retrospectivo de 68 pacientes escogidos entre los años 1980-1988, de los cuales aún vivían 61, se observó que el índice de IgA era significativamente más alto que en los fallecidos, sugiriendo que los anticuerpos IgA pudieran competir y proteger contra la degradación de la mielina causada por IgM e IgG en la esclerosis múltiple. El estudio justifica así la necesidad de una investigación prospectiva que verificara los resultados⁴⁴.

En un artículo publicado en 2005, mediante estudios inmunohistoquímicos se demostraba una infiltración de células plasmáticas positivas para el dímero y polímero IgA1 y A2 en los espacios periventriculares, en las lesiones parenquimatosas de EM y en la sustancia blanca adyacente. Mediante doble tinción de inmu-

nofluorescencia se mostraron enlaces de anticuerpos frente a IgA en axones y en las paredes de los microvasos en las áreas de actividad e inactividad crónica de desmielinización, observándose daño axonal en esas zonas. Los resultados sugieren que las IgA en el SNC pudieran contribuir al daño axonal en la EM⁴⁵.

En cuanto a las IgM, los estudios realizados en España por el grupo de Álvarez Cermeño y Villar, sugieren que la presencia de bandas de IgM en el LCR pudiera estar asociada a un peor pronóstico de la enfermedad a largo plazo⁴³. En 2005, el mismo grupo de investigación, tras el estudio de 15 pacientes que presentaban anticuerpos intratecales IgM anti-lípidos de la mielina, encontró que los pacientes con SNA incluidos en el estudio sufrían más tempranamente un segundo brote (90% tenían un brote antes de los 8 meses), y en general tenían mayor número de brotes y discapacidad cuando eran comparados con un grupo de 33 pacientes de EM que carecían de dichas bandas⁴⁶.

Un artículo muy reciente apoya esta teoría, verificando en su estudio una posible relación entre el índice de IgM (punto de corte 0,1) y la evolución clínica de la enfermedad mediante la evaluación del estatus clínico que en ese momento presentaban los pacientes⁴⁷.

En este mismo año, un grupo holandés publica, tras su estudio, la relación entre la carga lesional y el índice de IgM, defendiendo de nuevo el papel patogénico de la IgM en la EM⁴⁸. En contraposición a esta hipótesis, los datos obtenidos por Schneider y colaboradores, publicados también en 2007, no sostienen la idea de que la presencia de las BOC de IgM en el LCR pueda predecir un curso desfavorable de la enfermedad. En la investigación realizada no se detecta correlación entre la presencia de las BOC de IgM, ni el índice de IgM y el riesgo de conversión a EMD durante el seguimiento de la población en estudio. De 42 pacientes con SNA, 31 presentaban BOC de IgM, no encontrando diferencias entre ambos grupos⁴⁹.

Ausencia de BOC de IgG en pacientes con EM. Implicación en la evolución de su enfermedad

Como hemos visto, la presencia de BOC de IgG en LCR es de gran importancia para el diagnóstico. La causa por la cual en algunos pacientes con EMD no se observa la aparición de estas inmunoglobulinas G en el LCR ha sido objeto de interés por parte de los investigadores. Ya en 1996 un estudio en pacientes con EM y bandas negativas, presentado por Zeman, concluía que los diagnósticos de pacientes que no presentaban bandas en su LCR debían tomarse con precaución, y que estos casos parecían estar relacionados con un pronóstico relativamente benigno de la enfermedad⁵⁰.

En el año 2003, Mesaros, en un estudio comparativo entre pacientes con EMD que presentaban presencia o ausencia de BOC de IgG, revela no encontrar diferencias significativas en los parámetros clínicos y neurofisiológicos entre los dos grupos de pacientes. Sin embargo, encontró una tendencia hacia un mejor pronóstico de la enfermedad en los pacientes de EM con BOC de IgG negativas⁵¹.

Esta conclusión también fue apoyada más tarde por un grupo portugués en el año 2005. En el artículo quedan reflejadas las diferencias altamente significativas en la correlación entre la presencia o ausencia de BOC de IgG en el LCR y la severidad de la enfermedad. Así, los pacientes con un patrón negativo presentaban un curso más benigno de la enfermedad, en función del índice de progresión de Poser calculado y en comparación a los pacientes con BOC positivas. En contraposición, no encontraban relación estadísticamente significativa entre los resultados de las BOC de IgG y otros parámetros clínicos, como el sexo, curso clínico y duración de la enfermedad^{52, 53}.

En el año 2006, un grupo italiano describe en un grupo de 209 pacientes con esclerosis múltiple remitente-recidivante (RR), de los que 22 (10,6%) no presentaban BOC de IgG, que los pacientes del grupo con ausencia de bandas tenían una progresión clínica más favorable y un número de placas significativamente menor en la RM basal respecto al grupo con BOC positivas. Concluyen en el artículo que la ausencia de BOC unido a un menor número de lesiones en T2 en la RM basal son factores pronósticos favorables e influyen positivamente en la respuesta clínica al interferón beta en pacientes con EMRR⁵⁴.

Secreción intratecal: relación con la patogénesis de la enfermedad

Aunque evidencias inmunológicas e histológicas actuales sostienen que las células B juegan un rol importante en la patogénesis de la EM, a día de hoy no se conoce cuál es su función real en el desarrollo de la enfermedad^{55, 56}.

En cuanto al particular significado de la secreción intratecal en la patogénesis de la enfermedad, los resultados obtenidos de los estudios realizados para descifrar los antígenos específicos de las bandas oligoclonales tampoco son concluyentes para poder entender la patogénesis de la lesión. Aunque un gran número de proyectos de investigación se han centrado en cómo tiene lugar la producción de los autoanticuerpos, encontrándose reactividad frente a muy diversos factores como la mielina y la glicoproteína oligodendrocítica, glicolípidos, antígenos axonales, componentes endoteliales, neurofilamento, proteínas de estrés y herpes virus tipo 6⁵⁷⁻⁶¹, sin embargo ninguno parece ser específico para esclerosis múltiple y

su papel en la patogénesis de la enfermedad es aún desconocido.

Un artículo del año 2006 propone la implicación de las células B en la patogénesis de la EM y que la Ig y/o las células B pueden jugar un papel medianando o regulando la respuesta inmune en los momentos críticos de la enfermedad, independientemente de su función como anticuerpo. Concluye exponiendo que las estrategias terapéuticas dirigidas hacia las células B/Ig pueden ser efectivas en la EM^{62, 63}.

Marcadores biológicos en la EM

Las estrategias terapéuticas futuras tienden a la combinación de diferentes tratamientos que incidan sobre procesos patofisiológicos previamente marcados. Para valorar tanto el éxito en el desarrollo de estos tratamientos, como su eficacia, es fundamental contar con biomarcadores de la actividad de la enfermedad y de la progresión de la misma. Los marcadores biológicos permitirían seleccionar la población de pacientes en la que los agentes terapéuticos pueden ser efectivos.

Los parámetros establecidos de RM para medir la actividad de la enfermedad (lesiones captadoras de gadolinio y cambios en el volumen lesional en imágenes T2) se correlacionan sólo débilmente con las variables clínicas, mientras que los marcadores biológicos de la enfermedad en fluidos corporales podrían ser capaces de medir el efecto de las terapias inmunes tanto en la actividad como en la progresión de la enfermedad. De hecho, los biomarcadores son esenciales para la comprensión de la patofisiología de la EM, así como para los propósitos diagnósticos y terapéuticos^{5, 64}.

En una revisión acerca de los biomarcadores, Bielekova⁵ propone una clasificación de posibles biomarcadores específicos de diferentes procesos fisiopatológicos en esclerosis múltiple. Entre otros muchos, en su clasificación incluye los siguientes:

- Biomarcadores que reflejan alteración en el sistema inmune: citoquinas y sus receptores, quemoquinas y sus receptores, anticuerpos (Ig), moléculas de adhesión y cambios en las subpoblaciones celulares (linfocitos).
- Biomarcadores de daño axonal/neuronal: proteínas solubles de la mielina, metabolitos NO, S100, filamentos neuronales y enolasa específica neuronal.
- Biomarcadores del incremento de permeabilidad a través de la barrera hematoencefálica medido en base a proteínas derivadas de la sangre: metaloproteinasas.

La cercanía del LCR al sistema nervioso central hace que pueda ser el fluido más informativo sobre las alteraciones que se producen a este nivel. Por otra parte, la existencia en el LCR de marcadores bioló-

gicos ya conocidos de los procesos patofisiológicos como son la albúmina, involucrada en las alteraciones de la BHE, la IgG, relacionada con la inmunología humoral o los productos de la proteína básica de la mielina, marcador del proceso de desmielinización que se produce, ha llevado a pensar que la posibilidad de identificar algún marcador específico de la progresión de la enfermedad sea real⁶⁵.

Repasaremos los resultados de algunos de los marcadores biológicos más investigados en el LCR.

Biomarcadores que reflejan alteración en el sistema inmune

Linfocitos B: anticuerpos

Las bandas oligoclonales son más que una herramienta de diagnóstico aunque sigue siendo éste su principal valor. Con el aumento de casos de pacientes diagnosticados de EM se han conseguido avances de gran importancia que proponen al LCR, mediante el estudio de las bandas oligoclonales, como un importante fluido donde identificar los posibles y futuros biomarcadores de la enfermedad.

Durante mucho tiempo se han intentado relacionar los patrones y el número de BOC de IgG con los distintos tipos de EM, así como se ha buscado una posible marca predictiva de la evolución del paciente, en un intento de arrojar luz sobre el papel de las BOC de IgG, pero a día de hoy su significado sigue siendo controvertido. En un estudio realizado en el 2000 se evaluó la importancia de las BOC de IgG en la estabilidad de la enfermedad. Los resultados indicaban que los pacientes sin BOC de IgG evolucionaban hacia secundaria progresiva (SP) significativamente más tarde que los pacientes con BOC de IgG positivas⁶⁶. Un año más tarde, Avasarala y Cross encontraron que los pacientes que presentaban menores valores (<3,5) en la escala de discapacidad (EDSS) presentaban un bajo número de bandas oligoclonales de IgG, respecto a los que tenían valores altos en la EDSS⁶⁷.

En este mismo año, 2007, los resultados obtenidos por Koch y Heersema discrepan de los anteriores, ya que sus resultados sugieren que la presencia y el número de BOC de IgG no influyen en el desarrollo de la EM⁶⁸.

Linfocitos T

En cuanto a los linfocitos T también presentes en el LCR, las investigaciones realizadas tratan de buscar qué papel cumplen estas células en la EM. El conocimiento de un aumento en la relación entre células T CD4/CD8 en pacientes con EM, ha sido ampliamente estudiado, sugiriendo que los linfocitos T juegan un papel importante en la patogénesis de la

enfermedad. En el año 2002, Jacobsen M aporta nuevos datos que apoyan esta hipótesis al demostrar un selectivo enriquecimiento de la memoria de las células T CD8+ en el LCR de pacientes con EM⁶⁹.

Otro artículo muy reciente propone la implicación de las células T en el curso de la enfermedad ya que los resultados de su investigación sugieren que la activación de la memoria de las células T CD4+ está asociada a la exacerbación de la EM y la activación de la memoria TCD8+ refleja la desregulación del sistema inmunológico en los pacientes con dicha enfermedad⁷⁰.

Muchos de los trabajos realizados relacionan la modificación de las subpoblaciones de linfocitos T con el tratamiento aplicado a los pacientes. En la mayoría de los casos los tratamientos disminuyen la producción de linfocitos, alterando la relación celular T CD4+/CD8+⁷¹⁻⁷³.

Citocinas y quimiocinas: mediadores solubles de la inmunidad

Citocinas

Los estudios realizados hasta ahora relacionan la presencia de citoquinas proinflamatorias en el LCR con los estados de actividad de la enfermedad, mientras que los mediadores antiinflamatorios dominarían en la etapa de remisión. En cuanto a las proinflamatorias, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es particularmente importante en los periodos de actividad de la enfermedad ya que parece aumentar en la EM progresiva o cuando el paciente padece un brote, manteniéndose en niveles normales cuando la enfermedad se encuentra estabilizada⁷⁴.

En diferentes estudios se han encontrado numerosas citocinas que son importantes en la regulación de la inflamación mediada por las células T, entre ellas: IL-1; IL-2; IL-4; IL-6; IL-10; IL-12; IL-15; IL-18. En particular, la IL-4, IL-6 e IL-10 aparecen como indicadores de la estimulación de las células B intratecales y la producción de anticuerpos⁷⁵.

Una reciente revisión del año 2002 pone de manifiesto la controversia encontrada en el estudio de algunas de estas citocinas, y la necesidad de un mayor número de estudios para aclarar el papel que estos mediadores juegan en la enfermedad⁷⁶.

Quimiocinas

Las herramientas necesarias para que ocurra la migración de las células inflamatorias desde la circulación hasta el sistema nervioso central, son las quimiocinas y sus receptores. Las quimiocinas son un tipo de citocinas que comparten una región característica de residuos de cisteína en su estructura. Su expresión en las lesiones de EM refleja la composición

de los infiltrados inflamatorios así como la actividad y estado de las lesiones¹⁵.

Se han estudiado un gran número de la larga familia de estos marcadores asociados al sistema inmunitario, entre ellos el CXCL10 (también denominado IP-10: proteína 10 inducida por IFN- γ) y su receptor específico CXCR3. Se han encontrado niveles elevados de IP-10 en el LCR de pacientes con EM y una expresión de su receptor en la mayoría de los linfocitos presentes en el mismo^{77, 78}. Un estudio reciente relaciona la expresión del receptor CXCR3 en las células T del LCR con la aparición de lesiones activas en RMN de pacientes con EMRR, apoyando la idea de la migración de las células T activadas desde la circulación al interior del LCR⁷⁹.

En el artículo publicado en 2002 por Martínez-Cáceres se estudia la expresión de un grupo de receptores de quimiocinas CC y CXC en sangre periférica de 68 pacientes con EM frente a 26 controles. Los resultados muestran un aumento significativo de la expresión de CCR5 en la superficie de células T CD4+ y de CXCR3 y CXCR4 en células CD14+ en los pacientes con EM comparado con los controles. Los niveles de CXCL10 (IP-10) y CCL5 (RANTES) también fueron elevados en el grupo de pacientes con EMRR. Los resultados apoyan la idea de que las quimiocinas y sus receptores están relacionados con la patogénesis de la EM, pero no se han encontrado patrones característicos de expresión de los receptores de las quimiocinas en cada subtipo de la enfermedad⁷⁷.

Marcadores del daño axonal

Proteína tau

En cuanto a los marcadores de daño axonal la proteína tau es quizás sobre la que mayor número de estudios se han presentado. Los más recientes siguen marcando la controversia que se mantenía desde un principio.

Por una parte, hay publicaciones que ponen de manifiesto el valor de la proteína tau como biomarcador del daño axonal y encuentran niveles superiores en pacientes con EM frente a los controles⁸⁰. Además, se han estudiado numerosas relaciones estadísticamente significativas: pacientes remitentes recidivantes con proteína alta en LCR incrementan más rápidamente un punto en la EDSS⁸¹, pacientes con lesiones cerebrales que captan gadolinio en la RM presentan un aumento significativo de la proteína tau en el LCR, concluyendo que los niveles de tau y de neurofilamento, junto con la RM, pueden mejorar la predicción de la conversión de SNA a EMD⁸².

En contraposición, otros artículos sugieren que la medida como rutina de la proteína tau no parece ser

útil como marcador clínico del daño axonal, al encontrar similares concentraciones en el LCR de pacientes con EM frente a pacientes control (pacientes sin enfermedad neurológica)^{83, 84}.

Distintos enfoques en la búsqueda de un mismo fin: la proteómica y la genética

Proteómica

La proteómica estudia el proteoma, el conjunto de proteínas que se expresa a partir de un genoma. El proteoma es un elemento altamente dinámico, dado que sus componentes variarán en un organismo, tejido, célula o compartimiento subcelular dados, como consecuencia de cambios en su entorno, estrés, administración de fármacos, estado fisiológico, etc., incrementando de forma notable el número de proteínas presentes en un momento dado como consecuencia de la activación o supresión de determinados genes o la inducción de cambios en el estado de modificación post-traduccionales de las proteínas⁸⁵.

Estos cambios también pueden producirse en la forma en la que las proteínas interaccionan para formar complejos macromoleculares, siendo el estudio de éstos una de las áreas activas de la proteómica.

Básicamente, la proteómica es un término muy amplio que involucra a un conjunto de técnicas destinadas a resolver (geles de poliacrilamida monodimensionales y bidimensionales de alta resolución, técnicas cromatográficas), cuantificar (escáner, phosphorimatger), e identificar y caracterizar proteínas (espectrometría de masas, secuenciación de proteínas por degradación de Edman, Western blot, etc.), así como guardar y analizar los datos (bioinformática, bancos de datos de geles 2D-E y proteínas), así como comunicar y compartir los resultados (web, publicaciones, etc.).

La ciencia de la proteómica no es nueva, pero ha dado un salto cualitativo y cuantitativo sensible gracias al desarrollo convergente en diferentes áreas de investigación, tales como la disponibilidad de los genomas completos de un número creciente de organismos, incluido el hombre, la potencia de computación actual y las herramientas bioinformáticas, y finalmente, un refinamiento sin precedentes en las técnicas de análisis, tanto en sus posibilidades como en sensibilidad. Así, aunque el término incluye todas aquellas técnicas que nos proporcionen información sobre las proteínas, hoy en día, cuando se habla de proteómica, suele restringirse a los procedimientos más actuales que permiten la separación y el análisis de proteínas, es decir, la electroforesis bidimensional, las técnicas cromatográficas de alta resolución y el espectrómetro de masas.

Los mecanismos patogénicos de la EM a nivel

molecular aún son poco conocidos en la actualidad y no se dispone de marcadores proteicos fiables. La escasa investigación existente hasta el momento en este campo para la EM se ha llevado a cabo realizando principalmente el análisis proteómico serológico de los pacientes. Pero en pocos años se han puesto a punto los métodos para el uso del LCR como muestra, empezándose a obtener resultados de gran interés.

Recientemente, un grupo de investigadores belgas, mediante geles bidimensionales, identificaron 65 proteínas diferentes en pacientes de EM de las que 18 no habían sido reportadas previamente⁸⁶. Entre ellas se encontraron:

1.- ALDA: Aldolasa A envuelta en glicolisis. Se han encontrado niveles elevados en esclerosis lateral amiotrófica

2.- ANN: Anexina 1 muestra propiedades antiinflamatorias inducibles por los glucocorticoides y se ha descrito su relación lesiones activas en EM. Es una proteína enlazada a calcio.

3.- FHR-1: proteína 1 relacionada con el factor H del complemento. Se encuentra en el plasma. Las múltiples funciones del complemento pueden contribuir a la patofisiología de las enfermedades desmielinizantes inflamatorias incluida la EM.

4.- GPX: Glutathion peroxidasa. Es una enzima antioxidante.

5.- PSOR: Psoriasina reacción inmunohistoquímica en lesiones cerebrales de pacientes con EM. Niveles elevados han sido medidos en LCR de pacientes con Alzheimer en fase inicial en comparación a personas control. Es una proteína unida al calcio y posee actividad quimiotáctica hacia CD4+ linfocitos T y neutrófilos, y parece ser importante en los procesos inflamatorios en esclerosis múltiple.

6.- NPC-2: Proteína tipo C2. Encontrada en la enfermedad de Niemann-Pick.

7.- TETN: Tetranectina. Proteína plasmática secretada por diferentes tejidos, incluido el cerebro. Se conoce su capacidad de enlace a varias proteínas, como el factor de crecimiento de los hepatocitos y activador del plasminógeno, lo que sugiere el importante papel en el sistema nervioso central al estar ambas proteínas implicadas en el proceso del daño cerebral.

En el año 2006, el mismo grupo identificó mediante cromatografía líquida y espectrometría de masa 60 nuevas proteínas en el LCR de pacientes con EM⁸⁷.

En ese mismo año, David y sus colaboradores, identificaron, mediante técnicas proteómicas, una única proteína, una variante de la cistatina C, que fue 100% específica en los pacientes con EMD y SNA frente al grupo de pacientes con mielitis transversa y otras enfermedades neurológicas incluidos como

controles en el estudio. Esta proteína es un inhibidor de las cisteín-proteasas, entre las que están incluidas las catepsinas, las cuales han sido implicadas en una gran variedad de efectos como la desgranulación de los linfocitos citotóxicos⁸⁸.

Marcadores genéticos

Aunque la etiología de la enfermedad es aún desconocida, es ampliamente reconocida la presencia de factores ambientales, así como la evidencia de una predisposición genética asociada al desarrollo de la enfermedad. En humanos, la mejor evidencia de que existen genes de susceptibilidad a la enfermedad proviene de la búsqueda de recurrencia dentro de una misma familia⁸⁹, y particularmente de los estudios de concordancia realizados en gemelos⁹⁰.

Al igual que en las técnicas de identificación de proteínas, el conocimiento completo del genoma humano, el avance en los métodos para el rastreo de cromosomas, y la posible selección de marcadores genéticos específicos a partir de genes candidatos de la enfermedad, hace que numerosas investigaciones se estén llevando a cabo en este campo con el mismo fin, el de encontrar marcadores en este caso genéticos de la esclerosis múltiple.

Los alelos de clase II HLA-DR(2)15 y DQ6 del complejo mayor de histocompatibilidad siguen siendo hoy en día los principales candidatos a pesar de que evidencias de su relación con la EM ya eran conocidas en 1987⁹¹⁻⁹³. No obstante, ningún estudio, hasta ahora, ha podido relacionar esta susceptibilidad con alguno de los signos clínicos de la enfermedad, ni con el pronóstico de la misma; tan sólo la presencia de DR(2)15 parece estar asociada al sexo femenino y a una menor edad en el momento del diagnóstico de la enfermedad^{94,95}. Sin embargo, parece muy relevante la identificación de dos nuevos genes IL7R-alfa e IL2R que se ha llevado a cabo en el marco de tres proyectos de investigación a gran escala en el que han intervenido EEUU junto a numerosos países europeos.

□ Conclusiones

El LCR en el diagnóstico de la EM

La inclusión del LCR en los criterios diagnósticos de McDonald recientemente revisados es el principal punto por el que se debe considerar la importancia de este fluido en el diagnóstico de la enfermedad⁹⁶.

Los estudios realizados durante la última década han apoyado la necesidad y utilidad del LCR, unido a la RM y los potenciales evocados, como los factores más importantes, junto a la clínica del paciente, para aumentar al máximo la especificidad en el diagnóstico de la EM.

En concreto, la determinación de bandas oligoclonales es particularmente útil para el diagnóstico de esclerosis múltiple primaria progresiva, en aquellos pacientes de edad más avanzada que presenten un desarrollo de los síntomas en años posteriores, ya que las lesiones en RM se han podido atribuir en un primer momento a su edad y no al resultado de la desmielinización inflamatoria¹⁵. Por otra parte, en aquellos casos en que la primera manifestación clínica es atípica y la RM no es claramente patológica, pero la anamnesis y exploración neurológica deriva hacia el diagnóstico de EM, el estudio del LCR es una importante ayuda en la precisión del diagnóstico.

Hay que tener en cuenta que tanto el comienzo como el desarrollo de la enfermedad son diferentes en cada paciente, debido a los distintos niveles de afectación y a las distintas respuestas, tanto de tipo inmunitario como degenerativo, que una persona puede tener por su propia identidad celular. De ahí que el propio médico tendrá que evaluar para cada paciente el valor del LCR en ese diagnóstico en particular.

En cuanto a la cuantificación de la secreción intratecal, los estudios realizados marcan un claro límite de sensibilidad en los métodos de cuantificación, otorgándole mayor importancia al estudio cualitativo. Debemos saber que en el análisis cuantitativo cada paciente se compara con una gran población y, por lo tanto, el rango de referencia de las proteínas derivadas de la sangre en el LCR de los pacientes es muy amplio. En el análisis cualitativo los patrones del IgG del LCR de cada paciente se comparan únicamente con su propia muestra de suero. Por ello los artículos referencian el uso de la cuantificación como un dato de interés pero nunca puede suplir el papel que juega la determinación de las bandas oligoclonales de IgG, en el diagnóstico de la enfermedad.

Con respecto al procedimiento para tratar la muestra de LCR debe ser importante para todos los laboratorios seguir unas mínimas normas que permitan relacionar los resultados obtenidos en los distintos centros de investigación. Deberían tenerse en cuenta las recomendaciones dadas en el artículo consenso del año 2005³³ a este respecto, para aunar criterios y obtener un mínimo exigible de referencia a la hora de interpretar los resultados obtenidos. Parece claro, por el número de estudios que así lo corroboran, que la técnica más fiable y sensible para la determinación de las BOC con la que contamos hoy en día es el isoelectroenfoque seguido de inmunodetección.

Biomarcadores en el LCR de los pacientes con EM

En el año 2002, nuestro grupo puso de manifiesto el valor del índice de IgG como marcador de progresión de la enfermedad. Encontramos que los pacien-

tes con un índice de Link muy elevado progresaban más rápidamente que el resto de pacientes en estudio⁹⁷. No obstante, la búsqueda de relaciones entre las BOC de IgG y el desarrollo de la enfermedad no ha dado frutos a día de hoy. Sin embargo, la presencia de IgM en los pacientes con EM parece sugerir un peor pronóstico de la enfermedad y la posibilidad de servir como marcador de una pronta conversión a EMD en aquellos pacientes con SNA. Estos estudios tienen una carencia importante en la mayoría de los casos, y es el escaso número de pacientes con el que se trabaja. Obviamente, la extracción de este tipo de muestras depende exclusivamente de lo que opine el neurólogo y en ningún caso debe estar al servicio del investigador. Esto conlleva la necesidad de numerosos estudios en muestras poblacionales diferentes que corroboren y aúnen resultados para llegar a una conclusión definitiva.

También parece dilucidarse con un gran apoyo por parte de las investigaciones realizadas, la relación entre la ausencia de BOC de IgG y la evolución benigna de la enfermedad. Aquí se puede plantear cierta reflexión pues hay pacientes en los que el efecto de la enfermedad sobre el sistema inmunológico no comienza a observarse hasta pasado un determinado tiempo^{40, 41}. Sería interesante poder confirmar si estos pacientes presentan una posterior respuesta oligoclonal o, por el contrario, mantienen su patrón negativo. Según los resultados obtenidos en los estudios de BOC única (considerados patrones negativos hoy en día), no se debería descartar una posible EM. Probablemente, hacer un seguimiento de estos pacientes nos llevará a aumentar la confianza en un diagnóstico más certero.

En cuanto a la búsqueda de otros biomarcadores de inmunidad, como los linfocitos, las citocinas y las quimiocinas, su estudio nos informa sobre los mecanismos posibles que forman parte de la respuesta inmune del sistema nervioso central a la enfermedad, mostrando además dianas sobre las que nuevos fármacos deben actuar. Si bien, como biomarcadores, no son específicos de la EM, y de momento no se han podido encontrar patrones característicos para la enfermedad.

Aunque en esta revisión hemos tratado sólo algunos de los posibles biomarcadores, de inmunidad y de daño axonal, son más numerosos los que están ahora mismo en estudio en el LCR. Probablemente, en pocos años, se obtengan datos más contundentes y seguros que nos den luz sobre la fisiopatología de la EM.

Respecto a la proteómica, no podemos olvidar que la dificultad del tratamiento de la muestra (contiene una alta cantidad de sales, azúcares y lípidos, predominan las proteínas de bajo peso molecular, la

cantidad de proteína total es tan sólo de 0,3-0,7 µg/µl) y la complejidad de la técnica, hace que exista una clara carencia de estudios que comparen los posibles cambios en el proteoma de los distintos tipos de EM. Aunque la tecnología para el análisis de las proteínas progresa rápidamente aún se requiere una cantidad de muestra grande y mucho tiempo para que la interpretación de los datos sea correcta. Sin embargo, a pesar de las limitaciones actuales, la proteómica tiene un enorme potencial para futuras investigaciones.

En cuanto a la genética de la EM, la asociación con el HLA de clase II, DR(2)15 es la que se ha demostrado indiscutiblemente. Los estudios genéticos más complejos parecen sugerir un modelo de herencia poligénico para la EM, en el que existen varios genes con un efecto menor y ninguno con un efecto predominante. Sin embargo, la identificación de los dos nuevos genes implicados en la patología de la enfermedad abrirá de nuevo el camino en la búsqueda de otros genes de susceptibilidad a la EM.

Probablemente, encontrar biomarcadores específicos de la EM en el LCR de los pacientes suponga un importante esfuerzo por parte de los investigadores para unificar los estudios realizados. Son muchos

puntos los que habría que tener en cuenta, desde realizar ensayos clínicos a gran escala (ya propuesto por Hans Link) debido a que el número de pacientes se incrementaría notablemente, así como la posibilidad de obtener al menos dos muestras separadas en un tiempo establecido. Por otra parte, es preciso seguir sistemas de trabajo estandarizados (mismo tipo de técnicas para cada tipo de estudio), tiempo de recolección de la muestra y, algo fundamental, realizar la investigación considerando grupos de pacientes en función de su patrón de bandas inmunológico.

Además, los distintos criterios diagnósticos que cada grupo de investigación escoge para la inclusión de los pacientes en su estudio, sesga en gran medida la posibilidad de comparar resultados en grupos que en principio deberían presentar las mismas características.

Podemos concluir que aunque entre las desventajas del estudio del LCR se encuentre la naturaleza invasiva aunque relativamente benigna de su extracción, la cantidad de información que nos ofrece, y que falta aún por descubrir, nos indica que el papel del LCR en la EM es el de un preciado fluido que aún tiene mucho que decir.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Moreira MA, Tilbery CP, Lana-Peixoto MA, Mendes MF, Kaimen-Maciél DR, Callegaro D. Historical aspects of multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2002 Feb 16-28; 34 (4): 379-383.
- 2.- Rascol A, Clanet M. Multiple sclerosis From Charcot and Vulpian to the present time. *Rev Neurol (Paris)* 1982; 138 (12): 921-930.
- 3.- Compston A. The story of multiple sclerosis. In Compston A, Ebers G, McDonald I, Lassmann H, Matthews B, Wekerle H, eds. *McAlpine's multiple sclerosis*. London: Churchill Livingstone; 1999: 3-42.
- 4.- Fernández-Fernández O. Clinical features of relapsing remitting-multiple sclerosis. Prognostic factors. *Rev Neurol* 2002 Dec 1-15; 35 (11): 1067-1073.
- 5.- Bielekova B, Martin R. Development of biomarkers in multiple sclerosis. *Brain* 2004 Jul; 127 (7): 1463-1478.
- 6.- Rivers TM, Schwentker FF. Encephalomyelitis accompanied by myelin destruction experimentally produced in monkeys. *J Exp Med* 1935; 61: 689-702.
- 7.- Kabat EA, Wolf A, Bezer AE. Rapid production of acute disseminated encephalomyelitis in rhesus monkeys by injection of brain tissue with adjuvants. *Science* 1946; 104: 363.
- 8.- Bauer H. Über die Bedeutung der Papier-Elektrophorese des Liquors für die klinische Forschung. *Dtsch Z Nervenheilkd* 1953 Sep 15; 170 (5): 381-401.
- 9.- Cumings JN. The examination of the cerebrospinal fluid and cerebral cyst fluid by paper strip electrophoresis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1953 Aug; 16 (3): 152-157.
- 10.- Felgenhauer K. Vergleichende Disc-elektrophorese von Serum und Liquor cerebrospinalis, 1971 Stuttgart: Thieme.
- 11.- Lowenthal A, Van Sande M, Karcher D. The differential diagnosis of neurological diseases by fractionating electrophoretically the CSF gamma-globulins. *J Neurochem* 1960; 6: 51-56.
- 12.- Link H. Immunoglobulin G and low molecular weight proteins in human cerebrospinal fluid. Chemical and immunological characterisation with special reference to multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1967; 43: Suppl 28: 1-136.
- 13.- Tourtellotte WW, Potvin AR, Baumhefner RW, Potvin JH, Ma BI, Syndulko K, et al. Multiple sclerosis de novo CNS IgG synthesis. Effect of CNS irradiation. *Arch Neurol* 1980 Oct; 37 (10): 620-624.
- 14.- Tourtellotte WW, Baumhefner RW, Potvin AR, Ma BI, Potvin JH, Mendez M, et al. Multiple sclerosis de novo CNS IgG synthesis: effect of ACTH and corticosteroids. *Neurology* 1980 Nov; 30 (11): 1155-1162.

- 15.- Compston A. The story of multiple sclerosis. In Compston A, Confavreus C, Lassmann H, McDonald I, Miller B, Noseworthy J, Smith K, Wekerle H eds. *McAlpine's multiple sclerosis*. Fourth edition London: Churchill Livingstone; 2005: 3-68.
- 16.- Young IR, Hall AS, Pallis CA, Legg NJ, Bydder GM, Steiner RE. Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *Lancet* 1981 Nov 14; 2 (8255): 1063-1066.
- 17.- Halliday AM, McDonald WI, Mushin J. Delayed visual evoked response in optic neuritis. *Lancet* 1972 May 6; 1 (7758): 982-985.
- 18.- Smith EJ, Blakemore WF, McDonald WI. Central remyelination restores secure conduction. *Nature* 1979 Aug 2; 280 (5721): 395-396.
- 19.- Syndulko K, Tourtellotte WW, Conrad AJ, Izquierdo G. Trans-blood-brain-barrier albumin leakage and comparisons of intrathecal IgG synthesis calculations in multiple sclerosis patients. Multiple Sclerosis Study Group, Alpha Interferon Study Group, and Azathioprine Study Group. *J Neuroimmunol* 1993 Jul; 46 (1-2): 185-192.
- 20.- Burcet J, Zabay JM, Usón M, Mulet J, Figuerola A, Viader C. Síntesis intratecal de IgG valorada mediante diferentes fórmulas: interés del análisis multivariante para el diagnóstico de esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2000 Nov 1-15; 31 (9): 812-816.
- 21.- Tibbling G, Link H, Ohman S. Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders. I. Establishment of reference values. *Scand J Clin Lab Invest* 1977 Sep; 37 (5): 385-90.
- 22.- Reiber H, Felgenhauer K. Protein transfer at the blood cerebrospinal fluid barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system. *Clin Chim Acta* 1987 Mar 30; 163 (3): 319-328.
- 23.- Link H, Huang YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol* 2006 Nov; 180 (1-2): 17-28.
- 24.- Thompson EJ, Freedman MS. Cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis. *Adv Neurol* 2006; 98: 147-160.
- 25.- Staugaitis SM, Shapshak P, Tourtelotte WW, Lee MM, Reiber HO. Isoelectric focusing of unconcentrated cerebrospinal fluid: Applications to ultrasensitive analysis of oligoclonal immunoglobulin G. *Electrophoresis* 1985; 6: 287-291.
- 26.- Lunding J, Midgard R, Vedeler CA. Oligoclonal bands in cerebrospinal fluid: a comparative study of isoelectric focusing, agarose electrophoresis and IgG index. *Acta Neurol Scand* 2000 Nov; 102 (5): 322-325.
- 27.- Fortini AS, Sanders EL, Weinshenker BG, Katzmann JA. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in the diagnosis of multiple sclerosis. Isoelectric focusing with IgG immunoblotting compared with high-resolution agarose gel electrophoresis and cerebrospinal fluid IgG index. *Am J Clin Pathol* 2003 Nov; 120 (5): 672-675.
- 28.- Mayringer I, Timeltaler B, Deisenhammer F. Correlation between the IgG index, oligoclonal bands in CSF, and the diagnosis of demyelinating diseases. *Eur J Neurol* 2005 Jul; 12 (7): 527-530.
- 29.- Ohman S, Ernerudh J, Forsberg P, Henriksson A, von Schenck H, Vrethem M. Comparison of seven formulae and isoelectrofocusing for determination of intrathecally produced IgG in neurological diseases. *Ann Clin Biochem* 1992 Jul; 29 (Pt 4): 405-410.
- 30.- Kostulas VK, Link H, Lefvert AK. Oligoclonal IgG bands in cerebrospinal fluid. Principles for demonstration and interpretation based on findings in 1114 neurological patients. *Arch Neurol* 1987 Oct; 44 (10): 1041-1044.
- 31.- Falip M, Tintoré M, Jardí R, Duran I, Link H, Montalbán X. Clinical usefulness of oligoclonal bands. *Rev Neurol* 2001 Jun 16-30; 32 (12): 1120-1124.
- 32.- Villar LM, Masjuan J, Sádaba MC, González-Porqué P, Plaza J, Bootello A, *et al*. Early differential diagnosis of multiple sclerosis using a new oligoclonal band test. *Arch Neurol* 2005 Apr; 62 (4): 574-577.
- 33.- Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, *et al*. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol* 2005 Jun; 62 (6): 865-870.
- 34.- Richard S, Miossec V, Moreau JF, Taupin JL. Detection of oligoclonal immunoglobulins in cerebrospinal fluid by an immunofixation-peroxidase method. *Clin Chem* 2002 Jan; 48 (1): 167-173.
- 35.- Sádaba MC, González Porqué P, Masjuan J, Alvarez-Cermeño JC, Bootello A, Villar LM. An ultrasensitive method for the detection of oligoclonal IgG bands. *J Immunol Methods* 2004 Jan; 284 (1-2): 141-145.
- 36.- Sastre-Garriga J, Tintoré M, Rovira A, Grivé E, Pericot I, Comabella M, *et al*. Conversion to multiple sclerosis after a clinically isolated syndrome of the brainstem: cranial magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid and neurophysiological findings. *Mult Scler* 2003 Feb; 9 (1): 39-43.
- 37.- Rot U, Mesec A. Clinical, MRI, CSF and electrophysiological findings in different stages of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2006 Mar; 108 (3): 271-274. Epub 2005 Dec 27.
- 38.- Masjuan J, Alvarez-Cermeño JC, García-Barragán N, Díaz-Sánchez M, Espiño M, Sádaba MC, *et al*. Clinically isolated syndromes: a new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology* 2006 Feb 28; 66 (4): 576-578.

- 39.- Davies G, Keir G, Thompson EJ, Giovannoni G. The clinical significance of an intrathecal monoclonal immunoglobulin band: a follow-up study. *Neurology* 2003 Apr 8; 60 (7): 1163-1166.
- 40.- Franciotta D, Zardini E. Single immunoglobulin band in cerebrospinal fluid isoelectric focusing. *J Neurol Sci* 1997 Feb 27; 146 (1): 93-94.
- 41.- Franciotta D, Zardini E, Lolli F. The clinical significance of an intrathecal monoclonal immunoglobulin band: a follow-up study. *Neurology* 2004 Feb 24; 62 (4): 675.
- 42.- Leary SM, McLean BN, Thompson EJ, et al. Local synthesis of IgA in the cerebrospinal fluid of patients with neurological diseases. *J Neurol* 2002; 247: 609-615.
- 43.- Villar LM, Masjuan J, González-Porqué P, Plaza J, Sádaba MC, Roldán E, Bootello A, Alvarez-Cermeño JC. Intrathecal IgM synthesis is a prognostic factor in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2003 Feb; 53 (2): 222-226.
- 44.- Vrethem M, Fernlund I, Ernerudh J, Ohman S. Prognostic value of cerebrospinal fluid IgA and IgG in multiple Sclerosis. *Mult Scler* 2004 Aug; 10 (4): 469-471.
- 45.- Zhang Y, Da RR, Hilgenberg LG, Tourtellote WW, Sobel RA, Smith MA, Olek M, Nagra R, Sudhir G, van der Noort S, Qin Y Clonal expansión of IgA-positive plasma cells and axon-reactive antibodies in EM lesions. *J Neuroimmunol* 2005 Oct; 167 (1-2): 120-130.
- 46.- Villar LM, Sádaba MC, Roldán E, Masjuan J, González-Porqué P, Villarrubia N, Espiño M, García-Trujillo JA, Bootello A, Alvarez-Cermeño JC. Intrathecal synthesis of oligoclonal IgM against myelin lipids predicts an aggressive disease course in MS. *J Clin Invest* 2005 Jan; 115 (1):187-194.
- 47.- Perini P, Ranzalo F, Calabrese M, Battistin L, Gallo P. Intrathecal IgM production at clinical onset correlates with a more severe disease course in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg* Aug 77 (8): 953-955.
- 48.- Jongen PJ, Lycklama a Nijeholt G, Lamers KJ, Doesburg WH, Barkhof F, Lemmens WA, Klasen IS, Hommes OR. Cerebrospinal fluid IgM index correlates with cranial MRI lesion load in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2007; 58 (2): 90-95. Epub 2007 Jun 12.
- 49.- Schneider R, Euler b, Rauer S Intrathecal IgM-synthesis does not correlate with the risk of relapse in patients with a primary demyelinating event. *Eur J Neurol* 2007 Aug; 14 (8): 907-911.
- 50.- Zeman AZ, Kidd D, McLean BN, Kelly MA, Francis DA, Miller DH, Kendall BE, Rudge P, Thompson EJ, McDonald WI A study of oligoclonal band negative multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996 Jan; 60 (1): 27-30.
- 51.- Mesaros S, Drulovic J, Levic Z Clinical characteristics and neurophysiologic findings in patients with multiple sclerosis without oligoclonal IgG in cerebrospinal fluid; *Srp Arh Celok Lek* 2003 Mar-Apr; 131 (3-4): 122-126.
- 52.- Poser S, Raun NE, Poser W. Age at onset, initial symptomatology and the course of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1982; 66: 355-362.
- 53.- Maria José Sá, Lucinda Sequeira, Maria Edite Rio, Edward J Thompson Oligoclonal IgG bands in the cerebrospinal fluid of portuguese patients with multiple sclerosis: negative results indicate benign disease. *Arq Neuro-Psiquiatr* June 2005. Vol 63 no.2b.
- 54.- Absence of cerebrospinal fluid oligoclonal bands is associated with delayed disability progression in relapsing-remitting MS patients treated with interferon-beta. *J Neurol Sci* 2006 May 15; 244(1-2): 97-102. Epub 2006 Feb 13.
- 55.- Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med* 2001; 7: 115-121,
- 56.- Corcione A, Casazza S, Ferretti E, et al. Recapitulation of cell differentiation in the central nervous system of patients with multiple sclerosis *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 11064-11069.
- 57.- Archelos JJ, Storch MK, Hartung HP. The role of B cells and autoantibodies in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000 Jun; 47 (6): 694-706.
- 58.- Silber E, Semra YK, Gregson NA, Sharief MK Patients with progressive multiple sclerosis have elevated antibodies to neurofilament subunit. *Neurology* 2002 May 14; 58 (9): 1372-1381.
- 59.- Ilyas AA, Chen ZW, Cook SD Antibodies to sulfatide in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2003 Jun; 139 (1-2): 76-80.
- 60.- Mantegazza R, Cristaldini P, Bernasconi P, Baggi F, Pedotti R, Piccini I, Mascoli N, La Mantia L, Antozzi C, Simoncini O, Cornelio F, Milanese C. Anti-MOG autoantibodies in Italian multiple sclerosis patients: specificity, sensitivity and clinical association. *Int Immunol* 2004 Apr; 16 (4): 559-565.
- 61.- Derfuss T, Hohlfeld R, Meinl E. Intrathecal antibody (IgG) production against human herpesvirus type 6 occurs in about 20% of multiple sclerosis patients and might be linked to a polyspecific B-cell response. *J Neurol* 2005 Aug; 252 (8): 968-971. Epub 2005 Mar 21.
- 62.- Antel J, Bar-Or A. Roles of immunoglobulins and B cells in multiple sclerosis: from pathogenesis to treatment. *J Neuroimmunol* 2006 Nov; 180 (1-2): 3-8. Epub 2006 Aug 23.
- 63.- Owens GP, Bennett JL, Gilden DH, Burgoon MP. The B cell response in multiple sclerosis. *Neurol Res* 2006 Apr; 28 (3): 236-244.

- 64.- Alstair C, Alasdair C. Multiple Sclerosis. *Lancet* 2002 359: 1221-1231.
- 65.- Sorensen PS. Biological markers in body fluids for activity and progression in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999 Aug 5 (4): 287-290.
- 66.- Amato MP, Ponziani G. A prospective study on the prognosis of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2000; 21 (4 Suppl 2): S831-8.
- 67.- Avasarala JR, Cross AH, Trotter JL. Oligoclonal band number as a marker for prognosis in multiple sclerosis. *Arch neurol* 2001; 58: 2044-2045.
- 68.- Koch M, Heersema D, Mostert J, Teelken A, De Keyser J. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands and progression of disability in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007 Jul; 14 (7): 797-800.
- 69.- Jacobsen M, Cepok S, Quak E, Happel M, Gaber R, Ziegler A, Schock S, Oertel WH, Sommer N, Hemmer B. Oligoclonal expansion of memory CD8+ T cells in cerebrospinal fluid from multiple sclerosis patients. *Brain* 2002 Mar; 125 (Pt 3): 538-550.
- 70.- Okuda Y, Apatoff BR, Posnett DN. Apoptosis of T cells in peripheral blood and cerebrospinal fluid is associated with disease activity of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2006 Feb; 171 (1-2): 163-170. Epub 2005 Nov 10.
- 71.- Stuve O, Marra CM, Bar-Or A, Niino M, Cravens PD, Cepok S, Frohman EM, Phillips JT, Arendt G, Jerome KR, Cook L, Grand'Maison F, Hemmer B, Monson NL, Racke MK. Altered CD4+/CD8+ T-cell ratios in cerebrospinal fluid of natalizumab-treated patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2006 Oct; 63 (10): 1383-1387.
- 72.- Cross AH, Stark JL, Lauber J, Ramsbottom MJ, Lyons JA. Rituximab reduces B cells and T cells in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 2006 Nov; 180 (1-2): 63-70. Epub 2006 Aug 14.
- 73.- Stuve O, Marra CM, Jerome KR, Cook L, Cravens PD, Cepok S, Frohman EM, Phillips JT, Arendt G, Hemmer B, Monson NL, Racke MK. Immune surveillance in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Ann Neurol* 2006 May; 59 (5): 743-747.
- 74.- Spuler S, Yousry T, Scheller A, Voltz R, Holler E, Hartmann M, Wick M, Hohlfeld R. Multiple sclerosis: prospective analysis of TNF-alpha and 55 kDa TNF receptor in CSF and serum in correlation with clinical and MRI activity. *J Neuroimmunol* 1996 May; 66 (1-2): 57-64.
- 75.- Nakashima I, Fujihara K, Misu T, Okita N, Takase S, Itoyama Y. Significant correlation between IL-10 levels and IgG indices in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2000 Nov 1; 111 (1-2): 64-67.
- 76.- Ozenci V, Kouwenhoven M, Link H. Cytokines in multiple sclerosis: methodological aspects and pathogenic implications. *Mult Scler* 2002 Oct; 8 (5): 396-404.
- 77.- Martinez-Caceres EM, Espejo C, Brieva L, Pericot I, Tintore M, Saez-Torres I, Montalban X. Expression of chemokine receptors in the different clinical forms of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002 Oct; 8 (5): 390-395.
- 78.- Narikawa K, Misu T, Fujihara K, Nakashima I, Sato S, Itoyama Y. CSF chemokine levels in relapsing neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2004 Apr; 149 (1-2): 182-186.
- 79.- Sindern E, Patzold T, Ossege LM, Gisevius A, Malin JP. Expression of chemokine receptor CXCR3 on cerebrospinal fluid T-cells is related to active MRI lesion appearance in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2002 Oct; 131 (1-2): 186-190.
- 80.- Bartosik-Psujek H, Stelmasiak Z. The CSF levels of total-tau and phosphotau in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neural Transm* 2006 Mar; 113 (3): 339-345.
- 81.- Martínez-Yelamos A, Saiz A, Bas J, Hernandez JJ, Graus F, Arbizu T. Tau protein in cerebrospinal fluid: a possible marker of poor outcome in patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurosci Lett* 2004 Jun 3; 363 (1):14-17.
- 82.- Brettschneider J, Petzold A, Junker A, Tumani H. Axonal damage markers in the cerebrospinal fluid of patients with clinically isolated syndrome improve predicting conversion to definite multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006 Apr; 12 (2): 143-148.
- 83.- Jimenez-Jimenez FJ, Zurdo JM, Hernanz A, Medina-Acebron S, de Bustos F, Barcenilla B, Sayed Y, Ayuso-Peralta L. Tau protein concentrations in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2002 Dec; 106 (6): 351-354.
- 84.- Guimaraes I, Cardoso MI, Sa MJ. Tau protein seems not to be a useful routine clinical marker of axonal damage in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006 Jun; 12 (3): 354-356.
- 85.- Graves PR, Haystead AJT. Molecular Biologist's Guide to Proteomics. *Microbiol Molec Biol* 2002; 39-63.
- 86.- Dumont D, Noben JP, Raus J, Stinissen P, Robben J. Proteomic analysis of cerebrospinal fluid from multiple sclerosis patients. *Proteomics* 2004 Jul; 4 (7): 2117-2124.
- 87.- Noben JP, Dumont D, Kwasnikowska N, Verhaert P, Somers V, Hupperts R, Stinissen P, Robben J. Lumbar cerebrospinal fluid proteome in multiple sclerosis: characterization by ultrafiltration, liquid chromatography, and mass spectrometry. *J Proteome Res* 2006 Jul; 5 (7): 1647-1657.
- 88.- Irani DN, Anderson C, Gundry R, Cotter R, Moore S, Kerr DA, McArthur JC, Sacktor N, Pardo CA,

- Jones M, Calabresi PA, Nath A. Cleavage of cystatin C in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2006 Feb; 59 (2): 237-247.
- 89.- Dymment DA, Willer CJ, Scott B, *et al.* Genetic susceptibility to MS: a second stage analysis in Canadian MS families. *Neurogenetics* 2001 Jul; 3 (3): 145-151.
- 90.- Willer CJ, Dymment DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC; Canadian Collaborative Study Group. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 Oct 28; 100 (22): 12877-12882.
- 91.- Olerup O, Fredrikson S, Olsson T, Kam-Hansen S. HLA class II genes in chronic progressive and in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1987 Aug 8; 2 (8554): 327.
- 92.- Marrosu MG, Murru R, Murru MR, Costa G, Zavattari P, Whalen M, Cocco E, Mancosu C, Schirru L, Sollà E, Fadda E, Melis C, Porru I, Rolesu M, Cucca F. Dissection of the HLA association with multiple sclerosis in the founder isolated population of Sardinia. *Hum Mol Genet* 2001 Dec 1; 10 (25): 2907-2916.
- 93.- Fernandez O, Fernandez V, Alonso A, Caballero A, Luque G, Bravo M, Leon A, Mayorga C, Leyva L, de Ramon E. DQB1*0602 allele shows a strong association with multiple sclerosis in patients in Malaga, Spain. *J Neurol* 2004 Apr; 251 (4): 440-444.
- 94.- Masterman T, Ligiers A, Olsson T, Andersson M, Olerup O, Hillert J. HLA-DR15 is associated with lower age at onset in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000 Aug; 48 (2): 211-219.
- 95.- Hensiek AE, Sawcer SJ, Feakes R, Deans J, Mander A, Akesson E, Roxburgh R, Coraddu F, Smith S, Compston DA. HLA-DR 15 is associated with female sex and younger age at diagnosis in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 Feb; 72 (2): 184-187.
- 96.- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, *et al.* Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001 Jul; 50 (1): 121-127.
- 97.- Izquierdo G, Angulo S, Garcia-Moreno JM, Gamero MA, Navarro G, Gata JM, Ruíz-Peña JL, Páramo MD. Intrathecal IgG synthesis: marker of progression in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand* 2002 Mar; 105 (3): 158-163.

WBNAAs as a surrogate marker of multiple sclerosis neurodegeneration*

D. J. RIGOTTI BSc, M. INGLESE MD PhD, O. GONEN PhD

Department of Radiology, New York University School of Medicine. New York. USA

ABSTRACT. Multiple Sclerosis (MS) is the most common demyelinating disease of the central nervous system. Although it is of unknown etiology and currently incurable, several disease-modifying treatments have been available for over a decade. The heterogeneous nature of MS, however, makes for an uncertain prognosis and difficult clinical assessment of its progression. Within the past two decades MR metrics have proven effective in the diagnosis of MS and the monitoring of its evolution and response to treatment and experimental therapies. Amongst these MR modalities, proton spectroscopy (¹H-MRS) is often used in tandem with the MRI to provide biochemical specificity via the level of several brain metabolites. Key amongst them is the N-acetylaspartate (NAA) which is considered a marker for axo-neuronal health and viability. Unfortunately, most MRS techniques to date employ small volumes of interest that often miss more than 80-99% of the brain volume. Serial studies using ¹H-MRS are also often confounded by voxel misregistration and partial volume errors, and often are limited by the time required (many minutes) to achieve sufficient sensitivity. The quantification of the whole-brain NAA concentration (WBNAAs) addresses all these concerns by (quickly and non-invasively) providing a global measure of neuronal damage, i.e., the total load of the disease. This paper reviews the method, its applications to MS so far and its potential to monitor the degenerative processes associated with MS through the use of the global NAA concentration as their marker.

Key words: Brain, N-acetylaspartate (NAA), Multiple Sclerosis (MS), MR spectroscopy (MRS), whole brain NAA (WBNAAs).

RESUMEN. La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad desmielinizante más frecuente del sistema nervioso central. Aunque su etiología es desconocida, y por ahora es una enfermedad incurable, en la última década se ha dispuesto de distintos tratamientos modificadores de la enfermedad. La naturaleza heterogénea de la EM, sin embargo, hace que sea incierto su pronóstico y difícil evaluar clínicamente su progresión. En las últimas dos décadas, las medidas de RM se han mostrado eficaces en el diagnóstico de la EM y en la monitorización de su evolución y respuesta al tratamiento y a las terapias experimentales. Entre estas modalidades de RM, la espectroscopía de protones por resonancia magnética (¹H-MRS) se usa conjuntamente con la RM para ofrecer una especificidad bioquímica a través de varios metabolitos cerebrales. Entre todos ellos es fundamental el N-acetilaspártato (NAA) que está considerado como un marcador de la salud y viabilidad de neuronas y axones. Desafortunadamente, en la actualidad la mayoría de las técnicas de resonancia magnética, emplean pequeños volúmenes de interés que a menudo pierden más del 80-99% del volumen cerebral. Estudios seraidos utilizando ¹H-MRS en ocasiones se han confundido por falta de registros de voxels y errores de volumen parcial, y con frecuencia están limitados por el tiempo que precisan (muchos minutos) para adquirir suficiente sensibilidad. La cuantificación del NAA cerebral total (WBNAAs) obvia todos estos aspectos (de una manera rápida y no invasiva) dando una medida global del daño neuronal, esto es., la carga total de la enfermedad. Este artículo revisa el método, su aplicación a la EM y su potencial para monitorizar el proceso degenerativo asociado a la EM a través del uso de la concentración global del NAA como su marcador.

Palabras clave: cerebro, N-acetilaspártato (NAA), esclerosis múltiple (EM), espectroscopía por RM (¹H-MRS), NAA cerebral total (WBNAAs)

Multiple sclerosis (MS), the most common demyelinating disease of the central nervous system (CNS), affects over 2 million worldwide and is the leading cause of non-traumatic neurological disability in young and middle-aged adults¹. Roughly 85% of MS patients, two thirds of whom are young women [average age of onset in the US is 27 years²] undergo acute episodes lasting days to weeks followed by partial or complete remission for months to years, entering the relapsing-remitting (RR) stage³. These cycles continue and accumulate disability from incomplete remissions. This chronic progression entails increa-

sing motor, sensory and cognitive deficits, yet no significant decrease in life expectancy⁴. As a result, a newly diagnosed MS patient can expect decades of progressively deteriorating quality of life^{5,6}.

It has been suggested that axonal damage followed by neuronal cell death from Wallerian degeneration is the probable cause of permanent neurological deficits in MS⁷⁻¹⁰. This can be assessed directly and non invasively by proton MR spectroscopy (¹H-MRS) quantification of N-acetylaspartate (NAA), shown in Fig. 1, the second most common amino acid-derivative in the CNS^{11,12}. Since its 10-14 mM concentration in neurons exceeds the 80-100 μM in the interstitium¹³, the mature brain NAA is considered the neuronal MR marker¹⁴⁻¹⁶.

The presence of NAA in the brain was first

*Supported by NIH Grants EB01015, NS51623, NS050520 and NS29029.

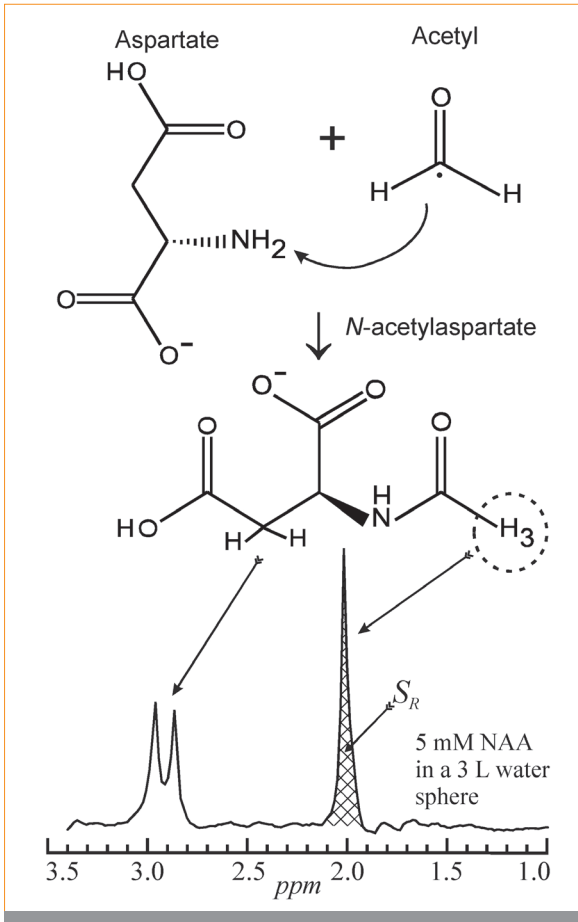


Figura 1 Top: Schematic description of the structures and acetylation of aspartate into N-acetyl aspartate in the mitochondria. Bottom: The ¹H MR spectrum of 10.5 mM NAA in 3 liters of water at 1.5 T. Note the three protons of the CH₃ yield the most prominent peak.

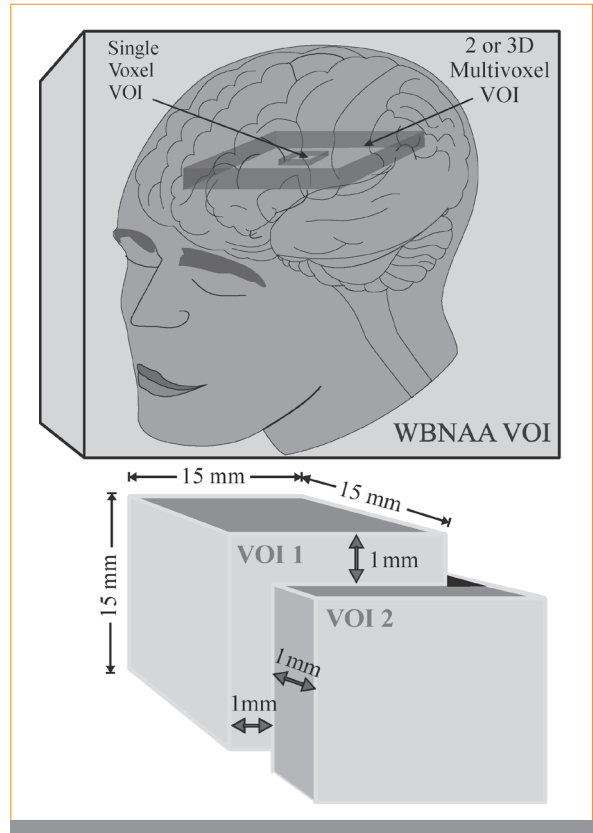


Figura 2 Top: Schematic comparison of relative VOI size and coverage between single-voxel, 2 or 3D multi-voxel localized ¹H-MRS and WBNAA in the human brain. Note that the single and multi-voxel VOIs cover only fractions of the brain and must be kept away from the skull, missing most of the cortex, whereas WBNAA accounts for the entire head. Bottom: The consequence of a 1 mm (1 guiding-image pixel) placemat error in each direction, X, Y, Z, on a 1 cm voxel in a serial study. This 7% error leads to only 80% of the VOI common to both measurements. Note that while this error is technically unavoidable in localized spectroscopy it is not an issue for WBNAA, as shown above.

described by Tallan *et al.* in 1956¹⁷. Although trace amounts of NAA are found in other tissues, *e.g.*, liver, kidney, muscle, oligodendrocyte progenitor cells, it is almost exclusive to CNS neurons and their processes and is consequently, regarded as a marker for their viability and density^{14, 15, 18}. Its two key attributes are that its ¹H-MRS signal at 2.02 ppm is the most prominent *in vivo*; and with the exception of Canavan disease¹⁹, its concentration is reported to decline in all CNS disorders^{20, 21}. In addition to ¹H-MRS evidence^{11, 22, 23}, NAA loss has also been described in transected rat optic nerve axons²⁴, biopsies of MS lesions²⁵ and postmortem spinal cords in humans²⁶.

NAA is synthesized through acetylation by acetyl CoA of free aspartate by the L-aspartate N-acetyltransferase (Asp-NAT), as shown in Fig. 1²⁷ and catabolized by the enzyme aspartoacylase (ASPA) whose deficiency is believed to be the cause of Canavan disease. Despite over fifty years of research, however, the function(s) of NAA remain(s)

controversial. Several hypotheses proposed for its role including, *i*) an organic neuronal osmolyte²⁸, *ii*) an acetate source in myelin synthesis²⁹, *iii*) mitochondrial energy source³⁰, *iv*) precursor for N-acetylaspartylglutamate, and *v*) a ligand for some metabotropic glutamate receptors³¹.

Unfortunately, most of the numerous ¹H-MRS studies to date used either small (3.5-8 cm³) single-voxels, or larger two- or three-dimensional volumes-of-interest (VOI), as shown in Fig. 2³²⁻³⁴. These VOIs must be placed away from the skull to avoid contamination from bone marrow and subcutaneous lipids' signals, missing most of the cortex³⁵ and due to their size must be image-guided to MRI-visible pathologies. Since most CNS disorders are diffuse, missing 80–99% of the brain subjects estimates of their load

to extrapolation errors³⁶. Localized MRS also suffers three additional limitations: (i) susceptibility to VOI repositioning errors, e.g., for the (1.5 cm)³ common in single-voxel studies, a 1 mm relative offset (one guiding MRI pixel) leads to ~80% common volume (worse for smaller voxels), as shown in Fig. 2. (ii) Long acquisition, ~7 min, is needed for 3 – 8 cm³ voxels for sufficient signal-to-noise-ratio (SNR). Finally, (iii) the T₁ and T₂ relaxation times are needed in patients and controls for accurate quantification³⁷.

These concerns can be addressed by a non-echo, non-T₁-weighted, non-localizing ¹H-MRS sequence acquiring the signal from the entire head, as shown in Fig. 2³⁸. While the NAA signal is implicitly restricted to the brain, the lack of explicit localization removes issues of VOI guidance, serial misregistration or SNR. Since MS pathology is intrinsically diffuse, whereas its MRI lesions are focal and rarely exceed 5% of the brain volume³⁹, global NAA assessment is a better estimate of the full load of the disease. This paper reviews a ¹H-MRS method to quantify the whole-brain NAA (WBNAA) level and its applications to the study of MS pathogenesis.

□ The WBNAA Method

I. The ¹H-MRS sequence

The amount of NAA in the whole-brain, Q_{NAA} , is obtainable with a non-localizing TE/TI/TR = 0/940/10,000 ms ¹H-MRS sequence shown in Fig. 3a³⁸. Unlike the previous lipid-nulling inversion-recovery used⁴⁰, this sequence relies on the much shorter T₁ ≈ 220 ms of the lipids compared with the T₁ ≈ 1.4 s of the NAA to null the latter every second acquisition³⁸. The long TI = ln(2) × T₁ = 940 ms NAA nulling delay is greater than 4 × T₁ of the lipids ensuring that they are at thermal equilibrium each acquisition, as shown in Fig. 3b, whereas the NAA is thermal only in odd ones (no inversion) and null every even. Subtracting even from odd signals, therefore, destructively interferes the lipids but not the long-T₁ metabolites' signals, as shown in Fig. 3c. Since all other metabolites, e.g., creatine, choline, *myo*-inositol, glutamate, etc., are present in all tissue types, however, only the NAA signal is uniquely attributable to the brain with this method.

Quantification is done against a reference 3 L sphere of 1.5 × 10⁻² mole NAA in water. Subject and reference NAA peaks, S_S and S_R, are integrated, (cf. Figs. 1 and 3c) and Q_{NAA} obtained as,

$$Q_{NAA} = 1.5 \times 10^{-2} \cdot \frac{S_S}{S_R} \cdot \frac{V_S^{180^\circ}}{V_R^{180^\circ}} \text{ moles. [1]}$$

$V_R^{180^\circ}$ and $V_S^{180^\circ}$ are the transmitter voltages for

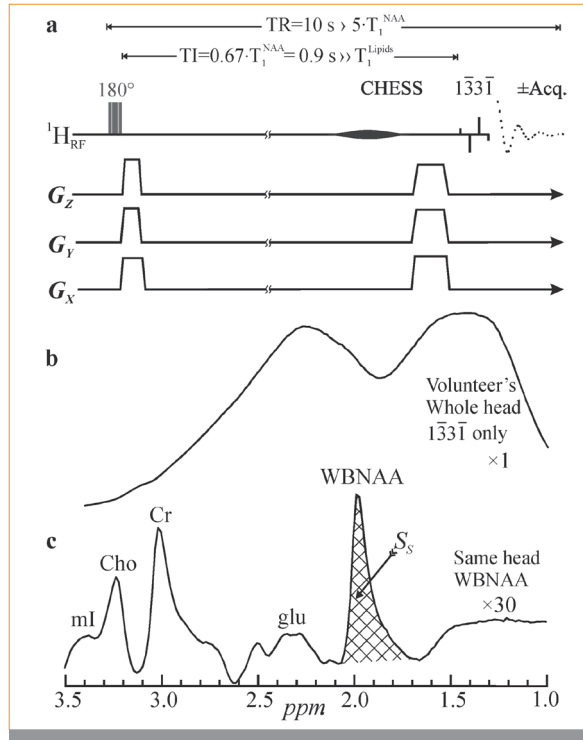


Figure 3 Top, a: Schematic representation of the two-step WBNAA sequence. It comprises an alternating inversion 180° pulse (applied every odd acquisition) followed by an inversion time, TI, designed to null the NAA signal. It ends with a CHESS and a 133T water suppression pulses (4 ms interpulse delay at 1.5 T, 2 ms at 3.0 T). The latter also serves as the 90° readout pulse. Acquisition commences immediately (TE=0) and every even acquisition is subtracted from every odd one. Note that since the TR is long, 10 s, no T₁ or T₂ weighting are incurred. Center, b: The result of a single 133T 90° on a human head demonstrating the problem of the immense lipid signal from the bone marrow and adipose tissue. Bottom, c: The resulting whole-head ¹H-MR spectrum from the WBNAA sequence on the same head as b, demonstrating almost complete lipid suppression. Note that the NAA is implicitly localized to the brain, whereas with the other metabolites' peaks are non localized making it impossible to ascertain where their signals come from. Also note the excellent SNR from this 2.5 min acquisition.

a non-selective 1 ms 180° inversion pulse on the reference and subject reflecting their relative coil loading and by reciprocity, sensitivity.

II. Normalization of WBNAA concentration

To normalize for normal variations in human head sizes, Q_{NAA} is divided by total brain parenchyma volume, V_B , to yield the whole-brain NAA concentration WBNAA:

$$WBNAA = \frac{Q_{NAA}}{V_B} \text{ mM, [2]}$$

a specific, size-independent metric. V_B can be obtained with any MRI segmentation software and several, e.g., MIDAS, 3DVIEWNIX, SPM, SIENA and SIENAX were already used⁴¹⁻⁴⁶.

III. Accuracy. How much is “whole” brain?

Due to severe magnetic field inhomogeneities at air-tissue interfaces, e.g., at the sinuses and auditory canals⁴⁷, some of the NAA signal may be shifted outside the integration window shown in Fig. 3c. The extent of the signal (lost) outside this interval was estimated using three dimensional, high-spatial resolution, chemical shift imaging of the entire head water signal⁴⁸. Due to the extremely high SNR of water, it is simple to quantify the fraction of its signal outside a frequency interval of the same width at under 10%. By analogy, the integrated S_3 in Fig. 3c, captures over 90% of brains NAA signal⁴⁸.

IV. Intra- and inter individual reproducibility - The precision

The serial *intra*-individual WBNAA variations first reported were small, $\pm 5\%$ and the *inter*-individual ones were 6% in a group of five healthy women³⁸. The inter-individual variations in (much) larger cohorts of several scores of healthy subjects, each, reported since then, have been consistent with coefficients of variations in the 6-8% range^{35, 49, 50}.

V. Multi-site and multi-hardware reproducibility

MR hardware differences in multi-center trials can potentially confound the results at their final data-consolidation stage. To assess the sensitivity of WBNAA to the hardware, its values were compared in over 150 controls across six scanners from two manufacturers (GE, Siemens) at three magnetic field strengths (1.5, 3.0 and 4.0 T) in five sites. The results, shown in Fig. 4a, demonstrate that: (i) Their WBNAA distribution is statistically indistinguishable ($p > 0.237$)⁵⁰; (ii) the WBNAA concentration is 12.2 ± 1.2 mM. No age or sex WBNAA differences were found in this cohort of nearly equal number of men and women ranging in age from late-teens to late-fifties. These indicate that absolute quantification against a reference standard combined with sequence simplicity render the technique hardware-insensitive in multicenter trials⁵⁰.

VI. Longitudinal performance in healthy young adults

Serial WBNAA measurements were done in 14 healthy adults over a 2 – 3 year period, common in most treatment clinical trials. No significant change (adjusted for both sex and age) was found either *inter*- or *intra*- persons over the entire 3+ year duration in the 25-50 year old studied, as shown in Fig. 4b⁵¹.

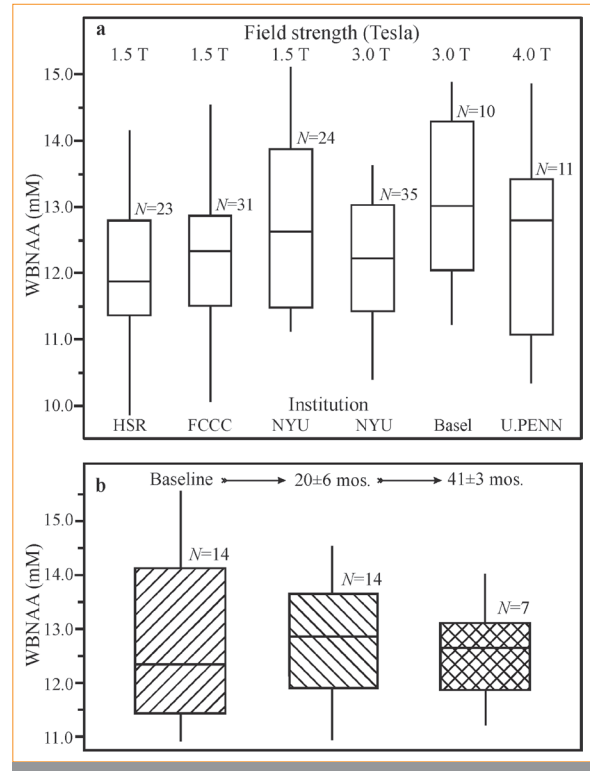


Figura 4 Top, a: Box plot showing the 25%, 50% (median) and 75% quartiles (box) and $\pm 95\%$ (whiskers), of the distributions of the subjects' WBNAA concentrations in each of the five institutions (HSR – Hospital San Rafael - Italy, FCCC – Fox Chase Cancer Center - USA, NYU – New York University - USA, Basel - Switzerland and U.PENN – University of Pennsylvania -USA) six scanners, three field strengths and two manufacturers (GE – 4 T, Siemens (the rest) used). Note that the distributions differences from 12.2 ± 1.2 mM (means and SDs) for over 150 healthy individuals are insignificant, independent of these subjects' age or sex, indicating robustness to instrumentation. Bottom, b: Box plots of the WBNAA distributions at baseline, first and second follow-up time points of 14 healthy young adults studied longitudinally over 2 – 3 years (the seven subjects at the third time point are a subset of the original 14).

Since the annual rate of brain parenchymal loss due to normal aging is reported to be $\sim 0.25\%$ over the healthy human lifespan⁵² and given that WBNAA is normalized to the brain volume (Eq. [2]), it is insensitive to this atrophy, i.e., its change(s) reflect only the health of the neurons in the remaining tissue.

WBNAA as a surrogate of multiple sclerosis neurodegeneration

I. Overview of the disease and its current treatments

While several phenotypes of MS are described, the most common in 85-90% of patients is the RR-MS subtype⁵. It is characterized by relapses of variable severity followed by remissions of various

length³. Nearly 20% of them will remain clinically stable for at least 2 decades, a phenotype referred to as benign MS⁵³. Within 25 years, however, most untreated RR-MS patients will evolve into a secondary progressive (SP) phase characterized by a steady increase in chronic disability. The remaining 10-15% of patients, however, never go through a relapse-remitting course, but rather progress slowly towards disability⁵⁴. This primary-progressive (PP) subtype of MS usually strikes men in their middle age - fifties and sixties^{55, 56}.

Although (still) without cure, six drugs are currently FDA approved for MS in the US as disease-modifying agents that alter the natural history of the disease: The intramuscular beta-interferon-1a (Avonex), subcutaneous beta-interferon-1a (Rebif), subcutaneous beta-interferon-1b (Betaseron), glatiramer acetate (Copaxone), and Natalizumab (Tysabri) a laboratory-produced monoclonal antibody given by IV infusion. For SP-MS the most convincing data favors mitoxantrone (Novantrone) as most likely to retard progression and delay disability⁵⁷⁻⁵⁹.

II. WBNAA versus age and brain atrophy in MS

Extensive ¹H-MRS studies to characterize the metabolic profiles of MS lesions as well as the normal appearing white and gray matter (NAWM, NAGM) revealed loss of NAA in all tissue types, confirming the diffuse nature of the pathological processes underlying the disease⁶⁰. This was confirmed by the first WBNAA study which demonstrated age dependent deficits in patients compared with matched controls in both RR⁶¹ and PP-MS⁶². This age-dependence is probably due to the similar age of onset, transforming patients' "age" to "disease-duration."

Although lesions and atrophy are the hallmarks of MS, they only represent end points of its complex pathological processes, and unfortunately do not identify them. Furthermore, their predictive value for the clinical status of the disease or its course, is tenuous at best⁶³⁻⁶⁵. Comparing WBNAA levels with atrophy (reflected by the fraction of parenchymal brain volume) as functions of disease duration in a cohort in of 42 RR-MS patients has shown the former to decrease nearly 3.5 times faster than the latter⁶⁶, as depicted in Fig. 5. This suggests that neuronal cell injury precedes atrophy and that degenerating axons may leave behind their empty myelin sheaths, suggesting that WBNAA is a more sensitive indicator of disease progression than either lesion load or atrophy⁶⁶.

III. Is MS neurodegeneration purely in the white matter?

For over a century MS was considered a white matter (WM) disease. Although evidence that gray

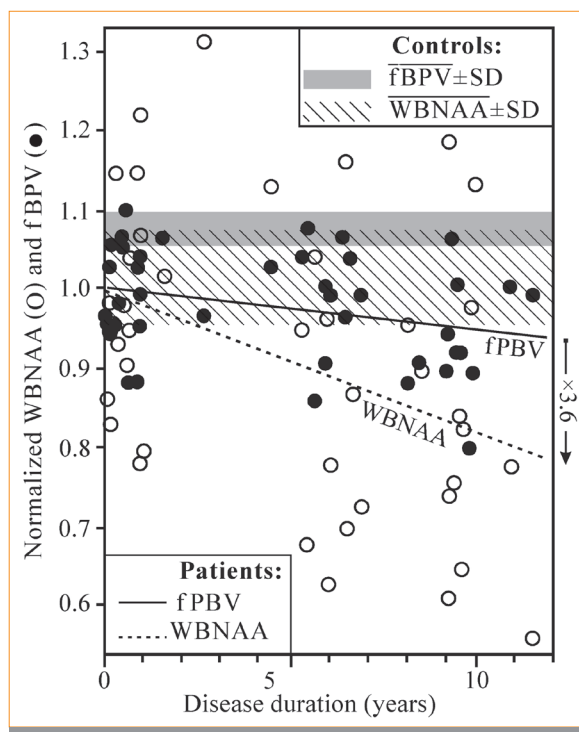


Figura 5 Normalized (unitless) for comparison, by dividing measured values (fractional brain volume – fBPV and WBNAA) with their values at estimated disease onset versus disease duration for each of 42 RR MS patients. The 41 controls' average \pm SD for these normalized metrics WBNAA=1.12 \pm 0.06 and fBPV=1.08 \pm 0.02, are indicated by the hatched and gray zones, respectively. The solid (—) and dashed (---) lines are the normalized prediction for fBPV and WBNAA, respectively. Note that (a) while both metrics exhibit (statistically significant) decline with disease duration, the WBNAA's is $\times 3.6$ fold faster (steeper slope) than the fBPV; and (b) 85% of the patients' fBPVs (35/42) and 60% of the WBNAA values (25/42) are below the controls'.

matter (GM) is also affected has been available for over 30 years, only recently has post mortem pathology shown many cortical and subcortical lesions that are usually missed by T₂-weighted MRI⁶⁷. In addition, quantitative MRI techniques, e.g., magnetization transfer (MTI) and diffusion tensor imaging (DTI) revealed abnormal physical properties of otherwise NAGM. Since the brain's WM:GM volume fractions are approximately 40:60⁶⁸, and the concentration of NAA in the former is approximately 2/3 of the latter⁶⁹, WBNAA deficits over 20% must reflect GM involvement. Indeed, out of 71 RR MS patients, thirteen had 40% less WBNAA than the controls, (cf. Fig. 6a) a loss that cannot be explained in terms of WM alone, leading to a conclusion of extensive GM involvement even in a relatively early, RR, stage of the disease³⁵.

It is noteworthy that although axonal damage

has been reported in classical neuropathology for over a century, only recently have *post mortem* studies shown that neurons are also targets of the MS process^{9, 26, 70-72} and that their dysfunction may contribute to clinical disability^{70, 73}. Indeed, Peterson *et al.* reported that cerebral cortex MS lesions are characterized by demyelination, axonal and dendritic transection and apoptotic loss of neurons⁷². In addition, subcortical lesions which result in axonal transection, might be accompanied by retrograde neuronal degeneration. Unfortunately, such lesions are frequently missed by both conventional T2WI, due to their small size, poor contrast with surroundings GM and partial volume effects with adjacent WM⁷³, and by pathology which inspects only few small tissue samples, usually obtained *post mortem*. Consequently, several important parameters pertaining to GM involvement, *e.g.*, time of onset; location and the extent of neuronal damage, are uncertain.

Since all the patients in that study were in their initial, only mildly-disabled RR stage, the finding that nearly 20% of them already display sufficient NAA loss to implicate their GM, may indicate that neuronal damage may be an early consequence of the MS process. As for the conjugate issues of its location(s) and extent: A 10% and higher GM involvement indicates that lesion density similar to the white matter's (<3%) is insufficient to explain such profound NAA decline. This finding is consistent with a recent report of ~20% average WBNA decrease in patients at the earliest clinical stage of MS, who typically show negligible, <1%, lesion volumes⁴⁹. Therefore, in analogy with NAWM axonal pathology, substantial diffuse neuronal dysfunction in the GM must also be assumed. This concept is also corroborated by MTI and DTI studies showing differences between the magnetization transfer ratio and mean diffusivity histograms from the GM of MS patients compared with matched controls^{74, 75}, suggesting subtle diffuse tissue damage. However, since MTI and DTI reflect structural abnormalities, increased extra-cellular water and loss of barriers to its motion, neither are as specific to neuronal (NAA) loss nor cover as extensive a brain fraction as WBNA.

IV. How early in its course does MS neuronal dysfunction occur?

To ascertain how early does neuroaxonal pathology occur in MS, Filippi *et al.* obtained the WBNA levels in patients experiencing a clinically isolated syndrome suggestive of MS (CIS), the first presentation of the disease⁴⁹. Their WBNA was significantly lower (mean 20%) than their controls but not different from patients with or without en-

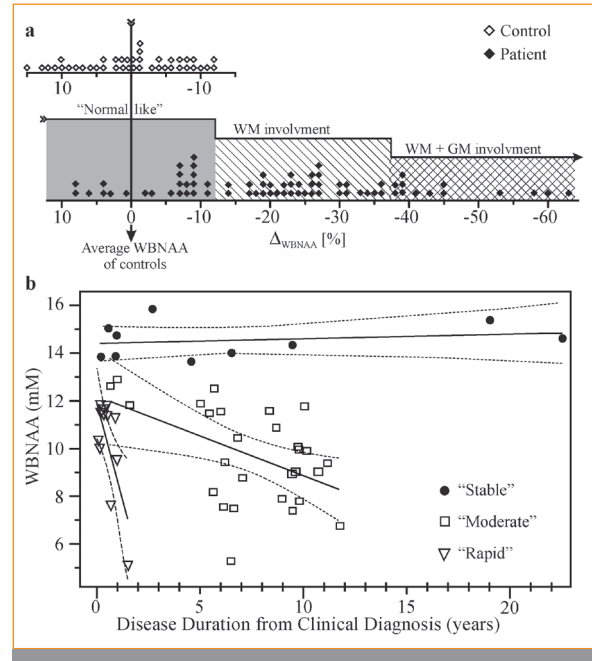


Figura 6 Top, a: Dot plot of the 41 healthy controls' WBNA deviations (in %) from their average (vertical arrow). Below: same for the 71 MS patients'. Those inside the shaded zone, deviation of $\pm 2\sigma$ ($\pm 12\%$) from healthy controls, are statistically indistinguishable from the controls. The hatched region, from -12% to -37%, highlights patients whose NAA deficit can be accounted for by lesions and WM involvement. Higher deficits (in the crosshatch, loss of more than -37%) cannot be accounted by WM deficits, therefore, must include GM involvement as well. Bottom, b: Individuals' WBNA levels of 42 RR MS patients as a function of their Confirmed Diagnosis disease duration. The groupings: "Stable", "Moderate" and "Rapid" were determined according to⁹¹. Solid lines are the regression for each subgroup, and the dashed lines are their $\pm 95\%$ certainty intervals.

hancing lesions at baseline MRI or between patients with and without lesion dissemination in time⁴⁹. Nor did the WBNA correlate with lesion volumes. To assess whether such axonal damage is transient or persistent, WBNA scans were repeated at 1 year showing an average 7% decrease in the CIS patients⁷⁶. These preliminary findings suggest that widespread axonal pathology may occur even at the earliest stage of MS, independent of MRI-visible inflammation and too extensive to be reversible. These results also suggest that axonal pathology may not always be the end-stage of repeated inflammatory events, making a strong case for early neuroprotective intervention.

V. WBNA as MS predictor, monitor and selector

Although disease modifying treatment has been available for nearly two decades, at an annual cost of

about \$15,000/patient⁷⁷, spending in the US exceeds \$3 billion⁷⁸. Consequently, outside the US its cost/benefit is controversial and not universally offered. In the UK for example interferon is administered to only 3% of patients⁷⁹. Considering the (young) age of onset, decades of duration, high cost of treatment, its side-effects and inconvenience (subcutaneous injection), newly diagnosed patients face three questions: (i) What will *my* course be? (ii) Is *my* disease activity severe enough to need therapy? (iii) If so, how effective is it for *me*?

Unfortunately, there are currently no reliable long-term prognostic indices to provide definitive answers to these questions. Clinical and cognitive measures do not predict course⁸⁰⁻⁸², whereas laboratory markers of progression, e.g., oligoclonal bands, have been only moderately useful and are invasive⁸³. MRI methods, while diagnostic for individuals experiencing an unconfirmed clinical event⁸⁴⁻⁸⁶, provide little prognostic information due to the variable course and pathological heterogeneity of the disease⁸⁷⁻⁸⁹. Furthermore, other quantitative MRI metrics such as T₁ lesion loads DTI or global or local atrophy represent end-stages of several pathological processes but do not identify their nature^{64, 90}.

This paucity of reliable clinical prognostic metrics in MS confounds treatment choices, making laboratory tools to predict and monitor an individual's disease course crucial. To investigate the potential role of WBNA, its rate of decline was quantified in 49 RR-MS patients by dividing their difference from the average of controls, by their disease duration⁹¹. Three distinct subgroups of cross-sectional decline rates were found: ~15% of the patients were considered "stable" (annual loss ~0%), 65% were considered "moderate" (annual loss of 2.8%) and 20% were "rapid" with an annual loss of 28%, as shown in Fig. 6b⁹¹.

It is noteworthy that the average clinical expanded disability status scale (EDSS) score in each one of these three subgroups *was the same*, 2.0, representing a very slight impairment in all. These results were recently replicated in a different 20 RR-MS patient cohort⁹², indicating that they are probably characteristics of MS and corresponds with its known epidemiology, e.g., as described by Weinshenker as comprising "benign," "intermediate" and "acute"⁷⁴, rather than being a particular recruitment pattern. Although they need to be confirmed in a longitudinal study, these findings suggest that WBNA might (a) be a sensitive gauge of clinical course; (b) might help monitor treatment; and (c) might serve as tool to identify patients for clinical trials based on similarity of metabolic disease activity, rather than clinical status. Specifically:

V.a. For prognosis

A major concern for newly diagnosed patients is the future course of their disease. As yet, no clinical or paraclinical measure provides a definitive forecast. While Scott *et al* isolated six indices to identify patients at 'high risk' for more rapid progression⁹³, these applied to only 24% of his cohort, underscoring the difficulty of assigning prognosis. WBNA dynamics in contrast, may provide prognostic measure for *all* patients. Specifically, "Stable" patients may anticipate decades of little accumulation of cerebral pathology, hence, no need for therapeutic intervention. The majority of patients, those exhibiting "Moderate" decline, may expect to follow the established model of MS progression with its 10 and 20 year disability landmarks⁴ due perhaps to their clinically recognized course and duration. Finally, those in the "Rapid" subgroup should perhaps be advised, despite a short disease duration, of the likelihood of decline in their quality of life^{4, 94, 95} and encouraged to engage in aggressive treatment^{96, 97}.

V.b. For staging/prioritizing treatment

Criteria for treatment of MS vary from country to country. Enrollment into therapeutic regimens is usually determined by clinical status, age, general health, acceptance of injection regime and, increasingly, funding. WBNA suggests that clinically similar RR MS patients accumulate axonal pathology at significantly different rates. Therefore, their WBNA dynamics may provide the sought non-invasive indication for staging treatment. Specifically, it may be beneficial to start medication from the most rapidly declining population and proceed to include more patients with lesser predicted severity as the available resources allow⁹⁶.

V.c. For patient stratification for clinical trials

It is now ethically unacceptable to conduct a prospective study of MS treatment of unknown efficacy given that proven ones are already available. Since new drug trials must use the least number of patients for the shortest period of time, induction based on pathological rather than clinical disease status could potentially raise their efficiency. Different levels of pathology and dynamics, shown in Fig. 6 to exist in the general RR MS population, could confound phase II and III clinical trials with type I and II statistical errors⁹⁸. Type I errors may be encountered when "Stable" patients favorably bias an ineffective drug as efficacious. The more costly type II errors could be incurred when "Rapid" patients erroneously cause rejection of an effective drug due to inadequate response. Considering the cost of pharmaceutical development, these could be expensive mistakes⁹⁸. Consequently, randomized recruitment based entire-

ly on clinical metrics such as EDSS will necessitate larger sample sizes and longer durations to achieve a given statistical power^{97,99} than homogeneous “Moderate” or “Rapid” cohorts selected based on WBNA dynamics.

Conclusions

Amongst the new MR techniques introduced for the quantitative assessment of MS, ¹H-MRS, due to its unique specificity, seems to hold the greatest promise. Not only does it appear to be a clinically relevant and specific surrogate marker of neuroaxonal injury, but it also provides both an early indicator of disease activity as well as a reliable measure of disease-re-

lated tissue changes overtime. WBNA spectroscopy builds on these advantages by providing a global measure of neuroaxonal burden and an excellent tool for serial assessment of disease progression. The increasing evidence of a neurodegenerative component in the pathology of MS has motivated development of treatments aimed at neuroprotection and consequently the search for and development of the appropriate surrogate markers of therapeutic response. The specificity, precision, multi-hardware reproducibility and insensitivity to repositioning in serial studies of the WBNA measurements render the techniques well-suited and reliable surrogate marker for monitoring neurodegeneration and neuroprotection in response to current and experimental treatments.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Hauser SL. Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. In: Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill, 1994; 2287-2295.
- 2.- Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 4. Applications to planning and interpretation of clinical therapeutic trials. *Brain* 1991; 114: 1057-1067.
- 3.- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359:1221-1231.
- 4.- Weinshenker BG. Natural-History of Multiple-Sclerosis. *Annals of Neurology* 1994; 36: S6-S11.
- 5.- Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Multiple sclerosis: epidemiology, genetics, classification, natural history, and clinical outcome measures. *Neuroimaging Clin N Am* 2000; 10: 611-624, vii.
- 6.- Kantarci OH, Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005; 23: 17-38, v.
- 7.- Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1997; 120: 393-399.
- 8.- Lexa FJ, Grossman RI, Rosenquist AC. MR of wallerian degeneration in the feline visual system: Characterization by magnetization transfer rate with histopathologic correlation. *Am. J. Neuroradiol* 1994; 15: 201-212.
- 9.- 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.
- 10.- Trapp BD, Ransohoff R, Rudick R. Axonal pathology in multiple sclerosis: relationship to neurologic disability. *Curr Opin Neurol* 1999; 12: 295-302.
- 11.- Narayanan S, Fu L, Pioro E, *et al.* Imaging of axonal damage in multiple sclerosis: Spatial distribution of magnetic resonance imaging lesions. *Annals of Neurology* 1997; 41: 385-391.
- 12.- De Stefano N, Narayanan S, Matthews PM, Francis GS, Antel JP, Arnold DL. In vivo evidence for axonal dysfunction remote from focal cerebral demyelination of the type seen in multiple sclerosis. *Brain* 1999; 122: 1933-1939.
- 13.- Sager TN, Thomsen C, Valsborg JS, Laursen H, Hansen AJ. Astroglia contain a specific transport mechanism for N-acetyl-L-aspartate. *J Neurochem* 1999; 73: 807-811.
- 14.- Moffett JR, Namboodiri MA, Cangro CB, Neale JH. Immunohistochemical localization of N-acetylaspartate in rat brain. *Neuroreport* 1991; 2: 131-134.
- 15.- Simmons ML, Frondoza CG, Coyle JT. Immunocytochemical localization of N-acetyl-aspartate with monoclonal antibodies. *Neuroscience* 1991; 45: 37-45.
- 16.- Clark JB. N-Acetylaspartate: A marker for neuronal loss or mitochondrial dysfunction. *Dev. Neurosci.* 1998; 20: 271-276.
- 17.- Tallan HH, Moore S, Stein WH. N-acetyl-L-aspartic acid in brain. *J. Biol. Chem.* 1956; 219: 257-264.
- 18.- Jenkins BG, Klivenyi P, Kustermann E, *et al.* Nonlinear decrease over time in N-acetyl aspartate levels in the absence of neuronal loss and increases in glutamine and glucose in transgenic Huntington's disease mice. *J Neurochem* 2000; 74: 2108-2119.
- 19.- Baslow MH, Resnik TR. Canavan disease. Analysis of the nature of the metabolic lesions responsible for development of the observed clinical symptoms. *J Mol Neurosci* 1997; 9: 109-125.
- 20.- Danielsen EA, Ross B. Magnetic Resonance Spectro-

- copy Diagnosis of Neurological Diseases. New York: Marcel Dekker, Inc., 1999.
- 21.- Ross BD, Bluml S. Magnetic resonance Spectroscopy of the human brain. *Anat Rec* 2001; 265: 54-84.
 - 22.- Davie CA, Hawkins CP, Barker GJ, *et al.* Serial proton magnetic resonance spectroscopy in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1994; 117:49-58.
 - 23.- De Stefano N, Narayanan S, Mortilla M, *et al.* Imaging axonal damage in multiple sclerosis by means of MR spectroscopy. *Neurol Sci* 2000; 21: S883-887.
 - 24.- Bjartmar C, Battistuta J, Terada N, Dupree E, Trapp BD. N-acetylaspartate is an axon-specific marker of mature white matter in vivo: a biochemical and immunohistochemical study on the rat optic nerve. *Ann Neurol* 2002; 51: 51-58.
 - 25.- Bitsch A, Bruhn H, Vougioukas V, *et al.* Inflammatory CNS demyelination: histopathologic correlation with in vivo quantitative proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1619-1627.
 - 26.- Bjartmar C, Kidd G, Mork S, Rudick R, Trapp BD. Neurological disability correlates with spinal cord axonal loss and reduced N-acetyl aspartate in chronic multiple sclerosis patients. *Annals of Neurology* 2000; 48: 893-901.
 - 27.- Goldstein FB. Biosynthesis of N-acetyl-L-aspartic acid. *Biochim Biophys Acta* 1959; 33: 583-584.
 - 28.- Baslow MH, Guilfoyle DN. Effect of N-acetylaspartic acid on the diffusion coefficient of water: a proton magnetic resonance phantom method for measurement of osmolyte-obligated water. *Anal Biochem* 2002; 311: 133-138.
 - 29.- Chakraborty G, Mekala P, Yahya D, Wu G, Ledeen RW. Intraneuronal N-acetylaspartate supplies acetyl groups for myelin lipid synthesis: evidence for myelin-associated aspartoacylase. *J Neurochem* 2001; 78: 736-745.
 - 30.- Madhavarao CN, Chinopoulos C, Chandrasekaran K, Namboodiri MA. Characterization of the N-acetylaspartate biosynthetic enzyme from rat brain. *J Neurochem* 2003; 86: 824-835.
 - 31.- Yan HD, Ishihara K, Serikawa T, Sasa M. Activation by N-acetyl-L-aspartate of acutely dissociated hippocampal neurons in rats via metabotropic glutamate receptors. *Epilepsia* 2003; 44: 1153-1159.
 - 32.- Brooks WM, Friedman SD, Stidley CA. Reproducibility of 1H-MRS in vivo. *Magn Reson Med* 1999; 41: 193-197.
 - 33.- Marshall I, Wardlaw J, Cannon J, Slattery J, Sellar RJ. Reproducibility of metabolite peak areas in 1H MRS of brain [see comments]. *Magn Reson Imaging* 1996; 14: 281-292.
 - 34.- Bokde AL, Teipel SJ, Zebuhr Y, *et al.* A new rapid landmark-based regional MRI segmentation method of the brain. *J Neurol Sci* 2002; 194: 35-40.
 - 35.- Inglese M, Ge Y, Filippi M, Falini A, Grossman RI, Gonen O. Indirect evidence for early widespread gray matter involvement in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neuroimage* 2004; 21: 1825-1829.
 - 36.- De Stefano N, Narayanan S, Francis SJ, *et al.* Diffuse axonal and tissue injury in patients with multiple sclerosis with low cerebral lesion load and no disability. *Arch Neurol* 2002; 59: 1565-1571.
 - 37.- Zaaroufi W, Fleysler L, Fleysler R, Liu S, Soher BJ, Gonen O. Human brain-structure resolved T(2) relaxation times of proton metabolites at 3 Tesla. *Magn Reson Med* 2007; 57: 983-989.
 - 38.- Gonen O, Viswanathan AK, Catalaa I, Babb J, Udupa J, Grossman RI. Total brain N-acetylaspartate concentration in normal, age-grouped females: quantitation with non-echo proton NMR spectroscopy. *Magn Reson Med* 1998; 40: 684-689.
 - 39.- Miki Y, Grossman RI, Udupa JK, *et al.* Relapsing-remitting multiple sclerosis: longitudinal analysis of MR images--lack of correlation between changes in T2 lesion volume and clinical findings. *Radiology* 1999; 213: 395-399.
 - 40.- Ebel A, Govindaraju V, Maudsley AA. Comparison of inversion recovery preparation schemes for lipid suppression in 1H MRSI of human brain. *Magn Reson Med* 2003; 49: 903-908.
 - 41.- Udupa JK, Odhner D, Samarasekera S. 3DVIEWNIX: an open, transportable, multidimensional, multimodality, multiparametric imaging software system. *Proc SPIE* 1994; 2164: 58-73.
 - 42.- De Santi S, de Leon MJ, Rusinek H, *et al.* Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiol Aging* 2001; 22: 529-539.
 - 43.- Ashburner J, Hutton C, Frackowiak R, Johnsrude I, Price C, Friston K. Identifying global anatomical differences: deformation-based morphometry. *Hum Brain Mapp* 1998; 6: 348-357.
 - 44.- Smith SM, De Stefano N, Jenkinson M, Matthews PM. Normalized accurate measurement of longitudinal brain change. *J Comput Assist Tomogr* 2001; 25: 466-475.
 - 45.- Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, *et al.* Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *Neuroimage* 2002; 17: 479-489.
 - 46.- Smith SM, Rao A, De Stefano N, *et al.* Longitudinal and cross-sectional analysis of atrophy in Alzheimer's disease: Cross-validation of BSI, SIENA and SIENAX. *Neuroimage* 2007.
 - 47.- Li S, Dardzinski BJ, Collins CM, Yang QX, Smith MB. Three-dimensional mapping of the static field inside the human head. *Magn. Reson. Med.* 1996; 36: 705-714.
 - 48.- Gonen O, Grossman RI. The accuracy of whole brain N-acetylaspartate quantification. *Magn Reson Imaging* 2000; 18: 1255-1258.

- 49.- Filippi M, Bozzali M, Rovaris M, *et al.* Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. *Brain* 2003; 126: 433-437.
- 50.- Benedetti B, Rigotti DJ, Liu S, Filippi M, Grossman RI, Gonen O. Reproducibility of the Whole-Brain N-Acetylaspartate Level across Institutions, MR Scanners, and Field Strengths. *AJNR Am J Neuro-radiol* 2007; 28: 72-75.
- 51.- Rigotti DJ, Inglese M, Babb JS, *et al.* Serial Whole-Brain N-acetylaspartate Concentration in Healthy Young Adults. *Am J Neuroradiol* 2007; *In Press*.
- 52.- Scahill RI, Frost C, Jenkins R, Whitwell JL, Rossor MN, Fox NC. A longitudinal study of brain volume changes in normal aging using serial registered magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 2003; 60: 989-994.
- 53.- Sayao AL, Devonshire V, Tremlett H. Longitudinal follow-up of "benign" multiple sclerosis at 20 years. *Neurology* 2007; 68: 496-500.
- 54.- Montalban X. Primary progressive multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 261-266.
- 55.- Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1995; 13: 119-146.
- 56.- Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis: update 1998. *Semin Neurol* 1998; 18: 301-307.
- 57.- Cree B. Emerging monoclonal antibody therapies for multiple sclerosis. *Neurologist* 2006; 12: 171-178.
- 58.- Hartung HP, Bar-Or A, Zoukos Y. What do we know about the mechanism of action of disease-modifying treatments in MS? *J Neurol* 2004; 251 Suppl 5:v12-v29.
- 59.- Fox EJ. Management of worsening multiple sclerosis with mitoxantrone: a review. *Clin Ther* 2006; 28: 461-474.
- 60.- Miller DH, Thompson AJ, Filippi M. Magnetic resonance studies of abnormalities in the normal appearing white matter and grey matter in multiple sclerosis. *J Neurol* 2003; 250: 1407-1419.
- 61.- Gonen O, Catalaa I, Babb JS, *et al.* Total brain N-acetylaspartate: a new measure of disease load in MS. *Neurology* 2000; 54: 15-19.
- 62.- Rovaris M, Gallo A, Falini A, *et al.* Axonal injury and overall tissue loss are not related in primary progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2005; 62: 898-902.
- 63.- Filippi M, Horsfield MA, Hajnal JV, *et al.* Quantitative assessment of magnetic resonance imaging lesion load in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64 Suppl 1: S88-93.
- 64.- Li DK, Held U, Petkau J, *et al.* MRI T2 lesion burden in multiple sclerosis: a plateauing relationship with clinical disability. *Neurology* 2006; 66: 1384-1389.
- 65.- Weinshenker BG. Review: magnetic resonance imaging alone is of limited usefulness in diagnosing multiple sclerosis. *ACP J Club* 2006; 145: 51.
- 66.- Ge Y, Gonen O, Inglese M, Babb JS, Markowitz CE, Grossman RI. Neuronal cell injury precedes brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 624-627.
- 67.- Lumsden C. The neuropathology of multiple sclerosis. In: Vinken Pj BG, ed. *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: North-Holland, 1970; 217-309.
- 68.- Courchesne E, Chisum HJ, Townsend J, *et al.* Normal brain development and aging: quantitative analysis at in vivo MR imaging in healthy volunteers. *Radiology* 2000; 216: 672-682.
- 69.- Wang Y, Li SJ. Differentiation of metabolic concentrations between gray matter and white matter of human brain by in vivo 1H magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med* 1998; 39: 28-33.
- 70.- Bjartmar C, Kinkel RP, Kidd G, Rudick RA, Trapp BD. Axonal loss in normal-appearing white matter in a patient with acute MS. *Neurology* 2001; 57: 1248-1252.
- 71.- Cifelli A, Arridge M, Jezard P, Esiri MM, Palace J, Matthews PM. Thalamic neurodegeneration in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002; 52: 650-653.
- 72.- Peterson JW, Bo L, Mork S, Chang A, Trapp BD. Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 2001; 50: 389-400.
- 73.- Kidd D, Barkhof F, McConnell R, Algra PR, Allen IV, Revesz T. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain* 1999; 122: 17-26.
- 74.- Bozzali M, Cercignani M, Sormani MP, Comi G, Filippi M. Quantification of brain gray matter damage in different MS phenotypes by use of diffusion tensor MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 985-988.
- 75.- Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Babb JS, Kolson DL, McGowan JC. Magnetization transfer ratio histogram analysis of gray matter in relapsing-remitting multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 470-475.
- 76.- Rovaris M, Gambini A, Gallo A, *et al.* Axonal injury in early multiple sclerosis is irreversible and independent of the short-term disease evolution. *Neurology* 2005; 65: 1626-1630.
- 77.- Compston A. Interferon beta in multiple sclerosis - Reply. *Lancet* 1999; 354: 512-513.
- 78.- NIH. Multiple Sclerosis NIH Guide 1993; 22: 8-11.
- 79.- Hartung HP. NICE and drugs for multiple sclerosis. *Lancet* 2000; 356: 1114-1114.
- 80.- Willoughby E, Paty D. Scales for rating impairment in multiple sclerosis: A critique. *Neurology* 1998; 38: 1793-1798.

- 81.- Filippi M, Iannucci G, Tortorella C, *et al.* Comparison of MS clinical phenotypes using conventional and magnetization transfer MRI. *Neurology* 1999; 52: 588-594.
- 82.- Krupp LB, Elkins LE. Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology* 2000; 55: 934-939.
- 83.- Tas MW, Barkhol F, Vanwalderveen MAA, Polman CH, Hommes OR, Valk J. The Effect of Gadolinium on the Sensitivity and Specificity of MR in the Initial Diagnosis of Multiple-Sclerosis. *American Journal of Neuroradiology* 1995; 16: 259-264.
- 84.- Jacobs LD, Kaba SE, Miller CM, Priore RL, Brownschaidle CM. Correlation of clinical, magnetic resonance imaging, and cerebrospinal fluid findings in optic neuritis. *Annals of Neurology* 1997; 41: 392-398.
- 85.- Fazekas F, Barkhof F, Filippi M, *et al.* The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* 1999; 53: 448-456.
- 86.- McDonald WI, Compston A, Edan G, *et al.* Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-127.
- 87.- Pulizzi A, Rovaris M, Judica E, *et al.* Determinants of disability in multiple sclerosis at various disease stages: a multiparametric magnetic resonance study. *Arch Neurol* 2007; 64: 1163-1168.
- 88.- Charil A, Yousry TA, Rovaris M, *et al.* MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of "no better explanation". *Lancet Neurol* 2006; 5: 841-852.
- 89.- Miller DH, Filippi M, Fazekas F, *et al.* Role of magnetic resonance imaging within diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2004; 56: 273-278.
- 90.- Filippi M, Falini A, Arnold DL, *et al.* Magnetic resonance techniques for the in vivo assessment of multiple sclerosis pathology: Consensus report of the white matter study group. *J Magn Reson Imaging* 2005; 21: 669-675.
- 91.- Gonen O, Moriarty DM, Li BS, *et al.* Relapsing-remitting multiple sclerosis and whole-brain N-acetylaspartate measurement: evidence for different clinical cohorts initial observations. *Radiology* 2002; 225: 261-268.
- 92.- Gonen O, Oberndorfer TA, Inglese M, Babb JS, Herbert J, Grossman RI. Reproducibility of three whole-brain N-acetylaspartate decline cohorts in relapsing-remitting multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 267-271.
- 93.- Cott TF, Schramke CJ, Novero J, Chieffe C. Short-term prognosis in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2000; 55: 689-693.
- 94.- De Stefano N, Matthews PM, Fu LQ, *et al.* Axonal damage correlates with disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis - Results of a longitudinal magnetic resonance spectroscopy study. *Brain* 1998; 121: 1469-1477.
- 95.- De Stefano N, Narayanan S, Francis GS, *et al.* Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. *Arch Neurol* 2001; 58: 65-70.
- 96.- Schwid SR, Bever CT. The cost of delaying treatment in multiple sclerosis. What is lost is not regained. *Neurology* 2001; 56: 1620.
- 97.- Comi G, Filippi M, Barkhof F, *et al.* Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: A randomised study. *Lancet* 2001; 357: 1576-1582.
- 98.- Rogatko A, Litwin S. Phase II studies: which is worse, false positive or false negative? *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 462.
- 99.- Sormani MP, Miller DH, Comi G, *et al.* Clinical trials of multiple sclerosis monitored with enhanced MRI: New sample size calculations based on large data sets. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 494-499.

DRA. ANA ALONSO TORRES
Instituto Neurociencias Clínicas
Servicio de Neurología
Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

Clínica

► Natural history of multiple sclerosis with childhood onset

Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, Debouverie M, Brochet B, Lebrun-Frenay C, Pelletier J, Moreau T, Lubetzki C, Vermersch P, Roullet E, Magy L, Tardieu M, Suissa S, Confavreux C.
New England Journal of Medicine 2007 June 21; 356 (25): 2603-2613.

El curso y el pronóstico de la esclerosis múltiple de inicio en la infancia no han sido aún descritos con exactitud. En este artículo se presentan datos de trece servicios europeos de Neurología, recogidos en la European Database for Multiple Sclerosis (EDMUS). Se identificaron 394 pacientes con inicio de la EM por debajo de los 16 años, comparándolos con 1775 pacientes con inicio de la EM con más de 16 años. Se recogen datos sobre características clínicas y fecha de inicio de la enfermedad. Además, sobre tiempo transcurrido hasta un brote, conversión a forma secundaria progresiva y presencia de discapacidad irreversible. Tras analizar todos los datos, se encuentra que los pacientes con inicio en edad infantil en mayor proporción son mujeres con inicio en forma recurrente-remitente. Respecto a los pacientes con inicio en la edad adulta, tardan 10 años más en alcanzar la forma secundaria progresiva y una discapacidad irreversible, aunque esto ocurre con unos 10 años menos de edad.

► Predictive value of clinical characteristics for 'benign' multiple sclerosis

Ramsaransing GS, De Keyser J.
European Journal of Neurology 2007 August; 14 (8): 885-889.

Los autores analizan una cohorte de pacientes de esclerosis múltiple con al menos 10 años de evolución de la enfermedad. A los 10 años del inicio de la EM, 151 de ellos tenían una forma benigna, definida por una EDSS ≤ 3 . Se compararon el género, la edad, la forma clínica y los síntomas de inicio, la recuperación tras el primer brote, el tiempo hasta el segundo brote, el número de brotes en los cinco primeros años, el empleo de fármacos inmunomoduladores y la EDSS a los 2, 5 y 10 años en los pacientes con formas benignas y no benignas. Únicamente fueron predictivos de presentar una forma

clínica benigna a los 10 años la presencia a los cinco años de una forma clínica recurrente remitente, una EDSS baja y un número bajo acumulado de brotes. El único factor predictor de continuar con una forma benigna a los 20 años de evolución de la enfermedad fue una EDSS baja a los diez años.

Diagnóstico

► Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS

Sepulcre J, Murie-Fernandez M, Salinas-Alaman A, Garcia-Layana A, Bejarano B, Villoslada P.
Neurology 2007 May; 68 (18): 1488-1494.

Este estudio pretende determinar la asociación entre el grosor de la capa de fibras nerviosas retinianas y la actividad de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple. Se estudia de forma prospectiva un grupo de 61 pacientes y 29 controles durante dos años, realizando evaluaciones neurológicas cada 3 meses y valoraciones oftalmológicas cada 6, incluyendo tomografía de coherencia óptica y presencia de periflebitis retiniana. Además, se realizaron RMN basales, determinando el volumen cerebral total y la carga lesional. Se encontró que la capa de fibras nerviosas de la retina era más fina en pacientes con esclerosis múltiple que en controles. Aunque este adelgazamiento era significativamente mayor en pacientes que han sufrido una neuritis óptica, aquellos que no la habían presentado también tenían una capa más fina que los controles sanos. La atrofia de esta capa se relacionaba con una mayor discapacidad y con una duración mayor de la enfermedad. Además, la presencia de atrofia en el cuadrante temporal en la evaluación basal se relacionaba con la progresión de la EDSS o la aparición de brotes durante el tiempo del estudio. El grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina se correlaciona de forma significativa con el volumen de sustancia blanca y el volumen de sustancia gris. La presencia de periflebitis retiniana es un factor de riesgo para presentar un brote en los dos años siguientes, y estos pacientes tienen un volumen mayor de lesiones realizadas con gadolinio. Concluyen que la atrofia de la capa de fibras nerviosas de la retina y la presencia de periflebitis se asocia con la actividad de

la enfermedad, por lo que la evaluación oftalmológica podría usarse como marcador de actividad en la esclerosis múltiple.

■> **Cerebrospinal fluid total tau protein levels in patients with multiple sclerosis**

Terzi M, Birinci A, Cetinkaya E, Onar MK.
Acta Neurologica Scandinavica 2007 May; 115 (5): 325-330.

La proteína Tau está presente en los microtúbulos de los axones. El objetivo de este estudio es buscar una asociación entre la concentración de proteína Tau en el líquido cefalorraquídeo y el pronóstico clínico en los pacientes con esclerosis múltiple. Se determina la concentración de proteína Tau en LCR en 45 pacientes y en 38 controles sin enfermedad del sistema nervioso central. La concentración media de Tau en LCR en pacientes de EM fue de 238,66 +/- 237,44, frente a 93,65 +/- 82,14 en los controles. La diferencia entre los niveles en las tres formas clínicas y los controles fue estadísticamente significativa. Los niveles altos de proteína Tau pueden ser un marcador precoz de daño axonal, y podrían emplearse para monitorizar terapias de neuroprotección.

■> **In vivo assessment of cervical cord damage in MS patients: a longitudinal diffusion tensor MRI study**

Agosta F, Absinta M, Sormani M, Ghezzi A, Bertolotto A, Montanari E, Comi G, Filippi M.
Brain 2007 August; 130 (8): 2211-2219.

La afectación de la médula cervical contribuye a la aparición de discapacidad en la esclerosis múltiple, y puede ser valorada mediante RMN. En este trabajo se emplea RMN convencional y con tensor de difusión para definir un perfil temporal del daño tisular intrínseco y atrofia, cómo se interrelacionan y determinar la correlación de las medidas de RMN medular con el daño cerebral y la discapacidad. Se obtienen imágenes convencionales y con tensor de difusión de 42 pacientes y 9 controles sanos de forma basal y después de un seguimiento medio de 2,4 años. En cada momento se midieron el número de lesiones cervicales, el área transversal, la difusividad media y la anisotropía fraccional. Además, se midió el volumen de lesiones cerebrales en T2, difusividad media de sustancia gris y sustancia blanca de aspecto normal y anisotropía fraccional cerebral. En los pacientes con esclerosis múltiple el área transversal y la anisotropía fraccional disminuyen, aumentando la difusividad media, durante el tiempo de seguimiento. No se encontró correlación en la evolución en el tiempo de los pa-

rámetros de difusión y del área transversal. Tampoco se encuentra ninguna correlación entre los parámetros medulares y cerebrales. Se concluye en el trabajo que la lesión medular en la esclerosis múltiple es independiente del grado de afectación cerebral, y precisa ser estudiada mediante diversas técnicas.

■> **Relapsing neuromyelitis optica and relapsing-remitting multiple sclerosis: differentiation at diffusion-tensor MR imaging of corpus callosum**

Yu CS, Zhu CZ, Li KC, Xuan Y, Qin W, Sun H, Chan P.
Radiology 2007 July; 244 (1): 249-256.

En este trabajo los autores pretenden determinar de forma prospectiva la especificidad y la sensibilidad de los índices de difusión del cuerpo calloso para diferenciar la esclerosis múltiple recurrente remitente de la neuromielitis óptica recurrente, empleando como referente el diagnóstico clínico final. Se realizaron mediciones en 46 pacientes consecutivos de EMRR y 26 de neuromielitis óptica recurrente, mediante RMN con tensor de difusión. La sensibilidad y la especificidad fueron de 92,3% y 93,5% para la anisotropía fraccional de difusión de tensor y de 88,5% y 89,1% para la difusividad media. Estos índices de difusión en el cuerpo calloso pueden resultar de utilidad para distinguir pacientes con neuromielitis óptica recurrente de los de esclerosis múltiple recurrente-remitente.

Tratamiento

■> **Daclizumab phase II trial in relapsing and remitting multiple sclerosis: MRI and clinical results**

Rose JW, Burns JB, Bjorklund J, Klein J, Watt HE, Carlson NG.
Neurology 2007 August 21; 69 (8): 785-789.

Daclizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado específico contra la cadena alfa del receptor de la interleukina 2, que ha demostrado efectos terapéuticos en esclerosis múltiple. En este estudio se seleccionan nueve pacientes en tratamiento con interferón, con brotes y lesiones con captación de contraste en RMN. Se administra daclizumab 1 mg/kg intravenoso dos veces en el primer mes, seguido de otra dosis cada 4 semanas. Durante los 5,5 primeros meses los pacientes continuaron con el interferón, quedando a partir de ese momento en monoterapia con daclizumab. Aquellos pacientes que presentaron lesiones captantes nuevas se reiniciaron con interferón junto con daclizumab a 1,5 mg/kg cada 4 semanas. Se realizan RMN y

valoraciones clínicas cada mes desde tres meses antes de iniciar el tratamiento hasta un máximo de 27,5 meses tras el inicio. Se encontró eficacia en todas las variables medidas: lesiones captantes nuevas y totales, brotes, tiempo invertido en caminar 25 metros y EDSS. El daclizumab demuestra eficacia reduciendo las lesiones con captación de contraste y mejorando la situación clínica en pacientes con esclerosis múltiple con enfermedad activa no controlada con interferón. En este estudio se demuestra esta eficacia sostenida en el tiempo, apoyando la realización de nuevos ensayos con esta sustancia.

► **Treatment of early-onset multiple sclerosis with intramuscular interferon-beta-1a: long-term results**

Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, Gallo P, Marrosu MG, Martinelli V, Milanese C, Moiola L, Milani N, La Mantia L, Patti F, Pozzilli C, Trojano M, Comi G, Zaffaroni M. *Neurological Sciences* 2007 June; 28 (3): 127-132.

El objetivo de este estudio es evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia del interferón beta 1-a Intramuscular (Avonex®) semanalmente en pacientes con inicio de los síntomas en la infancia o la adolescencia. Se incluyeron en el estudio 52 pacientes con inicio de la enfermedad y del tratamiento por debajo de los 16 años, al menos con 6 meses de tratamiento en el momento de la inclusión. Se realizaron evaluaciones clínicas y de laboratorio cada tres meses. Tras un tiempo en tratamiento de 42,9 +/-19,9 meses, se redujo la tasa de brotes y se mantuvo estable la EDSS. Los efectos adversos aparecieron en el 67% de los pacientes (síndrome flu-like 33%, cefalea 29%, mialgias 21%, fiebre 11%, fatiga 6%, náuseas y vómitos 6% y reacción cutánea 4%), la mayoría de las veces de forma transitoria. El interferón Beta 1-a intramuscular demuestra ser efectivo y bien tolerado en estos pacientes con esclerosis múltiple en edad pediátrica.

► **Testosterone treatment in multiple sclerosis: a pilot study**

Sicotte NL, Giesser BS, Tandon V, Klutch R, Steiner B, Drain AE, Shattuck DW, Hull L, Wang HJ, Elashoff RM, Swerdloff RS, Voskuhl RR. *Archives of Neurology* 2007 May; 64 (5): 683-688.

Los hombres son menos susceptibles a padecer enfermedades autoinmunes, incluyendo la esclerosis múltiple. El tratamiento con testosterona disminuye los efectos de la encefalitis alérgica experimental, pero el efecto de los suplementos de testosterona

en hombres con esclerosis múltiple no es conocido. En este trabajo se administra a 10 pacientes varones con esclerosis múltiple un suplemento de testosterona en gel (10 mg de gel conteniendo 100 mg de testosterona) de forma diaria durante 12 meses, precedido de un periodo de observación de 6 meses. Se realizan valoraciones clínicas de discapacidad y cognición, junto con RMN mensuales valorando volumen cerebral total y lesiones captadoras de contraste. Tras un año de tratamiento con testosterona encontramos una mejoría en la valoración cognitiva y un enlentecimiento de la atrofia cerebral. No encontramos un efecto significativo en las lesiones captadoras de gadolinio. Estos hallazgos sugieren que la testosterona tiene un potencial efecto neuroprotector en los hombres con esclerosis múltiple recurrente-remitente.

► **Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study**

Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalbán X, Barkhof F, Radü EW, Bauer L, Dahms S, Lanius V, Pohl C, Sandbrink R; BENEFIT Study Group. *Lancet* 2007 August 4; 370 (9585): 389-397.

Muchos estudios han demostrado que el inicio del tratamiento con interferón beta en pacientes con un primer episodio sugestivo de esclerosis múltiple retrasa la conversión en EM clínicamente definida. El objetivo de este trabajo es determinar si el inicio precoz del tratamiento previene la aparición de la discapacidad en la esclerosis múltiple. En la fase inicial del estudio BENEFIT se randomizaron 468 pacientes con un primer episodio clínico y al menos dos lesiones en RMN, para recibir placebo o interferón beta-1b subcutáneo a días alternos durante dos años, o hasta el diagnóstico de esclerosis múltiple clínicamente definida (CDMS). Tras esta fase, los pacientes entraron en una fase de seguimiento en tratamiento abierto con interferón. Este análisis programado tres años tras la randomización compara los efectos del tratamiento precoz con interferón con aquellos pacientes que recibieron el tratamiento mas tarde, tras la conversión a CDMS o tras dos años en el estudio. Los pacientes que iniciaron el tratamiento de forma precoz tienen un riesgo de conversión a CDMS un 41% menor (p=0,0011) y el riesgo de progresión de la discapacidad se reduce en un 40% (p=0,0022) respecto a los pacientes en los que se retrasó el inicio del tratamiento.

OCTUBRE

- > **International Psychogeriatric Association 13th Congress**
 Ciudad: Osaka (Japón).
 Fecha: 14-18 octubre 2007.
 Más información: www.ipa-online.org
- > **54th Annual Scientific Meeting of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (AANEM)**
 Ciudad: Phoenix, Arizona (USA).
 Fecha: 17-20 octubre 2007.
 Más información: www.aanem.org/meetings/2007/2007.cfm
- > **American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (AANEM) Annual Meeting**
 Ciudad: Phoenix, Arizona (USA).
 Fecha: 17-20 octubre 2007.
 Más información: www.aanem.org
- > **XXX Reunión anual de la Sociedad Andaluza de Neurología**
 Ciudad: Roquetas de Mar, Almería (España).
 Fecha: 18-20 octubre 2007.
 Más información: www.neurologia.com/img/eventos/100_XXX_Reunion_Anual_SAN_Programa.pdf
- > **1st Asian and Oceanian Parkinson's Disease and Movement Disorders Congress (AOPMC)**
 Ciudad: Singapur (Singapur).
 Fecha: 20-22 octubre 2007.
 Más información: www.aopmc.com.sg
- > **5th International Course on the Hand**
 Ciudad: Bodrum (Turquía).
 Fecha: 21-25 octubre 2007.
 Más información: www.rheumatology.org.uk/education/event/ich
- > **VIII Curso de Neurocirugía para personal de enfermería**
 Ciudad: Barcelona (España).
 Fecha: 25-26 octubre 2007.
 Más información: www.suportserveis.es/pdf/comunicacions07.pdf
- > **VII Congreso de la Sociedad Española de Médicos de Residencias (SEMER)**
 Ciudad: Bilbao (España).
 Fecha: 26-27 octubre 2007.
 Más información: www.sen.es/pdf/2007/semer_2007.pdf

NOVIEMBRE

- > **21 Congreso Peruano de Neurología**
 Ciudad: Cuzco (Perú).
 Fecha: 1-4 noviembre 2007.
 Más información: www.spneurologia.org.pe/congreso
- > **Dopamine Transporter Imaging in Neurological Practice**
 Ciudad: University of Marburg (Alemania).
 Fecha: 2 noviembre 2007.
 Más información: www.movementdisorders.org
- > **Annual PSP Research Symposium. American Academy of Neurology Dystonia/Spasticity Workshop (in conjunction with the Fall Conference).**
 Ciudad: Las Vegas (USA).
 Fecha: 2 noviembre 2007.
 Más información: www.aan.com
- > **American Academy of Neurology Fall Conference**
 Ciudad: Las Vegas (USA).
 Fecha: 2-4 noviembre 2007.
 Más información: www.aan.com/fall07
- > **37th annual meeting of the Society for Neuroscience**
 Ciudad: San Diego, CA (USA).
 Fecha: 3-7 noviembre 2007.
 Más información: www.sfn.org/am2007
- > **Annual PSP Research Symposium**
 Ciudad: San Diego, CA (USA).
 Fecha: 8 noviembre 2007.
 Más información: www.curepsp.org
- > **Mayo Clinic 2007 Parkinson's Disease & Other Movement Disorders for the Practitioner**
 Ciudad: Hawaii (USA).
 Fecha: 8-10 noviembre 2007.
 Más información: www.mayo.edu/cme
- > **5th International Congress on Vascular Dementia**
 Ciudad: Budapest (Hungría).
 Fecha: 8-11 noviembre 2007.
 Más información: www.kenes.com/vascular
- > **Society for Neuro-Oncology 12th Annual Scientific Meeting**
 Ciudad: Dallas, Texas (USA).
 Fecha: 15-18 noviembre 2007.
 Más información: www.soc-neuro-onc.org/spps/ahpg.cfm?spgid=6

Con la colaboración de:



biogen idec