

REVISTA ESPAÑOLA DE  
**ESCLEROSIS  
MÚLTIPLE**

**¿Está aumentando la incidencia de esclerosis múltiple a nivel mundial?**

F. J. Hernández Ramos<sup>1</sup>, J. M. Romero Requena<sup>2</sup>, G. Izquierdo Ayuso<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Neurólogo. Area de Salud Llerena-Zafra (Badajoz). <sup>2</sup>Medicina Interna. Area de Salud de Badajoz (Badajoz).

<sup>3</sup>Director de la Unidad de Gestión Clínica de Neurociencias. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

**Dietary exposures and multiple sclerosis: a review**

K. Lauer

*Epidemiologist.*

*Griesheim (Germany).*

**Pediatric multiple sclerosis: how and when to treat**

Angelo Ghezzi

*Centro Studi Sclerosi Multipla, Gallarate.*

*Ospedale di Gallarate (Italy).*

**Novedades bibliográficas**

Ana M<sup>a</sup> Alonso Torres

*Unidad de Neuroinmunología. Instituto de Neurociencias Clínicas.*

*Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.*



# 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:

Secretaria de redacción: Celia Oreja Guevara

A. Alonso Torres  
R. Bustamante Toledo  
V. Fernández Sánchez  
M. Guerrero Fernández  
A. León Martín

L. Leyva Fernández  
G. Luque Fernández  
J. A. Tamayo Toledo  
F. Romero Crespo  
A. L. Muñoz Becerra

## Comité asesor:

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

## Comité científico:

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



C/ Concha Espina, 8 - 1<sup>o</sup> 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

© 2011

REVISTA ESPAÑOLA DE  
**ESCLEROSIS  
MÚLTIPLE**

Volumen III - Nº 19 - Septiembre de 2011

## ¿Está aumentando la incidencia de esclerosis múltiple a nivel mundial?

F. J. Hernández Ramos<sup>1</sup>, J. M. Romero Requena<sup>2</sup>, G. Izquierdo Ayuso<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Neurólogo. Area de Salud Llerena-Zafra (Badajoz).

<sup>2</sup>Medicina Interna. Area de Salud de Badajoz (Badajoz).

<sup>3</sup>Director de la Unidad de Gestión Clínica de Neurociencias.

Hospital Universitario Virgen Macarena  
Sevilla.

5

## Dietary exposures and multiple sclerosis: a review

K. Lauer

*Epidemiologist.*

*Griesheim (Germany).*

13

## Pediatric multiple sclerosis: how and when to treat

Angelo Ghezzi

*Centro Studi Sclerosi Multipla, Gallarate*

*Ospedale di Gallarate (Italy).*

22

## Novedades bibliográficas

Ana M<sup>a</sup> Alonso Torres

*Unidad de Neuroinmunología. Instituto de Neurociencias Clínicas.*

*Hospital Regional Universitario Carlos Haya.*

*Málaga.*

32

## Agenda de congresos

37

# ¿Está aumentando la incidencia de esclerosis múltiple a nivel mundial?

F. J. HERNÁNDEZ RAMOS<sup>1</sup>, J. M. ROMERO REQUENA<sup>2</sup>, G. IZQUIERDO AYUSO<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Neurólogo. Area de Salud Llerena-Zafra (Badajoz). <sup>2</sup>Medicina Interna. Area de Salud de Badajoz (Badajoz).

<sup>3</sup>Director de la Unidad de Gestión Clínica de Neurociencias. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

**RESUMEN.** Introducción: se debate actualmente si está aumentando la frecuencia de esclerosis múltiple. Objetivo: determinar si estamos asistiendo a un aumento de la incidencia a nivel mundial. Pacientes y métodos: se realiza un análisis exhaustivo de la literatura utilizando PubMed, valorando aquellos artículos que están en inglés. Resultados: asistimos a un aumento de la incidencia de la enfermedad, principalmente en mujeres y en la forma remitente-recurrente con disminución de la latencia diagnóstica. Conclusiones: no queda claro si asistimos a un incremento real de la enfermedad o está en relación con la mejora de los servicios sanitarios. El análisis de las epidemias, la diferencia de frecuencia en islas cercanas y el aumento de estudios en Latinoamérica nos pueden dar la clave de la enfermedad y explicar las variaciones temporales y espaciales en la frecuencia.

**Palabras clave:** esclerosis múltiple, factores socioeconómicos, frecuencia, incidencia, incremento, prevalencia.

**ABSTRACT.** Introduction: it's debated nowadays if it's increasing the frequency of multiple sclerosis. Objective: to determine if we are present at an increase of the incidence worldwide. Patients and methods: an exhaustive analysis of the literature is done, using PubMed, examining those articles in English language. Results: we are present at an incidence in women in the relapsing form with decrease of the diagnosis latency. Conclusions: it doesn't remain clear if we are present at a real increase of the incidence or is in relation with the improvement of the Health Services. The analysis of epidemics, the different frequency in nearby island and the increase of studies in Latinamerica can give us the key of the disease and explain the differences in the temporal and special variations in the frequency of the disease.

**Key words:** multiple sclerosis, socioeconomics factors, frequency, incidence, increasing, prevalence.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurodegenerativa, inflamatoria y desmielinizante, de probable origen autoinmune, de base poligénica, en la que interactúan también factores epigenéticos y ambientales, de forma compleja y junto a migraciones ancestrales y otras más recientes determinan la frecuencia de la enfermedad. La frecuencia tiene relación con la latitud, y en 1975, Kurtzke definió tres zonas de riesgo: alto, medio y bajo en relación con la frecuencia de la enfermedad<sup>1</sup>. Es más frecuente en Norte América y el Norte de Europa, así como en Australia y Nueva Zelanda (Figura 1).

Es una de las causas más prevalentes de discapacidad en gente joven y no hay tratamiento curativo de la enfermedad, generando una importante merma en la calidad de vida, tanto en los pacientes como en los cuidadores, siendo su coste económico un factor a tener en consideración. Dado que no se conoce la etiología, son fundamentales los estudios epidemiológicos, tanto en su vertiente analítica como descriptiva, ya que nos pueden dar luz acerca de la etiología de la enfermedad.

## Objetivo

Se han detectado variaciones en la incidencia y prevalencia de la esclerosis múltiple, tanto a nivel tem-

poral como espacial, que han determinado que las explicaciones simplistas previas sobre la distribución de la enfermedad se reconsideren, ya que explican parcialmente dichas variaciones.

El objetivo de este trabajo es analizar si estamos asistiendo a un aumento de la frecuencia de la enfermedad, en concreto de la incidencia. Son más frecuentes en la literatura los estudios de prevalencia, pero la incidencia refleja mejor el riesgo de la enfermedad, ya que no depende de la supervivencia, ni del no encontrar casos previos al período de estudio y ser indicador de cambios en la frecuencia de la enfermedad antes que la prevalencia, ya que los detecta de forma más precoz y directa.

## Pacientes y métodos

Se realiza una búsqueda en PubMed, utilizando los términos: "incidence", "prevalence", "multiple sclerosis" e "increasing", obteniéndose un total de 64 artículos. No se tienen en cuenta aquellos artículos que no están en inglés y los que no se basan en estudios poblacionales, tras analizar los resúmenes. La mayoría de los artículos se basan en estudios europeos, norteamericanos, Australia y Nueva Zelanda, existiendo también en el continente asiático referentes a Irán, Iraq y Japón. No hay ningún artículo referente



**Figura 1** Distribución mundial de la prevalencia de la esclerosis múltiple (2010).

al continente africano y llama la atención la escasez de latinoamericanos. Se han tenido en cuenta aquellos artículos que hablan de variaciones estacionales, sexo, estilos de vida y factores ambientales. Al final obtenemos un total de 50 artículos, desde 1980 hasta la actualidad.

## Resultados

Hay diferentes estudios en los que podemos analizar si estamos asistiendo a un aumento de la incidencia. Primero hablaremos de las epidemias de la enfermedad y posteriormente de los estudios existentes en la literatura, continente a continente (Tabla I).

Las epidemias se definen como aquellos aumentos en la frecuencia de la enfermedad, que están limitados en el tiempo, pero no en el espacio, y se han detectado varias durante la segunda mitad del siglo pasado. La más estudiada ha sido la ocurrida en las Islas Feroe<sup>2</sup>, que ha puesto de manifiesto la aparición de la enfermedad donde antes no existía, hasta la invasión por parte de las tropas británicas. Se desconoce el significado de dicha epidemia, pero se ha relacionado con la introducción de un agente infeccioso por parte de las tropas británicas. El gobierno danés no ha permitido seguir haciendo investigaciones, que nos pueden dar la clave de la enfermedad. Se han detectado también epidemias en las islas Shetland-Orkadas e Islandia, así como en Key West (Florida) y El Paso (Texas), no estando bien documentadas estas

dos últimas, por lo que su aparición no pasa de ser anecdótica.

En Sasari, Cerdeña<sup>3</sup>, demuestran un aumento de la incidencia de 2 casos por 100.000 habitantes en el bienio 1965-67 a 5 casos de 1977 hasta 1985. Estima que el aumento apreciado en la incidencia se debe a una mejor capacidad diagnóstica con disminución de la latencia ídem. En esta misma zona, Pugliatti<sup>4</sup> analiza que se pasa del período 1965-69 de 1,1 casos incidentes a 5,8 en el 1995-99, considerando que el aumento se debe a un factor de riesgo exógeno que actúa sobre una población genéticamente estable. También en Cerdeña<sup>5</sup> obtiene una incidencia de 6,4 casos en el quinquenio 1990-95, la más alta de Europa por aquel entonces y de las más altas a nivel mundial, concluyendo que factores genéticos y ambientales son las que determinan estos resultados.

En la cercana Sicilia<sup>6</sup> obtiene una incidencia media anual durante el período 1990-94 de 3,9 casos a 5,5 en el 1995-99, concluyendo que la incidencia aumenta durante esa década, y no hace referencias a la causa del posible aumento. En esta misma isla, Nicoletti<sup>7</sup> obtiene una incidencia de 1,1 casos en el quinquenio 1975-79 a 7,0 casos en 2000-04, concluyéndose que se obtiene un aumento progresivo de la incidencia en los últimos 30 años, sin referencia a la posible causa de este aumento. Destacar también el trabajo de Grimaldi<sup>8</sup>, realizado en Caltanissetta, en el que obtienen incidencias de 2,3 a 9,2 casos de 1970 al 2000, confirmando que la isla de Sicilia, al igual

**Tabla 1** Incidencia de la esclerosis múltiple a nivel mundial

Autor	Lugar	Incidencia (casos por 100.000 habitantes)	Referencia
Rosati <i>et al.</i>	Sasari (Cerdeña)	5	3
Granieri <i>et al.</i>	Cerdeña	6,4	5
Nicoletti <i>et al.</i>	Sicilia	7,0	7
Grimaldi <i>et al.</i>	Sicilia	9,2	8
Ranzato <i>et al.</i>	Padova	4,2	10
Dovouverine <i>et al.</i>	Lorraine	5,5	13
Sarasoja <i>et al.</i>	Finlandia	9,2	14
Risberg <i>et al.</i>	Noruega	7,3	15
Krökki <i>et al.</i>	Ostrobothnia	6,3	16
Pugliatti <i>et al.</i>	Europa	4,3	17
Mayr <i>et al.</i>	Minnesota	7,5	20
Warren <i>et al.</i>	Alberta	23,1	21
Houzen <i>et al.</i>	Japón	0,68	26
Elhami <i>et al.</i>	Irán	5,68	28
Marrie <i>et al.</i>	Manitoba	11,2	22
Hernández Ramos	Lanzarote	4,2	34

que la de Cerdeña son zonas de muy alto riesgo de la enfermedad. Ragonesse<sup>9</sup>, también en Sicilia, confirma que la incidencia y la prevalencia se mantienen estables a lo largo de los años y que confirman a Sicilia como una zona de alto riesgo de EM, considerando que a lo largo del período de estudio se ha acortado la latencia diagnóstica.

En Padova, Italia<sup>10</sup>, analizando el aumento de la frecuencia de la enfermedad, se pasa de 2,2 casos en el período 1980-89 a 4,2 en 1995-99. Llega a la conclusión de que estos resultados obtenidos en esta provincia de la Italia continental no se deben a un incremento real en la frecuencia de la enfermedad, sino al acúmulo de casos incidentes. En Ferrara<sup>11</sup>, en la Italia continental, se obtienen incidencias que varían de 2,3 casos en el período 1965-89, a 4,09 en el 1995-99 y 3,84 en el 2000-03. La mayor supervivencia, acúmulo de casos incidentes, menor latencia diagnóstica y mejores pruebas diagnósticas para la enfermedad son la causa de este aumento, aunque en el futuro -concluyen- se deben considerar factores ambientales y genéticos. En el estudio epidemiológico de Granieri<sup>12</sup>, realizado en la República de S. Marino obtiene una incidencia media de 7,9 casos de 1990 a 2005, siendo mayor en el sexo femenino, llegando a las mismas conclusiones que en Ferrara, es decir, que el aumento de la supervivencia, acúmulo de casos incidentes, menor latencia diagnóstica y mejores pruebas complementarias para el diagnóstico, son las causas de este incremento, aunque sugieren que debe ser considerado un incremento real en la incidencia.

En Lorraine, Francia<sup>13</sup>, se obtiene un incremento de la incidencia media anual de 1990 a 2002 -es de 5,5 casos por 100.000 habitantes-, concluyendo que es de las más altas obtenidas en Francia, y que afecta sobre todo a mujeres. Concluye que esta frecuencia no se debe a un mejor diagnóstico de los casos leves, aunque no hace referencia expresa a la causa del aumento.

Poser encuentra en la Baja Sajonia, Alemania, que la incidencia varía de 2,6 en 1964 a 4,6 en 1985, concluyendo que la nueva Ley de Protección de Datos y la reducción de la latencia diagnóstica pueden explicar dicho incremento, aunque sospecha la existencia de un factor exógeno que tiene que identificarse.

En Escandinavia hay varios estudios epidemiológicos al respecto. Sundström *et al.*, en 2003, pusieron de manifiesto en el condado de Västerbotten un incremento anual del 2,6% en la incidencia de 1990 a 1997, que se atribuye a un aumento de la supervivencia de la enfermedad. Dahl, en 2004, obtiene una incidencia ajustada a la edad de 3,9 a 5,6 por 100.000 habitantes de 1974 a 1999, siendo de hasta 6,3 en mujeres y alcanzando un pico de incidencia de 10,2 en el período 1984-88. No dan explicación de este aumento. El estudio de Sarasoja<sup>14</sup>, en Finlandia Central, pasa de 3,8 casos de 1979-93 a 9,2 de 1994-98, siendo considerada una zona de muy alto riesgo. Este aumento lo relaciona con el uso de la resonancia magnética. El estudio en el condado de Hoderland, llevado a cabo por Graiten *et al.*, y publicado en 2006, obtiene unos resultados que permiten pasar de ser zona de bajo a alto riesgo en los últimos 50 años objeto de estudio. Refiere que harían falta estudios longitudinales para apreciar si hay factores ambientales y metodológicos que expliquen este posible incremento real. Risberg<sup>15</sup>, en su estudio en el condado de Oppland, al este de Noruega, obtiene una incidencia ajustada a la edad de 6,6 casos por 100.000 habitantes en 1989-93, a 7,6 de 1994-98, concluyendo que el aumento también observado en la prevalencia, al igual que el de la incidencia, dependen del estatus socioeconómico, clima y otras variables geográficas que determinan que se sospechen factores ambientales como causa de este aumento. Krökki<sup>16</sup>, en su estudio realizado en Ostrobothnia, obtiene una incidencia media de 6,3 casos por 100.000 habitantes, que se ha incrementado a expensas del sexo femenino, y llegan a la conclusión de que los resultados obtenidos pueden tener relación con factores ambientales como los bajos niveles de vitamina D, radiación UV y latitud.

Maura Pugliatti publica en 2006<sup>17</sup> un estudio epidemiológico sobre la enfermedad en Europa durante las tres últimas décadas. La incidencia media que obtiene es de 4,3 casos por 100.000 habitantes, siendo

difícil extrapolar los datos, dada la heterogeneidad que presentan los estudios analizados, obteniéndose las más altas en Escocia, Noruega y Cerdeña. Los resultados tienden a ser más elevados en aquellos países donde el grado de investigación es mayor, en los que se repiten los estudios mejorando la metodología y en aquellos países que tienen registros nacionales. El gradiente de latitud tiende a disminuir.

En la reunión de la ECTRIMS, celebrada en Madrid en 2006, el Dr. De Cuesta concluye que hay varios estudios que demuestran que la incidencia de la enfermedad está aumentando en mujeres, en dos grupos de edad, para la forma remitente-recurrente, apreciándose dicho aumento en los años 70, manteniéndose estable en los 80 y produciéndose de nuevo un aumento en los 90. Afirma que el mayor acceso al neurólogo, la introducción de la resonancia y el tratamiento inmunomodulador son los reponsables de este aumento.

Koutsouraki<sup>18</sup> revisa los estudios epidemiológicos en la última década (2000-09), determinando que hay un aumento de la incidencia durante este tiempo. Concluye que la latitud no tiene un papel clave, que la enfermedad tiene un importante impacto en la calidad de vida, que afecta más frecuentemente a mujeres, sobre todo en la época productiva de la vida, y que el embarazo, posparto y vacunas pueden indicar el inicio y el curso de la enfermedad.

En el continente americano hay varios estudios que analizar. Noonan<sup>19</sup>, en Estados Unidos, encuentra que hay una prevalencia media de 85 casos por 100.000 habitantes, y aprecia un incremento del 50% en mujeres de 1991-94, cuando la compara con la de 1982-86, concluyendo que estos datos son consistentes con las observaciones actuales de mayor prevalencia e incidencia. Mayr<sup>20</sup>, en su estudio en el condado de Olmest (Minnesota), realizado entre 1985-2000, obtiene una densidad de incidencia de 7,5 /100.000 personas-año, concluyendo que se mantiene estable la frecuencia de la enfermedad en los últimos 20 años. Warren<sup>21</sup>, en su estudio realizado en Alberta, obtiene que la incidencia varía de 20,9 casos en 1990 hasta 23,9 en 2004. Esta incidencia es la más alta registrada en el mundo, a la que parecen contribuir principalmente el diagnóstico a edad más joven y la mayor supervivencia. En Manittoba, Canadá, Marrie<sup>22</sup> obtiene una incidencia media anual ajustada por sexo de 11,4 casos por 100.000 habitantes desde 1998 hasta 2004, habiéndose mantenido estable, por lo que poco contribuye a la prevalencia de 226,1 casos, que se considera de las más altas del mundo, siendo la supervivencia el principal responsable de esta prevalencia.

Ebers determina que en Canadá se pasa de una relación hombre:mujer de 1,5:1 a 4:1 y encontrando

que este aumento no es debido a un diagnóstico más precoz y no se aprecia en hombres. Concluye que no cree que esté en relación con los anticonceptivos y sí con el tabaco y otros factores socioambientales.

El trabajo de McLeod, en Australia<sup>23</sup>, llega a la conclusión de que el aumento de la prevalencia con la latitud sur no tiene relación con la susceptibilidad genética, sino más bien con un factor ambiental. El estudio de Hammon<sup>24</sup>, realizado en las ciudades de Perth, Newcastle y Hobart, donde 20 años antes se había realizado un estudio, concluye que la prevalencia ha aumentado, y la incidencia de período también en Hobart y Newcastle, permaneciendo estable en Perth. El mejor reclutamiento de casos, diagnóstico de casos más leves, aumento de la supervivencia y el mayor riesgo de desarrollar la enfermedad en la inmigración que en la población indígena parecen ser los responsables. Hay factores ambientales que pueden modificar la expresión de la enfermedad.

El trabajo de Al Araj<sup>25</sup> concluye que en Iraq no es rara la EM, donde los datos apuntan a que son similares a los obtenidos en Europa, existiendo alguna evidencia de un gradiente de latitud y un muy discreto aumento de la incidencia, principalmente en mujeres. En Japón, Houzen<sup>26</sup>, en la provincia de Tokachi, se obtiene una incidencia media anual que pasa de 0,15 casos (1975-89) a 0,68 casos por 100.000 habitantes (1990-2004). El trabajo de Mazghi<sup>27</sup>, desarrollado en Isfahan, Irán, documenta un incremento de la incidencia en mujeres en las últimas décadas, que lo atribuye a la interacción de factores ambientales, como insuficiencia de vitamina D, aumento de diagnósticos y cambios en el estilo de vida, más que a factores genéticos.

Elhami *et al.*<sup>28</sup>, en un estudio realizado en Teherán, Irán, analizan la incidencia en los últimos 20 años y la prevalencia de punto, con diagnósticos de EM definitivos facilitados por la Sociedad Iraní de EM. Obtienen un incremento de la incidencia de 0,68 por 100.000 habitantes en 1989 a 5,68 en los años 2005-06, siendo la prevalencia de 50,57 por 100.000 habitantes, que le convierte en una zona de medio-alto riesgo de EM.

Son escasos los estudios que existen en África, y en Latinoamérica han aumentado desde la reunión de la LACTRIMS en 1999, manteniéndola dentro de la zona de riesgo bajo.

Taylor<sup>29</sup> publica que parece haber un gradiente de latitud en relación con el primer evento de naturaleza desmielinizante en la isla de Tasmania. Orton<sup>30</sup> refiere que la relación hombre:mujer en inmigrantes a Canadá está aumentando, pero depende de la región de origen y edad de migración, lo que sugiere que factores ambientales son importantes y posiblemente específicos de sexo.

Alonso<sup>31</sup> realiza una revisión sistemática de los estudios de incidencia publicados entre 1966 y 2007, llegando a la conclusión de que el gradiente de latitud tan importante en los primeros estudios de incidencia se mantiene, pero disminuye, y en las cinco últimas décadas hemos asistido a un incremento de la enfermedad en el sexo femenino.

Benito-León y Bermejo<sup>32</sup> analizan en su artículo si está cambiando la epidemiología de la EM, resaltando que los estudios epidemiológicos son fundamentales para intentar hallar la etiología de la enfermedad. Se afirma que hay consenso con respecto al aumento de la incidencia y la prevalencia en todo el mundo, siendo el aumento de la incidencia secundario a un mejor diagnóstico, sobre todo desde la introducción de la resonancia y el de la prevalencia a una mayor supervivencia, y este aumento de la incidencia es, sobre todo, a nivel del mundo desarrollado, aunque en países menos desarrollados parece que también. Refieren que la enfermedad avanza de norte a sur en el mundo desarrollado y que el “acervo” vikingo y sus migraciones pueden influir en esto. Hacen referencia a la luz solar, niveles de vitamina D que no justificaría este aumento. La falta de higiene, como factor protector, la exposición al virus de Epstein-Barr, especies de *Cándida*, que actuando en una persona genéticamente susceptible y a una edad determinada pueden inducir la enfermedad. Concluyen que ninguna teoría es convincente, pero que la precisión de los estudios epidemiológicos en la dilucidación de prevalencia e incidencia y sus perfiles temporales y espaciales, junto a análisis de las epidemias, nos pueden ayudar a desentrañar la causa de la enfermedad.

Merece destacar el artículo de Koch-Henriksen<sup>33</sup>, en el que se comenta que la distribución desigual de la enfermedad a nivel mundial se debe a interacciones complejas entre la genética y el ambiente. La incidencia se puede afectar por la inseguridad en el diagnóstico; y la prevalencia, por la supervivencia que pueden influir en las variaciones geográficas y temporales. Los estudios que analizan sirven de base para afirmar que hay un aumento en la prevalencia e incidencia a nivel mundial, desafiando al gradiente de incidencia en Europa y Norteamérica y manteniéndolo en Australia y Nueva Zelanda. Afirman que hay un aumento de la incidencia en mujeres y que los estudios epidemiológicos se deben dirigir a los cambios en los estilos de vida. Llegan a la conclusión de que nuevas interacciones entre el ambiente y genética y de los genes entre sí complican la epidemiología de la enfermedad. Las conclusiones como corolario a las que llegan son:

- Aumento de la prevalencia en las últimas dé-

cadadas, principalmente por un aumento de la supervivencia.

- Aumento en la incidencia en mujeres, que determina que la relación de sexo lo haga.

- Desaparición del gradiente de latitud en Europa y Norteamérica.

- El aumento en la relación de sexo indica probablemente un efecto ambiental que actúa más en la población que a nivel individual.

- Los estudios epidemiológicos se deben focalizar en analizar los estilos de vida de la mujer occidental: uso de tabaco, obesidad, incorporación al mercado laboral, control de natalidad, etc.

- La epistasis y la epigenética probablemente influyen en las relaciones ambiente-genética.

No hago referencia a los estudios epidemiológicos españoles, ya que el tema es a nivel mundial, pero nos gustaría comentar varios aspectos. En primer lugar, la Tesis Doctoral defendida en 2007 titulada “Epidemiología de la esclerosis múltiple en la isla de Lanzarote y sus variaciones en los últimos años”, y en ella se llega a varias conclusiones:

- La prevalencia acumulada a fecha 31 de diciembre de 2004 es de 47,1, que se ha ido aumentando progresivamente desde 1980.

- La incidencia media en el periodo 2000-04 ha sido de 4,2, incrementándose desde 1980-84, que era de 1.

- Estos incrementos están en relación con un mejor diagnóstico relacionado con mejor cobertura sanitaria, no pudiéndose excluir un aumento real de la misma potenciada porque más de la mitad de la población tiene edades comprendidas entre los 20 y los 49 años.

- En nuestra serie hay menos predominio femenino, menos formas progresivas y un mayor número de SNA.

- Este porcentaje de SNA y de formas poco evolucionadas le hace un marco privilegiado para el estudio de marcadores clínicos, paraclínicos y, en especial, de marcadores genéticos, que junto a los fenómenos migratorios recientes nos pueden ayudar a entender las relaciones entre factores ambientales y genéticos de la enfermedad<sup>34</sup>.

Mención especial merece el artículo de De Sá<sup>35</sup>, sobre la epidemiología en España y Portugal de la esclerosis múltiple.

Puede aportar datos de mucho interés el estudio poblacional prospectivo puesto en marcha en Cataluña<sup>36</sup> (EPIDEMCAT).

De destacar el artículo publicado por Julián Benito en *Neuroepidemiology*<sup>37</sup> en el que se hace referencia al artículo de Elhami y el incremento observado en la incidencia y prevalencia de punto en Teherán, Irán, que pasa a ser zona de riesgo medio-alto.

## □ Conclusiones

En lo que respecta a la esclerosis múltiple, existen publicados más estudios de prevalencia que de incidencia, aunque en las últimas décadas ha aumentado el número de estas últimas.

Cuando hablamos del aumento de la frecuencia de una enfermedad se plantea un debate de si realmente es así o simplemente se debe a una mejora en la capacidad diagnóstica que depende del mejor acceso a los servicios médicos de la población, mejores pruebas para detectar la enfermedad y mayor educación sanitaria de la población, que suele tener relación con la mejoría del status socioeconómico de ésta. Los escépticos a este debate prefieren la posición de que los aumentos en la frecuencia de la enfermedad son “ciclos de entusiasmo local debidos al interés de los investigadores”.

La esclerosis múltiple no es una excepción a este debate. La mejoría en el acceso a los servicios sanitarios, principalmente desde que está la resonancia magnética, ha producido un aumento en los diagnósticos de la enfermedad y también de los falsos positivos, de igual forma que la mayor educación sanitaria determina, sobre todo ante buen estatus socioeconómico de la población, que se acceda al Servicio de Salud y se facilite el diagnóstico de casos. Sin embargo, se está apreciando un aumento real en la incidencia de enfermedades autoinmunes, por lo que podemos estar asistiendo a un aumento real en la incidencia de la EM.

Las conclusiones a las que se llegan tras la revisión de la literatura son las siguientes:

- Las epidemias de la enfermedad, principalmente en las Feroe, nos pueden dar la clave de la enfermedad, ya que suponen la aparición de ésta en una zona en la que no se conocía.

- Asistimos a un aumento de la incidencia a nivel mundial, tanto en los países desarrollados como en los del tercer mundo.

- Las incidencias más altas se obtienen en Canadá, Noruega, Escocia, Cerdeña y Sicilia.

- En este aumento influye un diagnóstico más temprano, es decir, una reducción de la latencia diagnóstica y que se diagnostiquen formas más leves.

- Influyen en el aumento de la incidencia la educación sanitaria de la población en estudio y el mejor acceso a los servicios sanitarios.

- La incidencia ha aumentado en las últimas décadas, sobre todo en mujeres y en la forma remitente-recurrente.

- Este aumento es probable que esté en relación con los estilos de vida de las mujeres occidentales.

- Disminuye la importancia del gradiente de latitud en el hemisferio norte y se mantiene el gradiente en Australia y Nueva Zelanda.

- La alta incidencia de la enfermedad en Cerdeña y Sicilia contrasta con la baja en Malta, por lo que la hipótesis de los 80 se puede mantener, “la clave del diagnóstico puede estar en el Mediterráneo”.

- De algunos estudios se desprende la importancia de factores ambientales, como la vitamina D natural o la infección por el virus de Epstein-Barr.

- Factores ambientales, epigenéticos y genéticos entre sí interactúan de forma compleja con las migraciones para dibujar las figuras complejas de distribución de la enfermedad.

- Parece simplista la interacción genética-ambiente.

- El aumento del diagnóstico en afroamericanos y mestizos puede ir en esta dirección.

- Estudios de incidencia en Latinoamérica, donde la mezcla genética es compleja, pueden aportarnos bastante información.

- El último estudio publicado sobre el aumento de incidencia en Teherán le convierte en una zona de riesgo medio-alto de EM.

- Sería importante, de igual forma, estudios de incidencia en África, donde son prácticamente inexistentes.

- Estudios epidemiológicos dirigidos a analizar los estilos de vida de las mujeres occidentales nos pueden dar datos valiosos sobre el aumento de la incidencia en el sexo femenino.

- Aunque parece que estamos ante un aumento real de la enfermedad, no es descartable que se pueda deber a “entusiasmo local de los investigadores”, que unido al mejor conocimiento de la enfermedad por parte de la población y la mejora de los servicios sanitarios nos expliquen estos aumentos de incidencia.

- La heterogeneidad en los estudios dificulta las comparaciones. La mejora y homogeneidad en el diseño de los estudios epidemiológicos nos pueden ayudar a explicar mejor las variaciones en la frecuencia y a encontrar la causa de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1.- Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scan* 1975;51:110-36.

2.- Kurtzke JF, Heltberg A. Multiple sclerosis in the Feroe Islands: an epitome. *J Clin Epidemiol* 2001;54: 1-22.

- 3.- Rossati G, Aiello I, Mannu L, et al. Incidence of MS in the town of Sassari, Sardinia, 1965-1985: evidence of increasing occurrence of the disease. *Neurology* 1988; 38(3):384-8.
- 4.- Pugliatti M, Riise T, Sotgiu MA, et al. Increasing incidence of multiple sclerosis in the province of Sassari, northern Sardinia. *Neuroepidemiology* 2005; 25(3):129-34.
- 5.- Granieri E, Casetta I, Govoni V, et al. The increasing incidence and prevalence of MS in a Sardinian province. *Neurology* 2000;55(6):842-8.
- 6.- Nicoletti A, Patti F, Lo Fermo S, et al. Possible increasing risk of multiple sclerosis in Catania, Italy. *Neurology* 2005;65(8):1259-63.
- 7.- Nicoletti A, Patti F, Lo Fermo S, et al. Increasing frequency of multiple sclerosis in Catania, Sicily: a 30 years-survey. *Mult Scler* 2011;17(3): 273-80.
- 8.- Grimaldi LM, Palmeri B, Salemi G, et al. High prevalence and fast rising incidence of multiple sclerosis in Caltanissetta, Sicily, southern Italy. *Neuroepidemiology* 2007;28(1):28-32.
- 9.- Ragonese P, Salemi G, D'Amalio M, Gammino M, Aridon P, Savattieri P. Multiple sclerosis in southern Europa: Moreale City, Italy. A twenty-years follow-up incidence and prevalence study. *Neuroepidemiology* 2004;23(6):306-9.
- 10.- Ranzato F, Perini P, Tzintzeva E, et al. Increasing frequency of multiple sclerosis in Padova, Italy: a 30-years epidemiological survey. *Mult Scler* 2003;9(4):387-92.
- 11.- Granieri E, Economou NT, De Gennaro R, et al. Multiple sclerosis in the province of Ferrara: evidence for a increasing trend. *J Neurol* 2007;254(12):1642-8.
- 12.- Granieri E, Monaldini C, De Gennaro R, et al. Multiple sclerosis in the republic of San Marino: a prevalence and incidence study. *Mult Scler* 2008;14(3): 325-9.
- 13.- Debouverine M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Roederer T, Guillemin F. Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Lorraine, Eastern France. *Mult Scler* 2007;13(8):962-7.
- 14.- Sarasoja T, Wikström J, Paltamaa M, Hakama M, Sumalathi LM. Occurrence of Multiple sclerosis in Central Finland: a regional and temporal comparison during 30 years. *Acta Neurol Scand* 2004;110(5):331-6.
- 15.- Risberg G, Aarseth JH, Nyland H, Lauer K, Myhr KM, Midgard R. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Oppland County a cross-sectional-population based study in a landlocked county of Eastern Norway. *Acta Neurol Scand* 2011;124(4):223-94.
- 16.- Krökki O, Bloigu R, Raunanen M, Remes A. Increasing incidence of multiple sclerosis in women in Northern Finland. *Mult Scler* 2011;17(2):133-8.
- 17.- Pugliatti M, Rosati G, Carton H, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2006 Jul;13(7):700-22.
- 18.- Koutsouraki E, Costa V, Baloyannis S. epidemiology of multiple sclerosis in Europa: a review. *Int Rev Psychiatry* 2010;22(1):2-13.
- 19.- Noonan CV, Kathman SJ, White MC. Prevalence estimates for MS in the United States and evidence of a increasing trend in women. *Neurology* 2002;58(1):136-8.
- 20.- Mayr. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Olmest county, Minnesota, 1985-2000. *Neurology* 2003;61(10):1373-7.
- 21.- Warren SA, Svenson LW, Warren KG. Contribution of incidence to increasing prevalence of multiple sclerosis in Alberta, Canada. *Mult Scler* 2008;14(7):872-9.
- 22.- Marrie RA, Yu N, Blandchar J, Leung S, Elliot L. The rising prevalence and changing age distribution of multiple sclerosis in Manitoba. *Neurology* 2010; 74(6):465-71.
- 23.- McLeod JG, Hammond SR, Hallpike JF. Epidemiology of multiple sclerosis in Australia. With NSM and SA survey. *Med J Aust* 1994;60(3):117-22.
- 24.- Hammond SR, McLeod JG, Millingen KS, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in three Australian cities: Perth, Newcastle and Hobart. *Brain* 1988;111:1-25.
- 25.- Al-Araji A, Mohamed AI. Multiple sclerosis in Iraq: does it the same features encountered in Western countries? *J Neurol Sci* 2005;234(1-2):67-71.
- 26.- Houzen H, Niino M, Hata D, et al. Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in northern Japan. *Mult Scler* 2008;14(7):887-92.
- 27.- Maghzi AH, Ghazabi H, Ashan M, et al. Increasing female preponderance of multiple sclerosis in Isfahan, Iran: a population based study. *Mult Scler* 2010;61(3):359-61.
- 28.- Elhami R-S, Mohammad K, Sahraian MA, Eftekhari H. A 20-year incidence trend (1989-2008) and point prevalence (March 20, 2009) of multiple sclerosis in Teheran, Iran. A population based study. *Neuroepidemiology* 2011;36:141-7.
- 29.- Taylor BV, Lucas RM, Dear K, et al. Latitudinal variation in incidence and type of first central nervous system demyelinating events. *Mult Scler* 2010; 16(4):398-405.
- 30.- Orton SM, Ramagopalan SV, Brocklebank D, et al. Effect of immigration on multiple sclerosis sex ratio in Canada: the Canadian Collaborative Study. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry* 2010;81(1):31-6.
- 31.- Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 129-35.
- 32.- Benito-León J, Bermejo-Pareja F. ¿Está cambiando la

- epidemiología de la EM? *Rev Neurol* 2010;51(7): 385-6.
- 33.- Koch-Henricksen N, Soelberg-Sorensen P. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurology* 2010;9:520-32.
- 34.- Hernández Ramos FJ. Epidemiología de la esclerosis múltiple en la isla de Lanzarote y sus variaciones en los últimos años. Tesis Doctoral. Universidad de Sevilla. 2007.
- 35.- De Sá J. La epidemiología de la esclerosis múltiple en Portugal y España. *Rev Neurol* 2010;51:387-92.
- 36.- Otero S, Battle J, Bonaventura I, et al. Situación actual de la esclerosis múltiple: pertinencia y puesta en marcha de un estudio poblacional de nuevos casos en Cataluña. *Rev Neurol* 2010;50:623-33.
- 37.- Benito-León J. Are the prevalence and incidence of multiple sclerosis changing? *Neuroepidemiology* 2011;36:148-9.

# Dietary exposures and multiple sclerosis: a review

K. LAUER  
*Epidemiologist*  
*Griesheim (Germany).*

**ABSTRACT.** Beside infection with Epstein-Barr virus, vitamin D deficiency and smoking, human diet is considered to be of importance in the aetiology and management of multiple sclerosis (MS), but a number of methodological difficulties still hinder the conduction of appropriate investigations. Nevertheless, the studies published so far support a certain dietary regimen for prevention, and even treatment, of MS. The guidelines published by the Food and Agriculture Organization (FAO) and the World Health Organisation (WHO) in 1978 for the prevention of cardiovascular disease, and the recommendations given for cancer prevention by the World Cancer Research Fund in 2000, should be followed, because many studies on MS gave results pointing in the same direction. Thus the amount of red meat should be reduced to ca. twice per week, fish and seafood increased by the same level, and also a rise of vegetables and fruit can be recommended. Processed meats should be avoided according to the guidelines of the FAO/WHO. Even if scientific evidence is not yet sufficient for MS, these dietary advices were already developed for the prevention of other severe diseases, and thus are valid to the whole population. Their possible value also for prevention, and perhaps also treatment, of MS shall be emphasised. Supplementation with vitamin D is another option that awaits clarification in randomized controlled trials.

**Key words:** *multiple sclerosis, epidemiology, diet, meat, fish, vegetables, vitamin D.*

**RESUMEN.** Además de la infección por el virus de Epstein-Barr, la deficiencia de vitamina D y el tabaco, la dieta es considerada importante en la etiología y tratamiento de la esclerosis múltiple (EM), pero numerosas dificultades metodológicas impiden la realización de estudios apropiados. Sin embargo, los estudios previamente publicados apoyan un cierto régimen dietético en la prevención e incluso en el tratamiento. Las guías publicadas por la Food and Agriculture Organization (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1978 para la prevención de enfermedades cardiovasculares, y las recomendaciones para la prevención del cáncer por el World Cancer Research Fund en 2000, deben seguirse, porque numerosos estudios en EM apuntan en la misma dirección. Así, la cantidad de carne roja debe reducirse a 2 porciones dos veces por semana; aumentando el pescado y los mariscos en la misma proporción, siendo recomendable un aumento de vegetales y fruta. Las carnes procesadas se deben evitar de acuerdo con las guías de la FAO/OMS. Aunque la evidencia científica sea insuficiente para la EM, estos consejos dietéticos han sido desarrollados para la prevención de otras enfermedades y por ello, son válidas para toda la población. Debe enfatizarse acerca de su posible valor en la prevención y quizás en el tratamiento de la EM. El suplemento de la dieta con vitamina D es otra opción que espera ser aclarada en ensayos clínicos aleatorizados.

**Palabras clave:** *esclerosis múltiple, epidemiología, dieta, carne, pescado, verduras, vitamina D.*

**D**aily nutrition, with its plethora of chemical compounds and microbial agents, is a paramount environmental feature in which some cause(s) in the orchestra of environmental causing factors of multiple sclerosis (MS) can be sought. However, nutrition is notoriously difficult to study, in particular in epidemiological terms. Clinical investigations in MS patients and studies in the experimental allergic encephalomyelitis (EAE) model, however, lend considerable support to the view that dietary factors play some role<sup>1-3</sup>, beside e.g. Epstein-Barr virus, tobacco smoking and a reduced sun-induced vitamin D level<sup>3-6</sup>. In contrast to viruses and climate, daily nutrition is open to human intervention, and thus offers a potentially direct way to modify the risk.

Analytical epidemiology has developed in the past 30 years into a framework which is hierarchically structured, in order to meet its final goal to resolve the risks of diseases<sup>3</sup>. This applies also to dietary variables studied as possible risk or protecting factors. At the lowest stage of evidence, the so-called ecological study is easy to perform with a

minimum of effort, but it does not link possible risk factors with the diseased individuals. Furthermore the number of possible confounders is extremely high. Thus it is suited only as a good screening instrument where possible risk factors are pointed-out, but investigations on a higher level must be done before a risk factor deserves that specification. The case-control study provides that link between risk factor and the diseased individual, but its retrospective character with bias due to selection and information (e.g. recall) make the interpretation difficult. These disadvantages are minimized, or even absent, in cohort studies, particularly when they are performed in a prospective way, but they need time and are very costly; they can be performed by only few researchers in MS, either when a rather complete nation-wide MS register exists (e.g. 7), or long-term bases of e.g. many thousand participants are available (e.g. 8). Even then, however, a non-differential misclassification is possible with that highly advanced approach, when childhood and adolescence are focussed for exposures, as needed with all likelihood in MS<sup>9-11</sup>. Thus

even the prospective cohort study can lead to false negative results.

In the following review, individual nutrients and foods will be treated both with respect to their possible role in causing MS and a putative influence on disease course when applied as a therapeutic measure.

## □ Possible risk factors for the acquisition of MS

### Meat-related factors

In earlier ecological studies where only nutrients were regarded, a nearly unequivocal agreement was reached that non-marine animal proteins and/or animal fat might trigger MS as a risk factors<sup>12-14</sup>. This was also confirmed in a thorough case-control investigation<sup>15</sup>. Ecological studies which are devoted to individual foods, revealed meat<sup>16</sup>, in particular, pork<sup>17, 18</sup> and smoked meat/smoked sausages<sup>19-22</sup>, which are always cured by nitrate/nitrite before smoking in industrialized countries. Smoked meats were confirmed in a number of case-control studies in central and Eastern Europe to be risk factors of MS<sup>23-26</sup>. In contrast, the only prospective cohort investigation on the risk of animal fat intake in MS<sup>27</sup> did not find a higher risk for any fat and for processed meat in particular. However the time frame of that study, which focused on adult diet, was probably not appropriate<sup>3</sup>. In the same two cohorts of nurses which were investigated earlier, also diet during adolescence was studied but, so far, published only for dairy products (*vide infra*)<sup>28</sup>.

Biological mechanisms have been outlined. As all animal products, meat and sausage provide a higher amount of saturated fatty acids<sup>29</sup> which favour autoimmunity<sup>14, 29</sup>. For cured and smoked meats, in particular, their content of nitrophenols<sup>30</sup> was emphasised<sup>31</sup>, which lead to enhanced autoimmune responses in experimental animals later in life<sup>3</sup>.

### Butter and milk

Butter as an important bread fat, was not associated with the risk of MS in many studies<sup>15, 16, 32, 33</sup>. Milk or dairy food showed an ecological association with the risk of MS on a global scale<sup>17</sup>, or within large countries covering many degrees of latitudes, like the USA<sup>16</sup>, the former Soviet Union<sup>34</sup> and Australia<sup>35</sup>. Such studies, however, are particularly prone to confounding. In smaller regions<sup>36-38</sup> or in case-control studies<sup>15, 31, 32</sup>, no risk was found. In a recent prospective cohort study<sup>28</sup>, however, MS patients had consumed a higher amount of milk during adolescence than controls. Thus this particular question is, at present, unresolved, and more studies are needed.

In fact, there is some biological plausibility of dairy food to be a risk factor, since cow-milk contains higher amounts of saturated fat<sup>39, 40</sup>, and molecular mimicry of the butyrophilin protein in milk and epitopes in myelin oligodendrocyte glycoproteins, which is one of the candidate autoantigens in MS, were demonstrated<sup>41</sup>.

## □ Possible factors protecting for MS

### Fish and seafood

A protective role of a higher fish intake was indicated in ecological studies<sup>3</sup>; Lauer, unpubl. observations in Sweden and Finland). Two case-control studies confirmed a protecting effect of a diet rich in fish in both genders<sup>42</sup>, or at least in females<sup>15</sup>, especially during adolescence<sup>42</sup>. In contrast, the risk of MS was not influenced in a prospective cohort study that was focussing, however, adult diet<sup>27</sup> (*vide supra*). No study is available, so far, which gives information on nutrition at early ages.

Fatty fish species (mackerel; salmon; sardines; tuna) are the main dietary source of vitamin D<sup>43</sup>, and biological mechanisms include vitamin D (*vide infra*). Besides their high content in n-3 fatty acids must be emphasised, that shows also immunomodulatory properties in experimental animals<sup>44</sup>.

### Vegetables and fruits

In two small case-control studies there was evidence that a diet rich in vegetables and/or fruits had a protective influence on the risk of MS<sup>15, 45</sup>. This paucity of studies is all the more surprising as plant compounds like n-3 fatty acids (e.g. alpha linolenic acid)<sup>46</sup>; vitamins E and A<sup>46, 47</sup>; the peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ ) and retinoid X receptor (RXR) agonists<sup>46</sup>; isoflavones like genistein<sup>48, 49</sup> and the flavonoids luteolin<sup>50-52</sup> and quercetin<sup>53</sup>; caffeic acid phenethyl ester (from honeybee hives)<sup>54-56</sup>; and epigallocatechin-3-gallate from green tea<sup>57</sup> all were mitigating, or preventing, experimental allergic encephalomyelitis (EAE), the mostly used animal model of MS. Biological mechanisms include a suppressive influence on reactive oxygen species (ROS)<sup>46, 57-59</sup>; inhibition of IL 12 production<sup>53</sup>; blocking of mast cell stimulation<sup>51</sup> and of NF- $\kappa$ B (a proinflammatory compound)<sup>54</sup>; and inhibition of inducible nitric oxide synthase (iNOS) and NO production<sup>55, 56, 58</sup>. However, no influence of vegetable food was found in a large prospective cohort investigation<sup>60</sup> that was, however, focussing diet during adulthood. No prospective cohort study on childhood and adolescent diet was ever published. Vegetables and fruits are all the more promising as a high activity of radical oxide species (ROS) was reported in macro-

phages and hypertrophic astrocytes throughout the MS lesions, and the antioxidative capacity of endogenous detoxifying enzymes might be insufficient<sup>61</sup>. Thus there appears to be a great lack between a theoretical beneficial role and studies in MS patients on a possible role of vegetables and fruit in the diet of MS patients, in which e.g. ROS play an important part in the pathogenesis<sup>61</sup>.

### Vitamin D

The undisputed correlation of MS incidence and prevalence in the northern hemisphere with latitude<sup>62</sup> evoked the suspicion that a deficiency of vitamin D might play an important part in its pathogenesis (for review see<sup>63</sup>. However, many case-control studies were inconsistent<sup>64-69</sup>, when 25-(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> was used as a measure of the vitamin D status. There was a single prospective cohort study, which confirmed a protective role of vitamin D when it was applied as a supplement, but not as food<sup>70</sup>. With respect to ecological studies, there are some arguments against the hypothesis of a protecting role of vitamin D. Thus the serum 25-(OH)<sub>2</sub> Vit D<sub>3</sub> level was low in Saudi Arabia<sup>71</sup>, Lebanon<sup>72</sup>, India<sup>73, 74</sup>, Latin America<sup>75, 76</sup> and northern Norway<sup>77</sup> in spite of a lower rate of MS in these regions<sup>78</sup>; the last-mentioned finding argues also against the universal role of genetic co-factors. However, even when the vitamin D hypothesis and broad-scaled vitamin D supplementation of the population is still under discussion<sup>63, 79, 80</sup> the immunomodulating properties of that compound and part of its metabolites<sup>69, 81-83</sup> are undisputed. Thus it had an inhibitory effect on T4 and myelin basic protein (MBP)-specific T cells; enhanced the number of IL 10-producing cells; and had a favourable influence on the formation of CD4+CD25+ T regulator cells<sup>69, 80</sup>. Observational investigations on a possible effect of vitamin D on the course of MS in children<sup>84</sup> and adults<sup>85-87</sup> were recently published and indicate a possible treatment effect (*vide infra*). The overall economic benefit of a supplementation with vitamin D in Europe (363 million inhabitants) was calculated to be 187 billion €, minus ca. 10% of that amount additional cost<sup>88</sup>, and the cost-saving effect e.g. in Germany would be 37.5 billion € per year<sup>89</sup>. However, there was also a more reserved attitude with respect to vitamin D substitution of large parts of the population, and future trials should be awaited<sup>90</sup>.

### Interaction with other risk factors

When dietary risk, or protecting, factors are discussed, a high likelihood of interaction with genetic and/or other environmental risk factors can be assumed in agreement with a multifactorial model of causation. The study of interaction, or effect modi-

fication, though in theory much advanced in recent decades<sup>91</sup>, has first in recent years been included in the epidemiology of MS. The procedure, however, is not matured at present. For example, many studies looked for a multiplicative interaction (e.g. 92), whereas others emphasize an additive model as convincing<sup>93-95</sup>.

In a study on a low vitamin D exposure at age 6-10 and three polymorphisms of the vitamin D receptor (VDR) gene, there was evidence of an interaction of one particular polymorphism (i.e. cdx 2) and low sun exposure<sup>96</sup>. In a case-control study on diet during childhood and adolescence (age 0-16) and MS in Southern Hesse, Germany we found, in the subgroup of MS patients which were included, no association with the age at which at least one of the common childhood diseases had occurred, but an increased Odds Ratio for hot-smoked sausages consumed at that age. However when a possible interaction between these sausages and childhood infection at later ages was regarded, the odds ratio of MS increased from 3.01 to 4.71, and the p-value decreased considerably<sup>25</sup>. Thus a more frequent consumption of these sausages (i.e. frankfurters) combined with any late childhood disease appeared as a risk factor for MS. Doubtless, however, more studies including a better methodology are needed in order to clarify these and other question(s).

## □ Therapeutic implications

### N-6 fatty acids

There were only few therapeutic trials on an effect of n-6<sup>97, 98</sup> fatty acids on MS patients. Three earlier studies on vegetable n-6 fatty acids were re-analyzed by Dworkin *et al.*<sup>97</sup>. The study comprised 87 MS patients who were treated with 17.2 gr or 23 gr linoleic acid, and 85 control patients treated with oleic acid over 2.5 years. In patients with none, or minor, disability (DSS 0-2), the change in disability scores during that time was significantly less in the group treated with linoleic acid, and severity and duration of relapses were reduced in all the patients treated with n-6 fatty acids. The annual relapse rate, however, was not significantly different. Similar moderate effects of n-6 fatty acids on duration and severity of relapses were found by Bates *et al.*<sup>98</sup>.

### N-3 fatty acids

In an uncontrolled small pilot study, Nordvik *et al.*<sup>99</sup> applied 0.9 gr long-chain marine eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic (DHA) acid, and vitamins A, D and E together with dietary counselling in order to reduce saturated fatty acids from meat and dairy products, sugar, and the amount of

**Table I** Suggested doses of vitamin D per day in order to prevent unfavourable health outcomes, or MS\* in particular

Author(s) (Reference)	Suggested dose for prevention	Suggested dose for therapy of MS
Mark & Carson 2006 <sup>106*</sup>	---	(400 -) 800 - 2000 IU
Holick & Chen 2008 <sup>112</sup>	800 - 1000 IU	---
Raghuwansi <i>et al.</i> 2008 <sup>83*</sup>	1000 IU	---
LoPicollo/Lim 2010 <sup>113</sup>	IOM: 200 - 600 IU AAP: 400 IU USDA/HHS: 1000 IU (guide)	---
Ascherio <i>et al.</i> 2010 <sup>70*</sup>	1000 - 4000 IU (trial needed)	4000 - 10 000 IU (trial needed)
Zittermann 2010 <sup>89</sup>	1000 (- 4000) IU	---
Zhang & Naughton 2010 <sup>43</sup>	800 - 1000 IU	---
Ross <i>et al.</i> 2011 <sup>113</sup>	600 - 800 IU	---

Guide: dietary guidelines 2005; Trial needed: suggested only to a large trial; IOM: Institute of Medicine; AAP: American Academy of Pediatrics; USDA: U.S. Department of Agriculture; HHS: Department of Health and Human Services.

coffee and tea. Fish and seafood and vegetables/fruits were enhanced by advice. Sixteen relapsing-remitting MS patients in their early course were evaluated. Whereas the expanded disability scale (EDSS) at the start of treatment was 2.16, it decreased to 1.63 ( $p = 0.005$ ) within 2 years, and the annual relapse rate fell from 1.39 to 0.06 ( $p = 0.001$ )<sup>99</sup>.

In a double-blind multicentre trial, Bates *et al.*<sup>100</sup> treated 145 relapsing-remitting MS patients with 1.71 gr EPA and 1.14 gr DHA over 2 years. 147 patients taking 0.5 gr olive oil in capsules were included as controls. All patients were given advice to avoid saturated fatty acids and to ensure a plentiful intake of n-6 fatty acids. A tendency to a more favourable course, in terms of the development of disability over 2 years, was found in the patients treated with n-3 fatty acids ( $p = 0.07$ ). The relapse rate showed a non-significant trend to be minor in patients treated with n-3 fatty acids. A recent investigation indicates that food rich in fish showed some protective influence on the course of MS independent of tobacco smoking<sup>101</sup>.

In a small double-blind randomized study, Weinstock-Guttman *et al.*<sup>102</sup> investigated, in 31 relapsing-remitting MS patients, whether a very low-fat diet along with n-3 fatty acids had an effect on the quality of life (QOL) of the patients. The mean follow-

up was ca. one year. The “fish-oil group” ( $n = 13$  analyzed patients) was treated with only 15% of total energy from fat and received 3.3 gr n-3 fatty acids per day, whereas the “olive-oil group” ( $n = 14$ ) was treated with an established diet comprising at most 30% fat and an olive-oil supplement. All patients received 400 IU of vitamin E and at least 500 mg calcium per day. Patients treated with fish-oil showed evidence of a significant improvement of two quality of life (QOL) measures at 6 months, but a decreased fatigue score indicated an improvement in the olive-oil group at the same time. The correlation at 6 and 9 months between serum EPA level and EDSS at last visit was  $r = -0.56$  ( $p = 0.039$ ) and  $-0.78$  ( $p = 0.022$ ), respectively, and EPA after 9 months, and the physical component scale (PCS) at last visit showed a correlation of  $r = 0.76$  ( $p = 0.027$ ). The fatigue scale (MFIS) correlated inversely with the serum DHA at 6 months, and the saturated fatty acid (SFA) value at baseline and at 6 month was related with the MFIS. The relapse rate decreased in both groups in one year, but to a larger extent in the fish-oil group. In conclusion there was evidence of a moderate benefit of n-3 fatty acids and very low fat in MS in this study<sup>102</sup>.

### Vitamin D therapy

It has been shown that the daily application of 1000 IU vitamin D plus 800 mg calcium to 39 MS patients increased significantly the 25-Hydroxyvitamin level from a mean of 17 to 28 ng/ml within 6 months<sup>103</sup>. Transforming growth factor (TGF) -  $\beta$  was increased, and - less so - interleukin (IL)-2 decreased under treatment, whereas tumour necrosis factor (TNF) -  $\alpha$ , interferon (IF) -  $\gamma$  and IL - 13 did not change<sup>103</sup>. Only some small randomised controlled trials (RCTs) were performed with vitamin D<sup>80, 104-106</sup>, where different dose regimens (Table I), along with oral calcium, gave the impression of a beneficial role. Thus the ongoing RCTs with vitamin D (e.g. the SOLAR trial in the Netherlands) are urgently awaited, since they might offer the possibility that dietary intervention and/or supplementation might complement the present disease-modifying treatments in MS. One of the unresolved questions, however, is whether a possible therapeutic effect depends, or not, on simultaneous calcium intake<sup>83</sup>. From the dietician’s perspective, there was given the recommendation that 400 IU, or better 800 IU, up to 2000 IU of vitamin D per day from foods and supplements should be given to MS patients<sup>107</sup>. On the other hand, already the serum level of 50 ng/ml (75 nmol/l) can lead to adverse events<sup>108</sup>.

### Present dietary recommendation

Fitzgerald *et al.*<sup>109</sup> applied a dietary regimen to 83 MS patients that was originally developed

by the Food and Agriculture Organisation (FAO) of the United Nations and the World Health Organisation (WHO) in 1978 for preventing cardiovascular disease. The dietary advice included a reduction of the intake of red meat to twice per week, an increase of fish and seafood and of vegetables and fruits, and the avoidance of processed meat (which includes all ham and sausages) and of industrially produced cakes and confectionery (Table II). The patients were already in an advanced stage of MS (mean EDSS = 5.3). Within 39 months, those patients who adhered to the dietary regimen remained stable, or even improved insignificantly (mean EDSS 5.15; not significant), whereas those who abandoned the diet developed a significantly higher severity (EDSS = 5.6;  $p = 0.022$ ). Although this study might be biased by self-selection, there might also have been evidence that a favourable effect of this dietary regimen could exist. It is premature, of course, to outline dietary guidelines, at present, for the prevention of MS and to MS patients, for stability or improvement, on the basis of these results<sup>110</sup>. However, the FAO/WHO diet under study was very similar to the guidelines recommended for

**Table II** Dietary recommendation by the FAO / WHO from 1978 to the prevention of ischemic heart disease, obesity and vascular and neurological complication of diabetes

**FAO / WHO - recommended diet 1978**

- Use cooking oils and spreading rich in polyunsaturated fatty acids.
- Eat daily dark-green vegetables and fruit.
- Eat fish and seafoods 3-4 times a week.
- Ingest liver or other offal once per week.
- Beans, nuts, seeds, lean meats and whole-grain cereals are included in the diet.
- Avoid full-fat dairy products, processed meat products, and shop-bought cakes, biscuits and pastries.

the reduction of colo-rectal cancer rates by the World Cancer Research Fund (WCRF) in 2007<sup>111</sup>. In that paper, the authors also give the advice to nearly avoid all processed meats. If such a dietary regimen recommended to MS patients, and in particular the sharpening of rules with respect to processed meat as done by the FAO/WHO guidelines, can reduce MS severity, or decrease the incidence of MS is, at present, an open question.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Schwarz S, Leweling H. Multiple sclerosis and nutrition. *Mult Scler* 2005;11:24-32.
- 2.- Lauer K. Diet and multiple sclerosis. *Neurology* 1997;49(Suppl.2):55-61.
- 3.- Lauer K. Environmental risk factors in multiple sclerosis. *Exp Rev Neurotherap* 2010;10:421-40.
- 4.- Ascherio A, Munger K. Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention. *Semin Neurol* 2008;28:17-28.
- 5.- Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. *Ann Neurol* 2007;61:288-99.
- 6.- Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Non-infectious factors. *Ann Neurol* 2007;61:504-13.
- 7.- Bager P, Nielsen NM, Bihmann K, Frisch M, Wohlfart J, Koch-Henriksen N, Melbye M, Westergaard T. Sibship characteristics and risk of multiple sclerosis: a nationwide cohort study in Denmark. *Am J Epidemiol* 2006;163:1112-7.
- 8.- Munger KL, DeLorenzo GN, Levin LI, Rubertone MV, Vogelmann JH, Peck CA, Peeling RW, Orentreich N, Ascherio A. A prospective study of Chlamydia pneumoniae infection and risk of MS in two US cohorts. *Neurology* 2004;62:1799-803.
- 9.- Dean G, Kurtzke JF. On the risk of multiple sclerosis according to age at immigration to South Africa. *Br Med J* 1971;3:725-9.
- 10.- Alter M, Okihiro M. When is multiple sclerosis acquired? *Neurology* 1971;21:1030-6.
- 11.- Hammond SR, English DR, McLeod JG. The age-range of risk of developing multiple sclerosis. Evidence from a migrant population in Australia. *Brain* 2000;123:968-74.
- 12.- Alter M, Yamoore M, Harshe M. Multiple sclerosis and nutrition. *Arch Neurol* 1974;31:267-72.
- 13.- Knox EG. Foods and diseases. *Brit J Prev Soc Med* 1977;31:71-80.
- 14.- Esparza ML, Sasaki S, Kasteloot H. Nutrition, latitude, and multiple sclerosis mortality: an ecologic study. *Am J Epidemiol* 1995;142:733-7.
- 15.- Ghadirian P, Jain M, Ducic S, Shatenstein B, Morriset R. Nutritional factors in the aetiology of multiple sclerosis: a case-control study in Montreal, Canada. *Int J Epidemiol* 1998;27:845-52.
- 16.- Lauer K. The risk of multiple sclerosis in the USA in relation to sociogeographic features: a factor-analytical study. *J Clin Epidemiol* 1994;47:43-8.
- 17.- Lauer K. Nutrition and multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12:133.

- 18.- Nanji AA, Narod S. Multiple sclerosis, latitude and dietary fat: is pork the missing link? *Med Hypotheses* 1986;20:279-82.
- 19.- Lauer K. Dietary changes in temporal relation to multiple sclerosis in the Faroe Islands. An evaluation of literary sources. *Neuroepidemiology* 1989;8:200-6.
- 20.- Lauer K. Multiple sclerosis in relation to meat preservation in France and Switzerland. *Neuroepidemiology* 1989;8:308-315.
- 21.- Lauer K. The Fennoscandian focus of multiple sclerosis and dietary exposures: an ecological comparison. *L'Arcispedale S. Anna di Ferrara* 1996;46 (Suppl.):17-8.
- 22.- Lauer K. Sausage preservation methods and the prevalence of multiple sclerosis: an ecological study. *Ecol Food Nutrition* 2007;46:1-11.
- 23.- Sepcic J, Mesaros E, Materljan E, Sepic-Grahovac D. Nutritional factors and multiple sclerosis in Gorski Kotar, Croatia. *Neuroepidemiology* 1993;12:234-240.
- 24.- Smirnova NF, Boiko AN, Deomina TL, Gusev EI. Smoked meat is the main environmental risk factor in Moscow population: data of a new case-control study. *Mult Scler* 1997;3:285.
- 25.- Lauer K, Geilenkeuser M, Wahl A, Firnhaber W, Claus D. The intake of selected foods in multiple sclerosis: a possible interaction with late childhood infections. *Mult Scl* 2008;14:S189.
- 26.- Perković O, Jurević A, Rudež J, Antončić I, Bralić M, Kapović M. The town of Čabar, Croatia, a high risk area for multiple sclerosis. *Analytical epidemiology of dietary factors. Coll Antropol* 2010;34 (Suppl 2):135-40.
- 27.- Zhang SM, Willett WC, Hernán MA, Olek MJ, Ascherio A. Dietary fat in relation to risk of multiple sclerosis among two large cohorts of women. *Am J Epidemiol* 2000;152:1056-64.
- 28.- Munger KL, Chitnis T, Frazier AL, Giovannuci E, Spiegelman D, Ascherio A. Dietary intake of vitamin D during adolescence and risk of multiple sclerosis. *J Neurol* 2011;258:479-85.
- 29.- Stewart RM, Bowling AC. Polyunsaturated fatty acid supplementation in MS. *Int MS J* 2005;12:88-93.
- 30.- Knowles ME, Gilbert J, McWeeny D. Phenols in smoked, cured meats: nitrosation of phenols in liquid smokes and smoked bacon. *J Sci Food Agr* 1975;26:267-76.
- 31.- Lauer K. Environmental nitrophenols and autoimmunity. *Mol Immunol* 1990;27:697-8.
- 32.- Wahl A. Die Suche nach exogenen Risikofaktoren bei multipler Sklerose: eine Fall-Kontroll-Studie. Frankfurt: Thesis, 2002 (in German).
- 33.- Geilenkeuser M. Risikofaktoren der multiplen Sklerose: Ergebnisse einer Fall-Kontroll-Studie. Frankfurt: Thesis, 2004 (in German).
- 34.- Lauer K. Multiple sclerosis in the Old World: The new old map. In: Firnhaber W, Lauer K (eds) *Multiple sclerosis in Europe. An epidemiological update. Alsbach-Bergstrasse: LTV Press, 1994:14-28.*
- 35.- Butcher PJ. Milk consumption and multiple sclerosis - an etiological hypothesis. *Med Hypotheses* 1986;19:169-78.
- 36.- Lauer K. Multiple sclerosis and food consumption in Austria: an ecological study. *Mult Scl* 2010;16 (Suppl.10):S94.
- 37.- Lauer K. The impact of food in the aetiology of multiple sclerosis: an ecological study in Scotland and England (submitted for publication).
- 38.- Darmstaedter E, Firnhaber W, Lauer K. Food consumption in Lower Saxony, northern Germany, in relation to the multiple sclerosis mortality 1975-1995: an ecological study. Meeting of the German Society of Epidemiology, Muenster, Germany, September 16-19, 2009.
- 39.- Jensen RG, Ferris AM, Lammi-Keefe CJ, Henderson RA. Lipids of bovine and human milks: a comparison. *J Dairy Sci* 1990;73:223-40.
- 40.- Jensen RG, Ferris AM, Lammi-Keefe CJ. The composition of milk fat. *J Dairy Sci* 1991;74:3228-43.
- 41.- Guggenmos J, Schubart AS, Ogg S, Andersson M, Olsson T, Mather IH, Linington C. Antibody cross-reactivity between myelin oligodendrocyte glycoprotein and the milk protein butyrophilin in multiple sclerosis. *J Immunol* 2004;172:661-8.
- 42.- Kampman MT, Wilsgaard F, Mellgren SI. Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the Arctic Circle. *J Neurol* 2007;254:471-7.
- 43.- Zhang R, Naughton DP. Vitamin D in health and disease: current perspectives. *Nutr J* 2010;9:65.
- 44.- Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr* 2002;6:495-505.
- 45.- Wender M, Kazmierski R. The descriptive and analytical epidemiology of multiple sclerosis in Western Poland. In: Firnhaber W, Lauer K (eds) *Multiple sclerosis in Europe. An epidemiological update. Alsbach-Bergstrasse: LTV Press, 1994:241-8.*
- 46.- Mirshafiey A, Mohsenzadegan M. Antioxidant therapy in multiple sclerosis. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2009;31:13-29.
- 47.- Karg E, Klivényi P, Németh I, Bencsik K, Pintér S, Vécsei L. Nonenzymatic antioxidants of blood in multiple sclerosis. *J Neurol* 1999;246:533-9.
- 48.- Jahromi SR, Togha M, Ghaemi A, Alizadeh A. Oral genistein, extracted from soy bean, exerts protective properties in animal model of multiple sclerosis (autoimmune encephalomyelitis). *J Neurol* 2010;257 (Suppl 1):226.
- 49.- De Paula ML, Rodrigues DH, Teixeira HC, Bar-

- sante MM, Souza MA, Ferreira AP. Genistein down-modulates pro-inflammatory cytokines and reverses clinical signs of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Int Immunopharmacol* 2008;8:1291-7.
- 50.- Hendriks HJJ, Alblas J, van der Pol SM, van Tol EA, Dijkstra CD, de Vries HE. Flavonoids influence monocytic GTPase activity and are protective in experimental allergic encephalitis. *J Exp Med* 2004;200:1667-72.
- 51.- Theoharides TC, Kempuraj D, Iliopoulou BP. Mast cells, T cells, and inhibition by luteolin: implications for the pathogenesis and treatment of multiple sclerosis. *Adv Exp Med Biol* 2007;601:423-30.
- 52.- Theoharides TC. Commentary: Luteolin as a therapeutic option for multiple sclerosis. *J Neuroinflammation* 2009;6:29.
- 53.- Muthian G, Bright JJ. Quercetin, a flavonoid phytoestrogen, ameliorates experimental allergic encephalomyelitis by blocking IL-12 signaling through JAK-STAT pathway in T lymphocytes. *J Clin Immunol* 2004;24:542-52.
- 54.- Natarajan K, Singh S, Burke TR, Grunberger D, Agarwal BB. Caffeic acid phenethyl ester is a potent and specific inhibitor of activation of nuclear transcription factor NF- $\kappa$ B. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:9090-5.
- 55.- Song YS, Park E-H, Hur GM, Ryu YS, Lee YS, Lee JY, Kim YM, Jin C. Caffeic acid phenethyl ester inhibits nitric oxide synthase gene expression and enzyme activity. *Cancer Lett* 2002;175:53-61.
- 56.- Ilhan A, Akyol O, Gurel A, Armutcu F, Iraz M, Oztas E. Protective effects of caffeic acid phenethyl ester against experimental allergic encephalomyelitis-induced oxidative stress in rats. *Free Radical Biol Med* 2004;37:386-94.
- 57.- Aktas O, Prozorovski T, Smorodchenko A, Savaskan NE, Lauster R, Kloetzel P-M, Infante-Duarte C, Brocke S, Zipp F. Green tea epigallocatechin-3-gallate mediates T cellular NF- $\kappa$ B inhibition and exerts neuroprotection in autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2004;173:5794-800.
- 58.- Lambert JD, Elias RJ. The antioxidant and pro-oxidant activities of green tea polyphenols: a role in cancer prevention. *Arch Biochem Biophys* 2010;501:65-72.
- 59.- Lambert JD, Sang S, Yang CS. Biotransformation of green tea polyphenols and the biological activities of those metabolites. *Mol Pharmaceutics* 2007;4:819-25.
- 60.- Zhang SM, Hernán MA, Olek MJ, Spiegelman D, Willett WC, Ascherio A. Intakes of carotenoids, vitamin C, and vitamin E and MS risk among two large cohorts of women. *Neurology* 2001;57:75-80.
- 61.- van Horsen J, Schreibeit G, Drexhage J, et al. Severe oxidative damage in multiple sclerosis lesions coincides with enhanced antioxidant enzyme expression. *Free Rad Biol Med* 2008;45:1729-37.
- 62.- Kurtzke JF. Epidemiology and etiology of multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2005;16:327-49.
- 63.- Ascherio A, Munger K, Simon C. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010;9:599-612.
- 64.- Barnes MS, Bonham NP, Robson PJ, Strain JJ, Lowe-Strong AS, Eaton-Evans J, Ginty F, Wallace JMW. Assessment of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D3 concentrations in male and female multiple sclerosis patients and control volunteers. *Mult Scler* 2007;13:670-2.
- 65.- Soilu-Hanninen M, Laaksonen M, Laitinen I, Eralinna JP, Lilius EM, Mononen I. A longitudinal study of serum 25-hydroxyvitamin D and intact parathyroid hormone levels indicate the importance of vitamin D and calcium homeostasis regulation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:152-7.
- 66.- Kragt JJ, van Amerongen BM, Killestein J, Dijkstra CD, Uitdehaag BMJ, Polman CH, Lips P. Higher levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with a lower incidence of multiple sclerosis only in women. *Mult Scler* 2009;15:9-15.
- 67.- Lucas RM, Ponsonby AL, Dear K, et al. Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. *Neurology* 2011;76:540-8.
- 68.- Ozgocmen S, Bulut S, Ilhan N, Gulkesen A, Ardicoğlu O, Ozkan Y. Vitamin D deficiency and reduced bone mineral density in multiple sclerosis: effect of ambulatory status and functional capacity. *J Bone Miner Metab* 2005;23:309-13.
- 69.- Correale J, Ysraelit MC, Gaitán I. Immunomodulatory effects of vitamin D in multiple sclerosis. *Brain* 2009;132:1146-60.
- 70.- Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernán MA, Olek MJ, Willett WC, Ascherio A. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004;62:60-5.
- 71.- Sedrani SH. Low 25-hydroxyvitamin D and normal serum calcium concentration in Saudi Arabia: Riyadh region. *Ann Nutr Metab* 1984;28:181-5.
- 72.- El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Choucair M, Salamoun M, Hajj Shahine C, Kizirian A, Tannous R. Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. *Pediatrics* 2001;107:53-9.
- 73.- Rao M, Goswami R, Gupta N, Ray D, Tandon N, Kumar N. Prevalence and functional significance of 25-hydroxyvitamin D deficiency and vitamin D receptor gene polymorphism in Asian Indians. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1411-9.
- 74.- Goswami R, Marwaha RK, Gupta N, Tandon N, Sreenivas V, Tomar N, Ray D, Kanwar R, Agarwal

- R. Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with thyroid autoimmunity in Asian Indians: a community-based survey. *Br J Nutr* 2009; 102:382-6.
- 75.- Oliveri B, Plantalech L, Wittich AC, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:337-42.
- 76.- Melcon MO, Gold L, Carrá C, et al. Argentine Patagonia: prevalence and clinical features of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14:656-62.
- 77.- Brustad M, Randanger T, Wilsgaard T, Aksnes L, Lund E. Change in plasma levels of vitamin D after consumption of cod-liver and fresh cod-liver oil as part of the traditional north Norwegian fish dish "mølje". *Int J Circumpolar Health* 2003;62:40-53.
- 78.- Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci* 2001;22:117-39.
- 79.- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 (Suppl.): S1080-S1086.
- 80.- Hanwell HEC, Banwell B. Assessment of evidence for a protective role of vitamin D in multiple sclerosis. *Biochim Biophys Acta* 2011;1812:202-12.
- 81.- Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Jonsson R, Szegedi A, Zold E, Szegedi G, Brun JG, Gesztelyi R, Zeher M, Bodolay E. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand J Immunol* 2008;68: 261-9.
- 82.- Lemire JM. Immunomodulatory actions of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1995;53:599-602.
- 83.- Raghuvanshi A, Joshi SS, Christakos S. Vitamin D and multiple sclerosis. *J Cell Biochem* 2008;105: 338-43.
- 84.- Mowry EM, Krupp LB, Milazzo M, et al. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010;67: 618-24.
- 85.- Simpson S, Taylor B, Blizzard L, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010;68: 193-203.
- 86.- Smolders J, Menheere P, Kessels A, et al. Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14:1220-4.
- 87.- van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T, et al. Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia. *J Neurol* 2007;254:581-90.
- 88.- Grant WB, Cross HS, Garland CF, et al. An estimate of the benefit of increased vitamin D in reducing the economic burden of disease in Europe. *Progr Biophys Mol Biol* 2009;99:104-13.
- 89.- Zittermann A. The estimated benefits of vitamin D for Germany. *Mol Nutr Food Res* 2010;54:1164-71.
- 90.- Rosen CJ. Vitamin D insufficiency. *New Engl J Med* 2011;364:248-54.
- 91.- Greenland S. Tests for interaction in epidemiologic studies: a review and a study of power. *Stat Med* 1983;2:243-51.
- 92.- Sundström P, Nyström M, Ruuth K, Lundgren E. Antibodies to specific EBNA-1 domains and HLA DRB1\*1501 interact as risk factors for multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2009;215:102-7.
- 93.- Ahlbom A, Alfredsson L. Interaction: a word with two meanings creates confusion. *Eur J Epidemiol* 2005; 20:563-4.
- 94.- Rothman KJ. The estimation of synergy or antagonism. *Am J Epidemiol* 1976;103:506-11.
- 95.- Greenland S, Lash TL, Rothman KJ. Concepts of interaction. In: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern epidemiology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008:71-83.
- 96.- Dickinson JL, Perera DI, van der Mei AF, et al. Past environmental sun exposure and risk of multiple sclerosis: a role for the Cdx-2 Vitamin D receptor variant in this interaction. *Mult Scler* 2009;15:563-70.
- 97.- Dworkin RH, Bates D, Millar JHD, Paty DW. Linoleic acid and multiple sclerosis: a reanalysis of three double-blind trials. *Neurology* 1984;34:1441-5.
- 98.- Bates D, Fawcett PRW, Shaw DA, Weightman D. Polyunsaturated fatty acid in treatment of acute remitting multiple sclerosis. *Br Med J* 1978;2:1390-1.
- 99.- Nordvik I, Myhr K-M, Nyland H, Bjerve KS. Effect of dietary advice and n-3 supplementation in newly diagnosed MS patients. *Acta Neurol Scand* 2000; 102:143-9.
- 100.- Bates D, Cartledge NEF, French JM, et al. A double-blind controlled trial of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52: 18-22.
- 101.- Pittas F, Ponsonby A-L, van der Mei I, et al. Smoking is associated with progressive disease course and increased progression in clinical disability in a prospective cohort of people with multiple sclerosis. *J Neurol* 2009;256:577-85.
- 102.- Weinstock-Guttman B, Baier M, Park Y, Feichter J, Lee-Kwen P, Gallagher E, Venkatraman J, Mek-sawan K, Deinehart S, Pendergast D, Awad AB, Ramanathan M, Munschauer F, Rudick R. Low fat dietary intervention with  $\omega$ -3 fatty acid supplementation in multiple sclerosis patients. *Prostaglandins Leukotrienes Ess Fatty Acids* 2005;73:397-404.
- 103.- Mahon BD, Gordon SA, Cruz J, Cosman F, Cantorna MT. Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *J Neuroimmunol* 2003;134:128-32.

- 104.- Wingerchuk DM, Lesaux J, Rice GPA, Kremenchutzky M, Ebers GC. A pilot study of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>) for relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1294-6.
- 105.- Kimball SM, Ursell MR, O'Connor P, Vieth R. Safety of vitamin D<sub>3</sub> in adults with multiple sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2007;86:645-51.
- 106.- Burton JM, Kimball S, Vieth R, Bar-Or A, Dosch HM, Cheung R, Gagne D, D'Souza C, Ursell M, O'Connor P. A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D<sub>3</sub> and calcium in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74:1852-9.
- 107.- Mark BL, Carson JAS. Vitamin D and autoimmune disease. Implications for practice from the multiple sclerosis literature. *J Am Diet Ass* 2006;106:418-24.
- 108.- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrin Metab* 2011; 96:53-8.
- 109.- Fitzgerald G, Harbige LS, Forti A, Crawford MA. The effect of nutritional counselling on diet and plasma EFA status in multiple sclerosis patients over 3 years. *Hum Nutr Appl Nutr* 1987;41A:297-310.
- 110.- Anonymous. Lipids and multiple sclerosis. *Lancet* 1990; 336:25-6.
- 111.- World Cancer Research Fund - American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: AICR, 2000.
- 112.- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87(Suppl):1080S-86S.
- 113.- LoPiccolo MC, Lim HW. Vitamin D in health and disease. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010;26:224-9.

# Pediatric multiple sclerosis: how and when to treat

ANGELO GHEZZI

Centro Studi Sclerosi Multipla, Gallarate  
Ospedale di Gallarate (Italy).

**ABSTRACT.** Multiple sclerosis (MS) in children and adolescents accounts for 3-10% of the whole MS population, and is characterized by a relapsing course in almost all cases. The frequency of relapses is higher than in the adult onset MS, at least in the first years of evolution. The objective of the treatment is to speed the recovery after a relapse, to prevent the occurrence of relapses, to prevent disease progression and neurodegeneration. The use of drugs for MS in children and adolescents has not been studied in clinical trials, so their use is mainly based on results from trials in adults and from observational studies. There is a consensus to treat acute relapses with intravenous high dose corticosteroids. The possibility to prevent relapses and disease progression is based on the use of immunomodulatory agents. Interferon-beta (IFNB) and glatiramer acetate (GA) have been demonstrated to be safe and well tolerated in pediatric MS patients, and also to reduce relapse rate and disease progression. Cyclophosphamide and Natalizumab could be offered as second-line treatment in patients with a poor response to IFNB or GA. New oral and injectable drugs will be available in the next future: if safe and well tolerated in the long-term follow up of adults with MS, they could be tested in the pediatric MS population.

**Key words:** multiple sclerosis, childhood, adolescence, intravenous methylprednisolone, intravenous immunoglobulin, interferon beta, glatiramer acetate, cyclophosphamide, mitoxantrone, natalizumab.

**RESUMEN.** La esclerosis múltiple (EM) en niños y adolescentes es entre el 3-10% de la población total de EM y se caracteriza por un curso recurrente en casi todos los casos. La frecuencia de los brotes es mayor que en la EM de comienzo en adultos, al menos en los primeros años de evolución. El objetivo del tratamiento es aumentar la velocidad de recuperación de los brotes, prevenir la ocurrencia de brotes, prevenir la progresión de la enfermedad y la neurodegeneración. El uso de fármacos para la EM en niños y adolescentes no se ha estudiado en ensayos clínicos, de forma que su uso se basa esencialmente en los resultados de los estudios realizados en adultos y en estudios observacionales. Hay consenso para tratar los brotes con corticoides intravenosos a altas dosis. La posibilidad de prevenir los brotes y la progresión de la enfermedad se basa en el uso de agentes inmunomoduladores. El interferón beta (IFNB) y el acetato de glatirámico (GA) han demostrado ser seguros y bien tolerados en los pacientes pediátricos de EM y también reducir la tasa de brotes y la progresión de la enfermedad. La ciclofosfamida y el natalizumab se pueden utilizar como tratamientos de segunda línea en pacientes con respuesta pobre a IFNB o GA. Pronto estarán disponibles nuevos fármacos orales e inyectables: si se muestran seguros y bien tolerados en seguimientos a largo plazo en adultos con EM, podrán ser estudiados en la población pediátrica de EM.

**Palabras clave:** esclerosis múltiple, infancia, adolescencia, metilprednisolona intravenosa, inmunoglobulina intravenosa, interferón beta, acetato de glatirámico, ciclofosfamida, mitoxantrona, natalizumab.

The onset of multiple sclerosis (MS) typically occurs in adults, at about 30 years, however the onset in childhood and adolescence is being increasingly recognized, accounting for about 3-10% of all patients with MS<sup>1</sup>. The diagnostic criteria of this form have been reviewed and defined in a recent paper<sup>2</sup>, and, for cases with a typical MS onset and excluding the ADEM-like onset, diagnosis of definite MS can be made if fulfilling the new revised MS diagnostic criteria<sup>3</sup>.

The clinical features of pediatric MS (Ped-MS) have been delineated in several longitudinal retrospective studies, and in some prospective studies. Overall, they do not differ greatly from those of the adult MS (A-MS), but some findings seem to be peculiar of Ped-MS:

- The onset with cerebellar and brainstem dysfunction<sup>1, 4</sup>, specially in subjects with less than 12 years.
- The polysymptomatic presentation, with fever,

headache, letargy, meningism, seizures (ADEM-like onset), specially in very young patients<sup>1</sup>.

- The evolution with a high relapse rate, specially in the first years of the disease, resulting in an annualized relapse rate higher than observed in A-MS<sup>4-7</sup>.

- The evolution with a relapsing-remitting (RR) course in more than 90% of cases<sup>1</sup>.

- The progression, with a longer interval but a lower age to reach the end-points of mild (EDSS score of 3-4) and severe (EDSS score of 6) disability. In fact, the majority of Ped-MS patients develop mild and severe disability, as well as the shift to the secondary progressive phase of MS, after a longer disease interval but at younger age compared to adult-onset MS<sup>5, 8</sup>. So, at a given age, patients with onset in childhood are more disabled than those with a later onset.

The frequency of relapses (or the inter-attack interval) in the first few years after disease onset is a negative prognostic factor as it correlates with an in-

creased disease severity and with an earlier entry into the secondary progressive phase of MS<sup>1</sup>. Moreover, this finding suggests that probably the inflammatory process is more pronounced in children with MS compared to adults. The frequent pleocytosis in the CSF<sup>9</sup> and the aspect of MRI lesions seem to confirm this conclusion<sup>10, 11</sup>.

Recent studies have demonstrated that about 30% of children and adolescents with MS develop cognitive dysfunction early: processing speed, attention, language and working memory are frequently involved, with a negative impact on academic functioning and on social relationships<sup>12-14</sup>. The frequency of cognitive dysfunction is twice increased after a relatively short interval of time<sup>15</sup>.

For the above mentioned reasons, summarized in Table I, it seems advisable to consider the opportunity to start early a disease modifying treatment in Ped-MS patients, to speed the recovery after a relapse, to prevent the occurrence of relapses, to prevent disability accrual; in other words, to prevent the occurrence of irreversible brain damage. It is expected that drugs targeting the inflammatory process could have a positive beneficial effect in patients with ped-MS, given their high inflammatory activity.

The indications for treatment of ped-MS are mainly derived from phase 3 studies in A-MS<sup>16</sup> and from the results of some observational studies in Ped-MS (reviewed in ref. 17).

The effects of drugs in Ped-MS have not been formally evaluated in clinical trials, so their use is based on results in A-MS, experts' opinion, case reports, and data from observational studies. There are no approved guidelines for the treatment of Ped-MS, but recently a proposal has been published by a group of adult and child neurologists, with the objective to define a shared approach for the treatment of children and adolescents with MS<sup>17</sup>.

### □ Management of acute MS relapses

Corticosteroids remain the first choice treatment for MS relapses of adults, with Class I and Class II evidence to speed functional recovery after acute attacks<sup>16</sup>. Intravenous methylprednisolone is usually given 10-30 mg/Kg for 3-5 days<sup>17-19</sup>. In patients with an incomplete recovery after high dose corticosteroids, a second pulse of corticosteroids can be offered<sup>18</sup>. In adults with MS, oral corticosteroids<sup>20, 21</sup> have shown similar effectiveness, with the advantage of an easier way of administration, but this schedule of administration has not been tested in pediatric patients.

The treatment with corticosteroids does not modify the long-term evolution of the disease<sup>22, 23</sup>, and

**Table I**

#### Main issues suggesting why Immunomodulatory agents should be used soon in pediatric MS patients

- 1.- The course is RR in the large majority of cases<sup>1</sup>.
- 2.- Relapse rate is quite high in initial phases of the disease<sup>4-7</sup>.
- 3.- Relapse rate is correlated to a bad prognosis<sup>1</sup>.
- 4.- Pediatric MS is more active than the adult form<sup>9-11</sup>.
- 5.- Progression is slower, compared to adults, but moderate and severe disability are reached at a lower age<sup>5, 8</sup>.
- 6.- The time to shift from moderate to severe disability is low (mean 7 years) compared to the time to reach moderate disability (mean 17 years)<sup>8</sup>.
- 7.- Cognitive impairment is frequent and with a negative impact on social activities and school performances<sup>12-15</sup>.
- 8.- The immunopathological process is not different from adult-MS<sup>18</sup>.

only a single class II study<sup>24</sup> has shown that regular pulsed corticosteroids are useful in the long-term management: subjects treated with pulses of methylprednisolone (MP) (5 g over 5 consecutive days every 4 months for 3 years, subsequently every 6 months for 2 years) presented less disability compared to patients.

The treatment with intravenous Immunoglobulins does not have proven efficacy in treating acute relapses; only a few studies with methodological limitations and small size<sup>14, 16, 18, 25</sup> have shown some beneficial effects to prevent relapses in adult with RR-MS. They can be administered to subjects who don't tolerate corticosteroids (usually 2 g/kg over 2-5 days).

Plasma exchange can be offered as a therapeutic option to patients with severe steroid-resistant relapses<sup>26-28</sup>.

### □ Treatment to prevent relapses and disease progression

Placebo-controlled phase 3 studies conducted in A-MS have clearly shown that immunomodulatory agents (IAs) such as Interferon-beta (IFNB) and Glatiramer Acetate (GA):

- 1.- Reduce relapse rate and, to a lesser degree, disability progression in adult with RR-MS<sup>29-33</sup>.
- 2.- Delay the time to a second MS attack<sup>34-37</sup> and the risk of confirmed disability<sup>38</sup>, if given in subjects at their first demyelinating episode,
- 3.- Have a profound effect on MRI lesions and activity<sup>39</sup>.

The effect of IAs to reduce relapse rate and disease progression has been confirmed in postmarketing studies, with a clear demonstration that also in everyday clinical practice IAs are more effective if

started early<sup>40, 41</sup>. In patients treated with IFNB-1a 22 ug weekly cerebral atrophy was reduced compared to placebo-treated patients<sup>42</sup>. There is also some evidence that IFNB improves cognitive functioning<sup>43-45</sup>.

Given the positive clinical effects and the overall positive safety profile of IAs in adults, these drugs have been tested in ped-MS patients in some open observational studies<sup>47-53</sup> and in two controlled studies, in which data of patients treated with IAs were compared with those of an untreated group<sup>54, 55</sup>.

The main demographic and clinical findings of the cohorts of ped-MS patients treated with IAs are summarized in Tables II, III and IV<sup>17, 47-55</sup>: in general a reduction of relapse rate has been reported by almost all studies, compared with the pre-treatment phase, as well as a stabilization of disability, assessed by means of EDSS scale. The overall occurrence of adverse events reported in these studies is not different from that observed in adults.

Based on the evidence that:

- IAs are safe and well tolerated in children and adolescents with MS.
- IAs have confirmed an effect in reducing relapse rate and disease progression in this population.
- IAs are more advantageous in A-MS if administered in early phases of the disease.

A panel of experts<sup>17</sup> has recommended to start early the therapy with IAs in children and adolescents with relapsing MS, to prevent the occurrence of relapses, to prevent the accumulation of disability, and to reduce brain damage. Subjects at the first demyelinating episode must be monitored clinically and with

MRI study; a second MRI is strongly recommended 3 to 6 months later. Treatment should be offered if a new clinical episode occurs or a second MRI shows disease activity (new T2 or Gadolinium enhancing lesions).

There is no agreement on the use of IAs in Ped-MS after the first demyelinating episode, but it could be considered in cases with an aggressive onset.

In almost all patients full doses of IAs are administered. Most Authors suggest initiation of IFNB at 1/4-1/2 of the recommended adult dose, reaching the full dose within 1-3 months if it is well tolerated. In a cohort of patients treated before 12 years of age, 16 of them were treated with Avonex, 5 with Rebif, 2 with GA, with the same dose used in adolescents and adults; adverse events and tolerability were similar to those observed in the whole cohort of pediatric patients<sup>53</sup>. Copaxone tolerability in Ped-MS is similar to that observed adults<sup>48, 50, 53</sup>.

Patients should regularly be tested to evaluate tolerability, adherence and clinical response to medications:

- Haematological tests (blood cell count, liver enzymes, bilirubin, thyroid function) should be performed at month 0, 1, 3, and every 3 months in the first year, successively every 3-6 months in patients treated with IFNB<sup>17</sup>.
- The occurrence of side effects should be carefully considered as well as the implementation of interventions to prevent or minimize their effects.
- Neurological status should be evaluated every 3 months and at relapse, MRI should be performed every 12 months and at relapse.

**Table II** Main demographic and clinical data of patients treated with IFNB-1a 30 ug i.m. weekly (Avonex) according to literature data

	N	Age at MS onset (yrs)	AVONEX		Clinical results
			Treatment duration (months)	Side effects	
Waubant <i>et al.</i> <sup>46</sup>	9	11	17	- Flu-like symptoms (44%). - Injection site reaction (11%).	- No impact on relapse rate.
Pakdaman <i>et al.</i> <sup>54</sup>	16 (8 treated)		48	- No significant side effects. - No treatment discontinuations.	In treated group: - Significantly fewer relapses and disability progression. - Fewer new MRI lesions.
Ghezzi <i>et al.</i> <sup>53</sup>	77	11.4	53.6	- Flu-like syndrome (24.7%). - Headache (19.5%). - Myalgia (9,1%). - Fatigue (6.5%). - Skin injection reaction (6.5%). - Psychological disturbances (2.6%). - Increased liver enzymes (5.2%). - Thyroid dysfunction (10.4%). - Lymphopenia (1.3%).	- Decreased relapse rate (from 2.5 to 0.4). - Final EDSS unchanged. - 26% of pts. Lost to follow up or stopped the therapy(after 3.9 ys). - 30% of pts. shifted to other drugs (mean follow up duration 5.3 ys).

There are no accepted criteria to define treatment failure, and the decision is made on a clinical basis, taking into account the occurrence of relapses, the increase of EDSS score, MRI activity (new T2 le-

sions, Gadolinium-enhancing lesions)<sup>56-58</sup>. The presence of 2 or more new T2 lesions or one gadolinium-enhancing lesion on MRI scans obtained at least one year after sustained therapy with IFNB is indicative

**Table III** Main demographic and clinical data of patients treated with IFNB-1a (Rebif) 22 ug or 44 ug given subcutaneously 3 times a week according to literature data

REBIF					
	N	Age at MS onset (yrs)	Treatment duration (months)	Side effects	Clinical results
Tenenbaum & Segura <sup>52</sup>	24	9.3	44.4	- 2 serious adverse events (chronic arthritis 1, attempted suicide 1). - Flu-like symptoms (58%) Myalgia arthralgia (17%). - Injection site reaction (75%). - Abnormal liver enzymes (33%).	- Significant reduction of relapse rate. - Decreased EDSS in subjects ≤ 10y.
Pohl <i>et al.</i> <sup>49</sup>	51	13.4	21.6	- Injection site reaction (71%). - Flu-like symptoms (65%). - Gastrointestinal symptoms (10%). - Abnormal liver enzymes (35%). - Abnormal blood counts (39%). - Discontinued 9/51.	- Decreased relapse rate (from 1.9 to 0.8). - EDSS score stable in 48/51.
Ghezzi <i>et al.</i> <sup>53</sup>	39	12.6	59.9	- Injection skin reaction (18%). - Flu-like syndrome (7.7%). - Headache (7.7%). - Myalgia (5.1%). - Fatigue (2.8%). - Nausea (2.8%). - Lymphopenia (7.7%).	- Decreased relapse rate (from 3.2 to 0.9). - Final EDSS unchanged. - 64% of pts shifted to other treatments (mean follow up duration 3.6 ys).

**Table IV** Main demographic and clinical data of patients treated with IFNB-1b (Betaferon) 250 ug given s.c. every other day, glatiramer acetate (Copaxone) 20 mg every day subcutaneously, and other immunomodulatory agents, according to literature data

	N	Age at MS onset (yrs)	Treatment duration (months)	Side effects	Clinical results
BETAFERON					
Banwell <i>et al.</i> <sup>51</sup>	43	10.9	29.2	- No serious or unexpected events. - Flu-like symptoms (35%). - Injection site reaction (20.9%). - Abnormal liver enzymes (21%). - Discontinued 25/43 <sup>1</sup> .	- Reduction of relapse rate of 50%.
COPAXONE					
Kornek <i>et al.</i> <sup>48</sup>	7	13.7	24	- No laboratory abnormalities. - Transient systemic reaction (14%).	- 28% relapse-free. - No change in mean EDSS.
Ghezzi <i>et al.</i> <sup>53</sup>	14	13.1	74.6	- Occasionally chest pain. - No haematological abnormality.	- Decreased relapse rate (from 2.9 to 0.2). - Final EDSS slightly improved.
AVONEX/REBIF/BETAFERON					
Mikaeloff <i>et al.</i> <sup>47</sup>	13 (A) 2 (R) 1 (B)	13.1	12	- Flu-like symptoms (69%). - Injection site reaction (19%). - Transient abnormal liver enzymes (6%).	- Treatment failure in 25%. - EDSS stable at the end of follow up.
Mikaeloff <i>et al.</i> <sup>55</sup>	12 (A) 9 (R) 3 (B)	Mean 11.0	17.1	NA	- Significant delay to the subsequent attack. - Less frequent (but not significant) occurrence of severe disability.

of a likelihood of further relapses in A-MS<sup>59</sup>, but this finding has not been confirmed in Ped-MS.

For patients with poor tolerability, severe side effects, evidence of clinical activity there are two options (Figure 1):

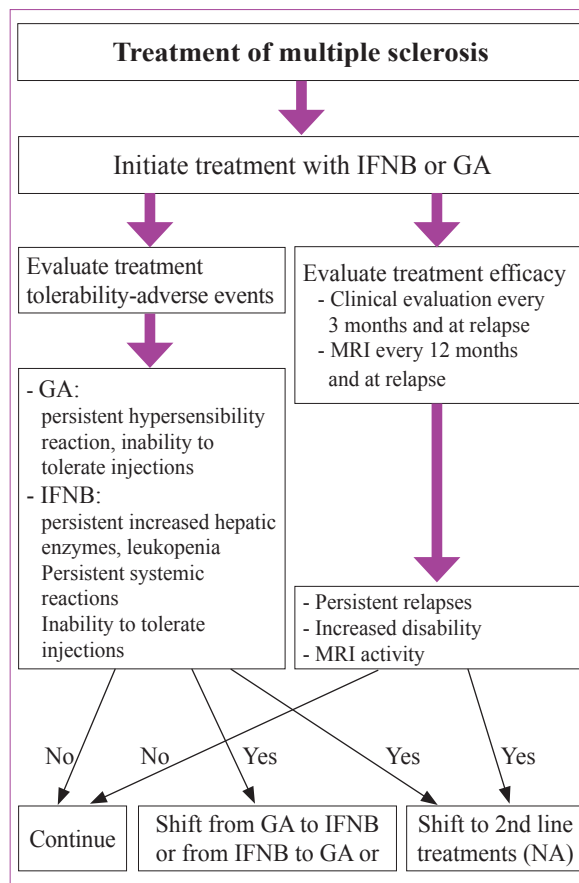
- To shift from IFNB to GA or vice-versa. For patients treated with IFNB, there is evidence that the presence and persistence of neutralising antibodies (NABs) to IFNB is related to lack of biological activity of IFNB<sup>60, 61</sup>. Patients failing IFNB or demonstrating IFNB neutralizing antibodies can be offered therapy with GA; an increase of IFNB dosage can also be considered for patients without neutralizing antibodies. Patients failing GA therapy can be considered for treatment with IFNB.

- To shift to second line treatments: this option should be considered in particular for cases with a very active form of MS.

Natalizumab (NA) has shown a strong effect on disease activity in a double-blind placebo-controlled trial of A-MS<sup>62</sup> reducing relapse rate by 68% and slowing disease progression by 54% after two years of treatment. NA is well tolerated with the advantage of a simple way of administration (i.v. every 28 days), however the occurrence of JC-virus mediated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML), with a risk of about 1:1000, the possible increased risk of melanoma, the potential hepatotoxicity must be taken into account<sup>63</sup>. Many post-marketing studies are ongoing in adults to establish these adverse events in clinical practice. The risk of PML can now be predicted testing for the presence of anti-JCV antibodies, being the risk related only to positive patients<sup>64</sup>.

NA was demonstrated to be effective in three single cases with very active MS and failure to first line treatments<sup>65-67</sup>, and in three MS patients with many relapses and MRI activity who were treated with NA 3-5 mg/Kg every 28 days, obtaining a suppression of disease activity<sup>68</sup>.

NA was safe and well tolerated in a cohort of nineteen pediatric MS subjects (mean age 14.6 ± 2.2 years, mean number of attacks = 5.2 ± 2.0 during the pretreatment phase of months) who were treated with natalizumab at the dose of 300 mg every 28 days<sup>69</sup>. Patients received a median number of 15 infusions (range 6-26). All the patients remained relapse free during the whole follow up and only one subject presented a reversible worsening of pre-existing symptoms during the first infusion. The median EDSS decreased from 2.5 to 2.0 at the last visit (p < 0.001). EDSS remained stable in 5 cases, decreased by at least 0.5 point in 6 cases, and by at least 1 point in 8 cases. During the follow-up, no Gd-enhancing lesions were detected (p = 0.008) while three patients



**Figure 1** Diagnosis of multiple sclerosis.

developed new T2-visible lesions at month 6 scan. These positive results have been confirmed in a cohort of 34 subjects treated with a longer follow up<sup>70</sup>. Further studies are necessary to better define the role of NA as a second-line treatment of Ped-MS, however these preliminary data show that NA is very effective and well tolerated in Ped-MS.

Mitoxantrone is approved for the treatment of active MS in adults but the increased risk of severe adverse events such as leukaemia, cardiomyopathy, infections, infertility, in addition to side effects such as nausea, vomiting, hair loss strongly limit the use of this drug in the pediatric population. In particular, some recent studies have shown a high risk of leukaemia, 1:333 in a study including 5472 cases<sup>71</sup>, 1:140 in an Italian multicentre survey of 2854 cases<sup>72</sup>.

Cyclophosphamide (Cy) is not licensed for MS treatment, but it has a powerful effect to reduce disease activity in adult-MS. Cy has been used in a group of 17 Ped-MS patients with a mean age of 15 years and evidence of disease activity, as they received a mean of 2.5 steroid courses in the previous year, in spite of other first- (14 cases) and second-line (9 cases) treatments<sup>73</sup>. Three different treatment regimens were used: induction therapy alone, induc-

tion therapy with pulse maintenance therapy, pulse maintenance therapy alone. The dose ranged from 500 to 1000mg/m<sup>2</sup>. EDSS score reduced in most cases after 1 year. Three children remained relapse free, 12 reduced their annualised relapse rate from 3.8 to 1.6. Adverse events were frequent (nausea and vomiting in 15 patient, lymphopenia in 16, anemia in 10, alopecia in 10, menstrual disorders in 5 out of 10 girls; in rare cases thrombocytopenia, hematuria, infections, fatigue, urticaria, myalgias); they were severe in a few patients (amenorrhea in 3, sterility in 1, osteoporosis in 2, bladder cancer in 1). For these reasons Cy should be considered a second-line treatment for carefully selected and monitored children with aggressive MS refractory to first-line therapies.

To conclude, limited published data seem to suggest that NA and Cy are effective in Ped-MS with active course. Further studies are necessary to define the dose, the treatment duration, and the occurrence of short- and long-term adverse effects. The possibility to predict the risk of developing PML thanks to the test to detect anti-JCV antibodies opens new perspectives in favour to Natalizumab.

### □ New treatments

In the next future many oral or injectable agents will become available for the treatment of adults with MS:

- Cladribine is a new oral immunosuppressant with a strong effect in reducing clinical relapses, disease progression, and MRI activity. Unfortunately this medication has not been approved by Regulatory Authorities. A phase III trial has randomised 1326 patients to receive two different cumulative doses of cladribine or placebo in a 1:1:1 ratio<sup>74</sup>; the active treatment significantly reduced annualised relapse rate (0.14 and 0.15 respectively vs.0.33), the risk of disease progression, and brain lesion count on MRI. A phase III trial evaluating the effect of cladribine to delay the conversion to MS after a first demyelinating episode is ongoing.

- Fingolimod is another powerful oral immunomodulating agent, recently approved for the treatment of RR-MS by FDA and EMA; in a phase III trial including 1292 patients, oral fingolimod at a dose of either 1.25 or 0.5 mg significantly reduced annualised relapse rate compared to IFNB-1a 30 mg weekly (0.20 and 0.16 respectively vs 0.33)<sup>75</sup>. In another study<sup>76</sup> the same doses of fingolimod were compared with placebo after 24 months of treatment. Both doses of fingolimod reduced relapse rate (0.16 and 0.18 respectively vs. 0.40), the probability of disease progression (16.6% and 17.7% respectively vs. 24.1%), and MRI measures.

- Teriflunomide has demonstrated to reduce MRI

activity in a phase II study, together with some positive clinical outcome measures<sup>77</sup>; a phase III trial has been concluded and results have been presented atECTRIMS congress 2010<sup>78</sup>.

- Fumarate reduced several measures of MRI activity and reduced relapse rate by 32% in a phase II study<sup>79</sup>; a phase III study is ongoing.

- Laquinimod has shown an effect on MRI and clinical measures given at the dose of 0.6 mg in a phase II study enrolling 306 patients<sup>80</sup>; a phase III trial has been concluded, showing an effect on disease progression and MRI measures.

- Rituximab was effective in a phase I study including RR-SM<sup>81</sup>, and partially effective in primary progressive MS patients with evidence of MRI activity<sup>82</sup>. It was effective in an adolescent with a severe evolution of MS<sup>83</sup>.

- Daclizumab reduced disease activity in RR-MS patients who experienced persistent MS disease activity with interferon beta therapy in a phase II study<sup>84</sup>.

- Alemtuzumab strongly reduced the rate of sustained accumulation of disability and the annualised relapse rate in comparison with Rebif in a phase II trial<sup>85</sup>. A phase III trial is ongoing.

The extension of new drugs in Ped-MS needs careful demonstration of their safety in adults, and careful evaluation of potentially negative effects in children in relation to their specific mechanisms of action. In particular it should be carefully considered the risk of infections, due to the greater exposure to infections in young subjects, of cancer, and the potential effects on reproductive function and physical development, with a careful surveillance of short- and long-term safety and tolerability.

The conduction of clinical trials with new medications in children with MS poses many practical and ethical problems. This issue has been recently addressed by the International Pediatric MS Study Group, which has elaborated this position<sup>86</sup>:

- 1.- Exposure of pediatric MS patients to new therapeutic agents should occur in the context of carefully designed clinical trials. Off-label use of emerging therapies is generally discouraged, with the hope that pediatric MS patients may be enrolled in well-controlled, robust clinical trials evaluating appropriate agents.

- 2.- New and emerging therapies of high potency and potentially serious or life-threatening toxicity, should have a reasonable period of post-hoc safety information from adults before consideration for study in the pediatric age group. Re-examination for pediatric indications emphasizing safety and tolerability in this age group is then reasonable.

- 3.- For new and emerging therapies with proven

efficacy demonstrated by phase III trials in adults and favorable side effect profiles, appropriate studies in pediatric MS should be conducted to evaluate safety and efficacy.

4.- Pediatric MS studies could be developed in tandem with phase III adult RRMS trials only if available safety data demonstrates a favorable risk/benefit ratio, information exists on drugs with the same or similar mechanism of action or if sufficient safety data in children treated with the drug for other disorders already exists.

5.- Placebo-controlled trials in pediatric MS should be of brief duration and should have rigorous monitoring to ensure a rescue strategy for children in the placebo arm who experience rapid accrual of physical, cognitive or MRI burden of disease.

6.- In situations where use of a specific therapy is restricted to very small patient populations (such as patients with severe or refractory MS), a clinical trial may not be feasible. In this situation, a registry of all treated patients should be employed to capture both short-term and long-term safety and tolerability.

7.- All pediatric MS clinical trials should include a long-term registry to capture information about long-term safety and development and fertility parameters.

## □ Conclusions

At present, no formal clinical trials of IAs have been performed in the pediatric MS patients: the use of IAs such as interferon-beta and Glatiramer acetate, mainly based on results on clinical trials in adults,

appear to be safe and well tolerated in children and adolescents with MS.

For this reason the use of these medication is recommended in children and adolescents with active RR-MS, to reduce the risk of relapses and the risk of disease progression<sup>17</sup>. A careful clinical follow up of patients must be planned to prevent and minimize adverse effects, and to adapt the treatment according to the clinical evolution of MS.

In cases who have a poor response to a certain drug, clinicians can consider the option to increase the dose in cases treated with low dose IFNB and negative for neutralizing antibodies, or to switch subjects to another first-line or to switch to second-line treatments. Cyclophosphamide and Natalizumab can be offered to patients with an active evolution and a poor response to first-line treatments. Further studies are needed to better evaluate their safety. The risk of PML related to natalizumab treatment can now be minimized with anti-JCV antibodies test.

In addition to pharmacological treatment, the care of children and adolescents with MS requires a multidisciplinary team, with physio- and occupational therapists, psychologists and social workers, in addition to pediatric or adult neurologists<sup>1</sup>. As diagnosis of MS has a strong impact on patients and their families, a psychological and social support should be offered to reduce the emotional impact of MS, to face the physical and psychological limitations in family, school and social activities, and to strengthen the compliance with medication.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, et al. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurology* 2007;6:887-902.
- 2.- Krupp L, Banwell B, Tenembaum S, for the International Pediatric MS Study Group, Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 2007;68(suppl. 2):S7-S12.
- 3.- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302.
- 4.- Ghezzi A, Pozzilli C, Liguori M, et al. Prospective study of multiple sclerosis with early onset. *Mult Scler* 2002;8:115-8.
- 5.- Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med* 2007;365:2603-13.
- 6.- Gusev E, Boiko A, Bikova O, et al. The natural history of early onset multiple sclerosis: comparison of data from Moscow and Vancouver. *Clin Neurol Neurosurg* 2002;104:203-7.
- 7.- Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009;66:54-59.
- 8.- Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, et al. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology* 2002;59:1006-10.
- 9.- Pohl D, Rostasy K, Reiber H, Hanefeld F. CSF characteristics in early-onset multiple sclerosis. *Neurology* 2004;63:1966-7.
- 10.- Chabas D, Castello-Trivino T, Mowry EM, et al. Vanishing MS T2-bright lesions before puberty: a distinct MRI phenotype. *Neurology* 2008;71:1090-3.
- 11.- Waubant E, Chabas D, Okuda D, et al. Difference in

- disease burden and activity in pediatric patients on brain magnetic resonance imaging at time of multiple sclerosis onset vs adults. *Arch. Neurol* 2009;66:967-71.
- 12.- Banwell BL, Anderson PE. The cognitive burden of multiple sclerosis in children. *Neurology* 2005;64:891-4.
  - 13.- MacAllister WS, Belman AL, Milazzo M, et al. Cognitive functioning in children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology* 2005;64:1422-5.
  - 14.- Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, et al. Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. *Neurology* 2008;70:1891-7.
  - 15.- Amato MP, Goretti B, Ghezzi A. Cognitive and psychosocial features in childhood and juvenile MS Two-year follow-up *Neurology* 2010;75:1134.
  - 16.- Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002;58:169-78.
  - 17.- Ghezzi A, Banwell B, Boyko A, et al. (2010) The management of MS in children: A European view. *Mult Scler* 2010;16:1258-67.
  - 18.- Banwell B, Bar-Or A, Giovannoni G, et al. Therapies for multiple sclerosis: considerations in the pediatric patient. *Nat Rev Neurol* 2011;7:109-22.
  - 19.- Banwell B. Treatment of children and adolescents with multiple sclerosis. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2005;5:391-401.
  - 20.- Barnes D, Hughes RA, Morris RW, et al. Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet* 1997;349:902-6.
  - 21.- Morrow SA, Stoian CA, Dmitrovic J, et al. The bioavailability of IV methylprednisolone and oral prednisone in multiple sclerosis. *Neurology* 2004;63:1079-80.
  - 22.- Optic Neuritis Study Group. The 5-year risk of MS after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Neurology* 1997;49:1404-13.
  - 23.- Compston A, and Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002;359:1221-31.
  - 24.- Zivadinov R, Rudick RA, De Masi, et al. Effects of IV methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Neurology* 2001;57:1239-47.
  - 25.- Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological disorders. *Eur J Neurol* 2008;15:893-908.
  - 26.- Lehmann HC, Hartung HP, Hetzel GR, et al. Plasma exchange in neuroimmunological disorders: Part 1: Rationale and treatment of inflammatory central nervous system disorders. *Arch Neurol* 2006;63:930-5.
  - 27.- Takahashi I, Sawaishi Y, Takeda O, et al. Childhood multiple sclerosis treated with plasmapheresis. *Pediatr Neurol* 1997;17:83-7.
  - 28.- Bashir K. Plasma exchange and IV immunoglobulin for acute demyelinating relapses in Demyelinating disorders of the central nervous system in childhood Chabas D & Waubant E eds, Cambridge Medicine, 2011.
  - 29.- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: I clinical results of a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:655-61.
  - 30.- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the UBC MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of MS: final outcome of the randomised controlled trial. *Neurology* 1995;53:1277-85.
  - 31.- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick, RA, et al. Intramuscular interferon beta 1-a for disease progression in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:285-94.
  - 32.- PRISM Study Group. Randomized double-blind placebo controlled study of interferon beta 1-a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498-504.
  - 33.- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995;45:1268-76.
  - 34.- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:898-904.
  - 35.- Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001;357:1576-82.
  - 36.- Kappos L, Polman C, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67:1242-9.
  - 37.- Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated andomis (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2009;374:1503-11.
  - 38.- Kappos L, Freedman MS, Polman C, et al. 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 *Lancet Neurol* 2007;370:389-97.

- 39.- Soriani MP, Bonzano L, Roccatagliata L, et al. Magnetic resonance imaging as a potential surrogate for relapses in multiple sclerosis. A meta-analytic approach. *Ann Neurol* 2009;65:268-75.
- 40.- Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A, et al. New natural history of interferon-beta treated relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007;61:300-6.
- 41.- Trojano M, Pellegrini F, Paolicelli D, et al. Real-life impact of early interferon beta therapy in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2009;66:513-20.
- 42.- Filippi M, Rovaris M, Inglese M, et al. Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1489-96.
- 43.- Fisher JS, Priore RL, Jacobs LD, et al. Neuropsychological effects of interferon-beta-1a in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol* 2000;48:885-92.
- 44.- Kappos L, Freedman M, Polman CH, et al. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol* 2009;11:987-97.
- 45.- Patti F, Amato MP, Bastianello S, et al. Effects of immunomodulatory treatment with subcutaneous interferon beta-1a on cognitive decline in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16:68-77.
- 46.- Waubant E, Hietpas J, Stewart T, et al. Interferon beta-1a in children with multiple sclerosis is well tolerated. *Neuropediatrics* 2001;32:211-3.
- 47.- Mikaeloff Y, Moreau T, Debouverie M, et al. Interferon-beta treatment in patients with childhood-onset multiple sclerosis. *J Pediatr* 2001;139:443-6.
- 48.- Kornek B, Bernert G, Balassy C, et al. Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics* 2003;34:120-6.
- 49.- Pohl D, Rostasy K, Gartner J, Hanefeld F. Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. *Neurology* 2005;65:888-90.
- 50.- Ghezzi A, Amato MP, Gallo P, et al. Disease modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of the ITEMS (immunomodulatory treatment of early-onset MS) study group. *Multiple sclerosis. Mult Scler* 2005;11:420-4.
- 51.- Banwell B, Reder AT, Krupp L, et al. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2006;66:472-6.
- 52.- Tenenbaum SN, Segura MJ. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis. *Neurology* 2006;67:511-3.
- 53.- Ghezzi A, Amato MP, Annovazzi P, et al. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience. *Neurol Sci* 2009;30:193-9.
- 54.- Pakdaman H, Fallah A, Sahraian MA, et al. Treatment of early onset multiple sclerosis with suboptimal dose of interferon beta-1a. *Neuropediatrics* 2006;37:257-60.
- 55.- Mikaeloff Y, Caridde G, Tardieu M, et al. Effectiveness of early beta interferon on the first attack after confirmed multiple sclerosis: a comparative study. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12:205-9.
- 56.- Rio J, Nos C, Tintorè M, et al. Defining the response to interferon-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2006;59:344-52.
- 57.- Portaccio E, Zipoli V, Siracusa G, et al. Response to interferon-beta therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a comparison of different clinical criteria. *Mult Scler* 2006;12:281-6.
- 58.- Freedman MS, Patry DG, Grand'Maison F, et al. Treatment randomised n in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 2004;31:157-68.
- 59.- Río J, Comabella M, Montalban X. Predicting responders to therapies for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2009;5:553-60.
- 60.- Malucchi S, Gilli F, Caldano M, et al. Predictive markers for response to interferon therapy in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2008;70:1119-27.
- 61.- Sørensen PS, Deisenhammer F, Duda P, et al. Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2005;12:817-27.
- 62.- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomised, placebo-controlled trial of Natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899-910.
- 63.- Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 2010;9:438-46.
- 64.- Gorelik L, Lerner M, Bixler S, et al. Anti-JC virus antibodies: implications for PML risk stratification. *Ann Neurol* 2010;68:295-303.
- 65.- Boriello G, Prosperino L, Lucchetti A, Pozzilli C. Natalizumab treatment in pediatric multiple sclerosis: a case report. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13:67-71.
- 66.- Appleton RE, Boggild M. Natalizumab in paediatric multiple sclerosis and service implication. *Dev Med & Child Neurol* 2009;758-9.
- 67.- Putzki N, Stich O, Gartzke K. Natalizumab treatment in paediatric multiple sclerosis: a case of induction, de-escalation and escalation. *European Journal of Neurology* 2010;17:11.
- 68.- Huppke P, Stark W, Zurcher C, et al. Natalizumab use

- in pediatric multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008; 65:1655-8.
- 69.- Ghezzi A, Pozzilli IC, Brescia-Morra V, et al. Safety and effectiveness of natalizumab in paediatric multiple sclerosis: results of 17 patients. *Neurology* 2010;75:912-7.
- 70.- Ghezzi A, Pozzilli C, Grimaldi L, et al. Safety and efficacy of natalizumab in a cohort of 34 italian pediatric MS patients *Mult Scler* 2010; P774.
- 71.- Ellis R, Boggild M. Therapy related acute leukaemia with mitoxantrone: what is the risk and can we minimise it? *Mult Scler* 2009;15:505-8.
- 72.- Martinelli V, Capra R, Cocco E, et al. High incidence of acute leukaemia in multiple sclerosis patients treated with mitoxantrone: a retrospective multicentre Italian study. *Mult Scler Suppl* 2009;2: S167-70.
- 73.- Makhani N, Gorman MP, Branson HM, et al. Cyclophosphamide therapy in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2009;72:2076-82.
- 74.- Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *New Eng J Med* 2010;362:416-26.
- 75.- Cohen J, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *New Eng J Med* 2010;362:402-15.
- 76.- Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *New Eng J Med* 2010;362:387-401.
- 77.- O'Connor PW, Freedman MS, Bar-Or A, et al. A phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology* 2006; 66:894-900.
- 78.- Li DK, O'Connor PW, Confavreux C for the Multiple Sclerosis Teriflunomide Trial Group, Long-term brain MRI and clinical assessments of teriflunomide for the treatment of multiple sclerosis: extension of a phase II study. *Mult Scler* 2010;P431.
- 79.- Kappos L, Gold R, Miller DH, et al. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre randomised double-blind placebo-controlled phase Iib study. *Lancet* 2008;372:1463-72.
- 80.- Comi G, Pulizzi A, Rovaris M, et al. Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity im patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre randomised double-blind placebo-controlled phase Iib study. *Lancet* 2008;371:2085-92.
- 81.- Bar-Or A, Calabresi PA, Arnold D, et al. Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 72-week, open-label, phase I trial. *Ann Neurol* 2008;63: 395-400.
- 82.- Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 2009;66:460-71.
- 83.- Karenfort M, Kieseier BC, Tibussek D, et al. Rituximab as a highly effective treatment in a female adolescent with severe multiple sclerosis. *Dev Med Child Neurol* 2009;51:159-61.
- 84.- Bielekova B, Howard T, Packer AN, et al. Effect of anti-CD25 antibody daclizumab in the inhibition of inflammation and stabilization of disease progression in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66:483-9.
- 85.- The CAMMS223 Trial Investigators. Alentuzumab vs. Interferon Beta-1a in early multiple sclerosis. *New Engl J Med* 2008;359:1786-801.

ANA M<sup>a</sup> ALONSO TORRES  
*Unidad de Neuroinmunología.  
Instituto de Neurociencias Clínicas.  
Hospital Regional Universitario Carlos Haya.  
Málaga.*

## Etiopatogenia

### ► Seasonality of admissions with multiple sclerosis in Scotland

Handel AE, Disanto G, Jarvis L, McLaughlin R, Fries A, Ebers GC, Ramagopalan SV.  
*European Journal of Neurology* 2011 August;18(8):1109-11.

Estudios previos han descrito un patrón estacional en el riesgo de recaídas en la EM. En este estudio se analizan las admisiones debidas a EM en Escocia para analizar esta posible estacionalidad. Se obtienen los registros de admisiones desde 1997 hasta 2009 del Scottish Morbidity Register, obteniendo ingresos agudos y de hospital de día de 7098 EM y 6.243.690 no EM. Se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos ( $p = 0.0015$ ), con un exceso de admisiones por EM en abril y junio y un déficit en marzo y octubre. Las admisiones por EM en Escocia muestran un patrón estacional significativo a lo largo del año, quedando pendiente identificar los factores ambientales que lo producen.

### ► Proposed chronic cerebrospinal venous insufficiency criteria do not predict multiple sclerosis risk or severity

Centonze D, Floris R, Stefanini M, Rossi S, Fabiano S, Castelli M, Marziali S, Spinelli A, Motta C, Garaci FG, Bernardi G, Simonetti G.  
*Annals of Neurology* 2011 July;70(1):52-9.

Aún no está claro de qué manera la insuficiencia venosa cerebroespinal crónica (CCSVI) está asociada con la EM, ya que diferencias metodológicas sustanciales han sido esgrimidas por Zamboni para explicar la ausencia de resultados de otros grupos. Además, no se ha estudiado al completo la influencia de esta insuficiencia en la severidad de la EM. Estos datos son especialmente importantes en tanto en cuanto se están ofreciendo cada vez más a los pacientes procedimientos quirúrgicos no regulados para tratar sus estenosis venosas. En este trabajo se estudia la CCSVI en 84 pacientes y 56 controles sanos aplicando el método de Zamboni para la identificación. No se encontraron diferencias ( $p = 0.12$ ) en la frecuencia de CCSVI entre pacientes y controles. Además, no aparecieron diferencias entre los

pacientes con y sin CCSVI en cuanto a las principales variables clínicas, como duración de la enfermedad, tiempo hasta el primer brote, curso en brotes o progresivo y riesgo de progresión a forma secundaria. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a las medidas de discapacidad, como la EDSS, el índice de medio de progresión y el índice medio de severidad. El porcentaje de pacientes que alcanzan la EDSS 4.0 o 6.0 es similar en los dos grupos, y no se encontró correlación entre el grado de discapacidad y el número de criterios de CCSVI positivos. Los resultados de este trabajo indican que la CCSVI no participa ni en el riesgo de EM ni en su severidad.

### ► Gestational vitamin D and the risk of multiple sclerosis in offspring

Mirzaei F, Michels KB, Munger K, O'Reilly E, Chitnis T, Forman MR, Giovannucci E, Rosner B, Ascherio A.  
*Annals of Neurology* 2011 July;70(1):30-40.

Se ha propuesto un papel protector de la vitamina D en el desarrollo de la EM, pero el efecto de la vitamina D gestacional en el desarrollo de EM en la edad adulta no se ha estudiado. En 2001, 35794 madres de participantes en el Nurses' Health Study II realizaron un cuestionario acerca de sus experiencias y dieta durante el embarazo. Se recogen los datos de consumo de leche, ingesta de vitamina D y la predicción de las cifras de 25-hydroxivitamina D sérica durante el embarazo, y el riesgo de las hijas de desarrollar EM. Se diagnosticaron 199 mujeres de EM, el riesgo relativo fue mas bajo en las mujeres nacidas de madres con ingesta de leche o vitamina D elevada durante el embarazo. La tasa de riesgo ajustada de padecer EM fue de 0.62 (intervalo de confianza del 95% de 0.40-0.95,  $p = 0.001$ ) en las enfermeras cuyas madres tomaban de 2 a 3 vasos de leche al día frente a las que tomaban menos de tres al mes. Fue de 0.55 (95% IC, 0.35-0.91;  $p = 0.002$ ) para las hijas cuyas madres estaban en el quintil más alto de ingesta de vitamina D, frente a las del más bajo. Según estos resultados, se puede concluir que la ingesta elevada de leche y vitamina D durante el embarazo puede estar asociada a menor riesgo de desarrollar EM en los descendientes.

## Clínica

### ► Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis

Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Martinelli V, Moiola L, Patti F, La Mantia L, Mancardi GL, Solaro C, Tola MR, Pozzilli C, De Giglio L, Totaro R, Lugaresi A, De Luca G, Paolicelli D, Marrosu MG, Comi G, Trojano M, Amato MP.  
Neurology 2011 July 12;77(2):145-50.

En este trabajo se pretende analizar la relación entre la lactancia y el riesgo de brotes en el puerperio en una cohorte importante de pacientes con EM. Se realiza seguimiento prospectivo de mujeres con EM embarazadas de 21 centros de EM italianos, reuniendo datos sobre la lactancia materna mediante una entrevista estandarizada. De 423 embarazos en 298 mujeres, 302 llegaron a término. A las pacientes se las siguió hasta, al menos, un año tras el parto. El perfil temporal de brotes antes, durante y después del embarazo no fue diferente entre las pacientes que dieron lactancia y las que no. En el análisis multivariable, el único factor que predijo los brotes en el postparto fue el número de brotes en el año previo al embarazo, y durante este. En esta muestra, la lactancia no se relacionó con el número de brotes en el postparto. La asociación previamente reportada entre lactancia y menor riesgo de brotes en postparto puede simplemente reflejar diferentes comportamientos de las pacientes dependiendo de la actividad previa de la enfermedad. Estos resultados pueden ayudar a los neurólogos a la hora de aconsejar a las madres sobre la conveniencia de la lactancia materna. En pacientes con alto riesgo de brotes tras el parto, podría ser una opción no recomendar la lactancia materna para iniciar tratamiento de forma precoz en el postparto.

### ► Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment

Hellwig K, Haghikia A, Gold R.  
Multiple Sclerosis 2011 August;17(8):958-63.

El tratamiento con natalizumab debe ser suspendido tres meses antes de programar un embarazo. El objetivo de este trabajo es analizar la seguridad y el efecto de la exposición a natalizumab en el embarazo. Se realiza seguimiento prospectivo de 35 pacientes con EM en tratamiento con natalizumab que quedan embarazadas de forma no programada, jun-

to con 23 pacientes con EM que quedan embarazadas sin estar en ningún tratamiento. De las pacientes en tratamiento con natalizumab, 29 mujeres dieron a luz a 28 hijos sanos; un niño presentó hexadactilia. Cinco embarazos terminaron en aborto espontáneo y una paciente decidió realizar una interrupción voluntaria del embarazo. La actividad de la EM no rebrotó durante el embarazo o postparto tras dejar el natalizumab, sin diferencias significativas con el grupo de pacientes no tratadas.

## Diagnóstico

### ► Grey matter volume in a large cohort of MS patients: relation to MRI parameters and disability

Roosendaal SD, Bendfeldt K, Vrenken H, Polman CH, Borgwardt S, Radue EW, Kappos L, Pelletier D, Hauser SL, Matthews PM, Barkhof F, Geurts JJ.  
Multiple Sclerosis 2011 September;17(9):1098-106.

A pesar de que actualmente la afectación de la sustancia gris en la EM está totalmente reconocida, los determinantes del volumen de sustancia gris y su relación con la discapacidad aún no están claros. Los objetivos de este trabajo es medir los volúmenes de sustancia gris y blanca en los diversos fenotipos clínicos; identificar los parámetros de RMN asociados con el volumen de sustancia gris; y estudiar los volúmenes de sustancia gris y blanca como variables explicativas del empeoramiento clínico. Se trata de un estudio transversal de RMN de 95 CIS, 657 EMRR, 125 EMSP y 50 EMPP de tres centros distintos. Se realiza la medición de volúmenes de sustancia gris y blanca junto con los volúmenes lesionales en T1 y T2. La discapacidad física se mide mediante EDSS y la discapacidad cognitiva mediante el Paced Auditory Serial Addition Task. Se realiza un análisis de regresión múltiple. El volumen de sustancia gris fue menor en los pacientes con EMRR que en los CIS, e incluso se encontró una atrofia relativa mayor en los EMSP. En contraste, el volumen de sustancia blanca fue similar en los pacientes con EMRR y EMSP. El volumen de sustancia gris fue el predictor independiente más fuerte para la discapacidad física y el déficit cognitivo, y se asoció con los volúmenes lesionales en T1 y T2. Los resultados muestran que el volumen de sustancia gris es menor en la forma SP que en la RR, y explica el empeoramiento físico y cognitivo mejor que el volumen de sustancia blanca, relacionándose de forma directa con la carga lesional.

## ► The predictive value of gray matter atrophy in clinically isolated syndromes

Calabrese M, Rinaldi F, Mattisi I, Bernardi V, Favaretto A, Perini P, Gallo P.  
Neurology 2011 July 19;77(3):257-63.

A pesar de que la atrofia de la sustancia gris está reconocida como un proceso habitual en la EM, se han obtenido resultados contradictorios en pacientes con Síndrome Clínico Aislado (CIS). En este trabajo se recogen datos de 105 pacientes con CIS y 42 controles sanos. En la evaluación basal, 65 de los 105 pacientes cumplían criterios de diseminación en espacio. Todos los pacientes realizaron valoraciones clínicas mediante EDSS cada 6 meses, y RMN basal y anualmente durante 4 años. Se analizaron el espesor cortical y la atrofia de sustancia gris profunda. No se encontraron diferencias con el grupo control en la evaluación basal salvo en el volumen cortical cerebeloso. Durante el seguimiento, 59 pacientes convirtieron a EM (46 de ellos tenían diseminación en el espacio al inicio). Cuando se comparan estos con los controles, se observa atrofia significativa en el giro precentral, frontal superior, tálamo y putamen. Tras un análisis multivariable, la atrofia del giro frontal superior, tálamo y cerebelo se mostraron como predictores independientes de conversión a EM. La atrofia selectiva de sustancia gris es importante en los pacientes con CIS que convierten a EM, siendo necesario profundizar en esta línea para añadir estos datos en el diagnóstico de los CIS.

## ► Clinical consequences of MRI activity in treated multiple sclerosis

Cadavid D, Kim S, Peng B, Skurnick J, Younes M, Hill J, Wolansky LJ, Cook SD.  
Multiple Sclerosis 2011 September;17(9):1113-21.

La inflamación en una RMN cerebral es el marcador más sensible de actividad de la enfermedad en la EM, pero sus consecuencias clínicas aún se discuten. En este trabajo se investigan las implicaciones clínicas de esta actividad en pacientes tratados con dos diferentes tratamientos modificadores de primera línea. Setenta y cinco pacientes con EMRR (n = 61) o síndrome clínico aislado (n = 14) sin tratamiento del ensayo BECOME se randomizan para recibir interferón Beta-1b o acetato de glatirámico y se siguen durante dos años con RMN mensuales optimizadas para detectar actividad inflamatoria. El 46,4% de los pacientes presentan remisión en RMN de forma transitoria; y el 23,2%,

permanentemente. No se encontraron diferencias entre los dos tratamientos en cuanto a remisión en RMN, progresión clínica, discapacidad física o función cognitiva. El porcentaje de pacientes libres de brotes fue del 87,5% en el grupo con remisión completa, 47,6% en el que nunca presentó remisión en RMN y del 59,4% en el que presentó remisión transitoria (p=0.017). Diferencias similares se encontraron en cuanto a la progresión de la discapacidad sostenida en seis meses medida mediante *timed 25 foot walk* y la EDSS. La función cognitiva fue más baja basalmente en el grupo sin remisión, mejorando menos en los test repetidos durante los dos años de tratamiento. Concluyen que la falta de remisión en RMN durante el tratamiento con interferón Beta-1b o acetato de glatirámico se asocia con una mayor tasa de brotes y un empeoramiento físico y cognitivo.

## Tratamiento

### ► Autoimmune disease after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis in a multicenter cohort

Cosburn M, Pace AA, Jones J, Ali R, Ingram G, Baker K, Hirst C, Zajicek J, Scolding N, Boggild M, Pickersgill T, Ben-Shlomo Y, Coles A, Robertson NP.  
Neurology 2011 August 9;77(6):573-9.

El objetivo de este trabajo es definir la frecuencia, factores de riesgo y momento de aparición de patologías autoinmunes tras el tratamiento con alemtuzumab para la EM. Para esto se analizan de forma prospectiva los datos clínicos y serológicos de 248 pacientes con EM tratados con alemtuzumab, con un seguimiento medio de 34,3 meses (rango 6.7-107.3). El 22,2% desarrollaron alguna enfermedad autoinmune, siendo la más frecuente la tiroidea (15,7%). Aparecieron tanto enfermedades hematológicas, renales o dermatológicas como desarrollo asintomático de autoanticuerpos. Estas patologías se presentaron a partir de la segunda semana tras el tratamiento, y fueron más frecuentes sobre los 12-18 meses de la primera administración. No se identificaron nuevos casos más allá de los 60 meses tras el inicio del tratamiento. El riesgo resultó independiente de la dosis total de alemtuzumab o del intervalo entre dosis. Mientras que los factores de riesgo habituales (incluyendo edad y sexo) para enfermedad autoinmune no influyeron en su aparición en estos casos, sí aumentaron el riesgo la historia familiar de enfermedad autoinmune (*odds ratio* 7.31) y la historia personal de tabaquismo (*odds ra-*

tio 3.05). Este trabajo concluye que el riesgo acumulado de desarrollar enfermedad autoinmune tras el tratamiento con alemtuzumab es del 22,2%, más frecuente entre los 12 y los 18 meses, con un mayor riesgo para aquellos pacientes con historia de tabaquismo y antecedentes familiares de enfermedad autoinmune.

■> **Probiotic helminth administration in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 1 study**

Fleming JO, Isaak A, Lee JE, Luzzio CC, Carrithers MD, Cook TD, Field AS, Boland J, Fabry Z. *Multiple Sclerosis* 2011 June;17(6):743-54.

El tratamiento probiótico, basado en la hipótesis de la higiene, como es el caso de la administración de huevos del helminto no patógeno *Trichuris Suis*, ha resultado seguro y efectivo en la enfermedad autoinmune inflamatoria intestinal. En este estudio se presentan los datos de un estudio fase I en EM (Helminth-induced immunomodulatory Study, HINT 1). A cinco sujetos con EM recién diagnosticada sin tratamiento se les administran 2500 huevos de TS vía oral cada dos semanas durante tres meses en un ensayo exploratorio. El número medio de lesiones nuevas con captación de gadolinio bajó de 6.6 basal a 2.0 al final, y dos meses tras acabar el tratamiento subió a 5.8. No aparecieron efectos adversos significativos. En cuatro de los cinco sujetos aumentaron los niveles séricos de las citocinas IL-4 y IL-10. Como conclusión, esta terapia fue bien tolerada en el primer estudio con este producto probiótico en pacientes con EMRR, y se observó una tendencia positiva en los resultados tanto de RMN como inmunológicos. Serán necesarias posteriores investigaciones para conocer mejor la seguridad, los efectos y el mecanismo de acción de este tratamiento inmunomodulador.

■> **Simvastatin as add-on therapy to interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (SIMCOMBIN study): a placebo-controlled randomised phase 4 trial**

Sorensen PS, Lycke J, Erälina JP, Edland A, Wu X, Frederiksen JL, Oturai A, Malmeström C, Stenager E, Sellebjerg F, Sondergaard HB. *Lancet Neurology* 2011 August;10(8):691-701.

Se presentan los datos de un estudio fase IV con simvastatina, estatina con propiedades antiinflamatorias, asociada a interferón beta en el tratamiento de la EM. Se reclutaron pacientes sin tratamiento previo, con EMRR en un ensayo multicéntrico, doble ciego, randomizado con grupos paralelos de in-

terferón beta-1a intramuscular (30 µg semanales) con 80 mg de simvastatina diarios o placebo. Los efectos adversos fueron leves, sin diferencias entre los dos grupos. No se obtuvieron resultados significativos que mostrasen diferencias entre los dos grupos en cuanto a tasa anual de brotes, tiempo al primer brote, número de lesiones nuevas o aumentadas en T2 y porcentaje de pacientes sin actividad. En este estudio, el tratamiento con simvastatina asociada a interferón no muestra un efecto beneficioso. No se puede excluir, aunque parece poco probable, que otra estatina sí pudiese proporcionar beneficios.

■> **Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study**

Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Kappos L, Montalban X, Pelletier J, Stites T, Wu S, Holdbrook F, Zhang-Auberson L, Francis G, Cohen JA. *Lancet Neurology* 2011 June;10(6):520-9.

En un ensayo fase III a 12 meses en pacientes con EMRR, fingolimod mostró mayor eficacia en la tasa de brotes y los objetivos de RMN al compararse con interferón Beta-1a. Con esta extensión se pretenden dos cosas: comparar el primer y el segundo año en los pacientes que iniciaron con interferón; y la diferencia a los 24 meses entre los dos grupos. Los pacientes que fueron randomizados en el estudio original para recibir 0,5 o 1,25 mg de fingolimod siguieron con su dosis. Aquellos que recibieron interferón fueron reasignados para una de las dos dosis. Se mantuvo el ciego del estudio inicial y de dosis. Los medidores de eficacia fueron la tasa de brotes anualizada, progresión de la discapacidad y medidores de RMN. Entraron en la extensión 1027 pacientes, completando los 24 meses de seguimiento 882. Los pacientes que recibieron fingolimod desde el inicio presentaron beneficios persistentes en la tasa de brotes anualizada (0.5 mg de fingolimod [n = 356], tasa de 0.12 en meses 0-12 vs 0.11 en meses 13-24; 1.25 mg fingolimod [n = 330], tasa de 0.15 vs 0.11). En los pacientes que recibieron interferón inicialmente, la tasa de brotes fue menor comparada con los 12 meses previos: interferón beta-1a cambio a 0.5 mg de fingolimod [n = 167], 0.31 en meses 0-12 vs 0.22, en meses 13-24 p = 0.049; interferón beta-1a hacia 1.25 mg de fingolimod [n = 174], 0.29 vs 0.18, p = 0.024. Tras cambiar a fingolimod, el número de nuevas lesiones en T2 y de lesiones con captación en T1 fue significativamente menor res-

pecto a los 12 meses previos en ambas dosis. El patrón de efectos adversos fue el típico de fingolimod. Tras 24 meses, en el grupo con fingolimod de inicio comparado con el otro, se registraron tasas anualizadas de brotes menores (0.18 para 0.5 mg; 0.20 para 1.25 mg; 0.33 para el otro grupo;  $p < 0.0001$  en ambos casos). También se vieron menos lesiones nuevas en T2 ( $p = 0.035$  para 0.5 mg,  $p = 0.068$  para 1.25 mg), y menos pacientes con lesiones Gd+

en T1 ( $p = 0.001$  para 0.5 mg y  $p = 0.002$  para 1.25 mg, ambos contra el otro grupo). No hubo beneficios en la progresión de la discapacidad. El cambio de interferón beta-1a a fingolimod condujo a mayor eficacia sin efectos adversos inesperados. Comparados con los pacientes que cambiaron tras un año de tratamiento, aquellos que recibieron fingolimod de inicio obtuvieron eficacia sostenida con mejoría de los indicadores clínicos y de RMN.

## OCTUBRE

### ■> 52st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Research - ESPR

Ciudad: Newcastle (Reino Unido).

Fecha: 14-17 octubre 2011.

Más información: <http://www2.kenes.com/espr2011/Pages/Home.aspx>

### ■> 5th International Dystonia Symposium

Ciudad: Barcelona (España).

Fecha: 20-22 octubre 2011.

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

### ■> 7th International Congress on Vascular Dementia

Ciudad: Riga (Letonia).

Fecha: 20-23 octubre 2011.

Más información: <http://www.kenes.com/vascular>

### ■> IV Simposium Trastornos Cognitivos en la Enfermedad de Parkinson

Ciudad: San Sebastián (España).

Fecha: 21 octubre 2011.

Más información: [http://www.sen.es/pdf/2011/Simp\\_Parkinson.pdf](http://www.sen.es/pdf/2011/Simp_Parkinson.pdf)

### ■> III Congreso Iberoamericano sobre Enfermedad de Parkinson

Ciudad: Río de Janeiro (Brasil).

Fecha: 26-28 octubre 2011.

Más información: [http://www.sen.es/noticias/congreso\\_iberamericano\\_2011.htm](http://www.sen.es/noticias/congreso_iberamericano_2011.htm)

### ■> II Curso de Residentes en Dolor Neuropático

Ciudad: Valencia (España).

Fecha: 28-29 octubre 2011.

Más información: [http://www.sen.es/pdf/2011/dolor\\_neuropatico\\_2011.pdf](http://www.sen.es/pdf/2011/dolor_neuropatico_2011.pdf)

### ■> Oficina Apoyo a la investigación: Anuncio de la Convocatoria de Ayudas Merck-Serono en investigación

Ciudad: Riga (Letonia).

Fecha límite: 28 octubre 2011.

Más información: [http://www.sen.es/noticias/merck\\_serono.htm](http://www.sen.es/noticias/merck_serono.htm)

## NOVIEMBRE

### ■> Trastornos del Equilibrio y de la Marcha en la Enfermedad de Parkinson

Ciudad: Madrid (España).

Fecha: 5 noviembre 2011.

Más información: [http://www.sen.es/pdf/2011/programa\\_trastornos\\_equilibrio\\_marcha.pdf](http://www.sen.es/pdf/2011/programa_trastornos_equilibrio_marcha.pdf)

### ■> III Encuentro de Neurociencia y Neurología sobre Enfermedades Neurodegenerativas

Ciudad: Sevilla (España).

Fecha: 11 noviembre 2011.

Más información: [http://www.sen.es/pdf/2011/III\\_Encuentro\\_Programa\\_2011.pdf](http://www.sen.es/pdf/2011/III_Encuentro_Programa_2011.pdf)

### ■> XXth World Congress of Neurology

Ciudad: Marrakesh (Marruecos).

Fecha: 12-17 noviembre 2011.

Más información: <http://www.kenes.com/wcn>

### ■> LXIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología

Ciudad: Barcelona (España).

Fecha: 15-19 noviembre 2011.

Más información: <http://www.sen.es/reunion2011/index.htm>

### ■> Nueva edición de "Certificación de Capacitación en Técnicas Diagnósticas"

Ciudad: Barcelona (España).

Fecha: 19 noviembre 2011.

Más información: [http://www.sen.es/neuro/certificacion\\_pdiagnosticas.php](http://www.sen.es/neuro/certificacion_pdiagnosticas.php)

## DICIEMBRE

### ■> American Epilepsy Society Annual Meeting

Ciudad: Baltimore (USA).

Fecha: 2 - 6 diciembre 2011.

Más información: <http://www.aesnet.org/go/meetings-and-events/annual-meeting>

### ■> XIX WFN World Congress on Parkinson's and Related Disorders

Ciudad: Shanghai (China).

Fecha: 11-14 diciembre 2011.

Más información: <http://www.kenes.com/parkinson>

## Envío de manuscritos

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

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

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

## Secciones de la revista

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

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

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

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

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

## Presentación y estructura de los trabajos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Con la colaboración de:

