



# Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina  
División de Estudios Superiores  
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

11233  
13  
2ej.

## ESCLEROSIS MULTIPLE EN EL I.N.N.N. DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
ABR. 29 1992
SECRETARIA DE SERVICIOS ESCOLARES DEPARTAMENTO DE PROGRAMAS JRLS

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### TRABAJO DE POSTGRADO

Para obtener el título de especialista en:  
**NEUROLOGIA CLINICA**

**DR. ALFREDO RODRIGUEZ GARCIA**

Profesor Jefe de Enseñanza-Director del Curso  
**DR. FRANCISCO RUBIO DONNADIEU**

Asesor del Trabajo Académico  
**DR. FRANCISCO RUBIO DONNADIEU**  
**DR. JULIO SOTELO MORALES**

México, D. F.

Febrero

1992



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **INTRODUCCION**

- a. Generalidades**
- b. Datos históricos**
- c. Etiologias probables**

**Estudio de Revisión y Prospectivo Parcial en pacientes con diagnosticos de ESCLEROSIS MULTIPLE EN EL I.N.N.N. DE MEXICO**

- a. Material y métodos**
- b. Criterio clínico utilizado ( UCLA-VA)**
- c. Estudios practicados**
- d. Resultados obtenidos**

## **DISCUSION**

- a. Observaciones**
- b. Importancia clínica y epidemiologica del presente estudio**
- c. Conclusiones.**

## ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN EL INNN DE MEXICO

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central que por su frecuencia, cronicidad, riqueza de sintomatología y signología neurológica, así como su curso progresivamente invalidante, despierta gran interés en el médico clínico e investigadores en áreas de neurofisiología, bioquímica, inmunología y epidemiología, que de manera directa o indirecta, trabajan en estudios sobre esta enfermedad, buscando y analizando las posibles causas o factores que expliquen su etiología; a pesar de esto, sus mecanismos etiopatogénicos íntimos se desconocen y por lo tanto, el tratamiento médico actual está encaminado a aliviar en alguna forma, aunque hasta ahora parcialmente las molestias que aparecen en este padecimiento. Dentro de las enfermedades neurológicas la EM es un tema de gran actualidad tanto por su alta frecuencia como por sus peculiaridades dentro de la patología humana. Es un padecimiento frecuente en países con clima frío, situados en latitudes geográficas entre 30-60° como el norte de Europa, USA, y el Canadá ocupando uno de los primeros lugares entre las enfermedades que afectan al sistema nervioso, paradójicamente solo se presenta en forma esporádica en países de clima tropical o subtropical.

La descripción clínica precisa de EM fué dada casi al mismo tiempo por Jean Cruveillier y Robert Carwell en 1835 (26) el primero de ellos también describió la anatomopatología de las lesiones. En 1868 Charcot (13) describió la relación entre los síntomas clínicos y los

hallazgos anatomopatológicos, siendo el primero en denominarle "esclerosis en placas". La primera descripción clínica de EM que se conoce parece remontarse al siglo - XIV (1380-1433), época en que se describió con precisión una enfermedad muy parecida a EM en una religiosa - llamada Santa Lidwina de Achiedan (26 ).

La etiología de la EM hasta el momento parece obscura, existen varias teorías que tienden a catalogarla como una enfermedad multifactorial (4,12 ) con elementos epidemiológicos, climáticos, genéticos, virales e inmunológicos, que en conjunto posiblemente jueguen un papel importante en su etiopatogenia.

Limburg, originalmente sugirió que la prevalencia de esta enfermedad pudiera estar en relación con factores climáticos, sus observaciones condujeron a Kurland, a efectuar un estudio, mas completo, observando que estadísticamente algunas regiones geográficas que compartían el mismo clima presentaban frecuencias similares de la enfermedad, Kurtzke (19) y otros autores, sugieren que la EM puede ser causada por virus adquiridos a temprana edad y, que después de una prolongada latencia y bajo ciertas condiciones climáticas, ocasionan la enfermedad adulta. Diversos autores han señalado la prevalencia similar de EM en países que comparten la misma latitud geográfica. Alter en Israel (4), Dean en Sudáfrica, Kurtzke en Dinamarca, Gudmunson en Islandia y otros autores, sugieren que los eventos que ocurren en la infancia temprana pueden determinar cierta propensión aún no claramente establecida de padecer EM en la edad adulta. Poskanser y Dteles (30) han puntualizado la importancia del medio ambiente, influyendo éste de

alguna forma sobre el desarrollo de la EM. En otros reportes Kuroiwa y Dtels (2) propone que los factores genéticos juegan algún papel en la susceptibilidad ha padecerlo, estudios recientes con antígenos de histocompatibilidad apoyan parcialmente éstas ideas (12,37).

Dentro de los múltiples estudios realizados en distintas regiones del mundo, destaca el efectuado por Detels, Visscher y cols. (12) encaminados a determinar la influencia del medio ambiente, factores étnicos y migración sobre la EM, escogiendo para su estudio los condados de King y Pierce localizados en Washington, lugar considerado como de alta prevalencia de EM, comparándolo con una población de los Angeles California que muestra baja prevalencia a la enfermedad; estos autores resumen sus resultados de la siguiente manera: Los factores genéticos juegan un papel en la susceptibilidad para padecer EM; la residencia durante los primeros años de la vida en un área de baja prevalencia confiere inmunidad contra la enfermedad, el riesgo de EM puede disminuir cuando se migra a regiones de menor prevalencia.

#### MATERIAL Y METODOS

Se revisaron todos los casos registrados en el INN N con diagnóstico de EM obteniéndose un total de 42 pacientes de los cuales se excluyeron 8 que no llenaron los criterios clínicos aceptados para el diagnóstico de EM. Los casos seleccionados suman un total de 34 pacientes que fueron diagnosticados de acuerdo a requisitos clínicos establecidos por la UCLA-VA (37) que establece 3 categorías: I- Esclerosis múltiple definida clínicamente. II- Esclerosis múltiple probable. III- Esclerosis múltiple posible

Todos los enfermos estudiados se encontraron en los grupos I y II de esta clasificación.

I- Esclerosis múltiple definida clínicamente. En este grupo se encontraron 20 pacientes con las siguientes características.

a) Inicio de sus síntomas entre los 10 y 50 años de edad.

b) Signos neurológicos indicativos de afección múltiple de la sustancia blanca del SNC.

c) Remisiones y exacerbaciones con dos brotes o más separados cuando menos por un mes de duración.

d) Curso progresivo con remisiones y exacerbaciones, quedando siempre déficit neurológico entre cada uno de los brotes.

e) Exclusión de múltiples patologías, no encontrando otra, excepto la EM que explicara el cuadro clínico.

II- Esclerosis múltiple probable. A este grupo correspondieron los 6 restantes cuya enfermedad se ajustó al siguiente criterio:

a) presentar al momento de su ingreso sólo una manifestación neurológica, pero con historia amplia de dos a tres brotes previos de remisiones y exacerbaciones que focalizaban lesiones múltiples al SNC.

b) El no encontrar una mejor explicación clínica que EM.

Todos los pacientes aquí reportados fueron estudiados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México (INNN) entre los años 1972 a 1980. 14 ingresaron a través del servicio de urgencias y 20 mediante los servicios de consulta externa. Todos fueron hos-

pitalizados, habiéndose practicado múltiples estudios - posterior a los cuales fueron revalorados al menos por dos neurólogos que confirmaron el diagnóstico de EM. De los 34 pacientes, 27 ingresaron al servicio de neurología clínica, y, 7 al servicio de neurocirugía, siendo éstos últimos posteriormente trasladados al servicio de neurología. 18 pacientes fueron estudiados personalmente por el autor de este reporte. El número de enfermos vistos por años desde 1972 se graficaron estadísticamente por edad, sexo, tiempo de evolución, lugar de origen y residencia, antecedentes raciales y genéticos, ocupación, edad de inicio, tiempo de evolución del padecimiento, criterio clínico diagnóstico, frecuencia de signos y síntomas y cronología en la aparición de éstos. Estudio de potenciales evocados en 12 casos. Estudio psicológico en una muestra de 10 pacientes (5 femeninos y 5 masculinos). Se practicó tomografía axial computarizada (TAC) a 25, mielografía a 14, angiografía a 12, pneumoencefalografía (PNEG) a 6. Todos los enfermos fueron exhaustivamente estudiados con laboratorio. A todos se les practicó por lo menos dos estudios de LCR, se determinaron anticuerpos antisarampión en 18, inmunoglobulinas (IgG) a 24.

Los resultados de éstos estudios fueron graficados.

## RESULTADOS

Se estudiaron 34 pacientes que acudieron al INNN - entre los años 1972-1980 (fig.1), correspondiendo 20 al sexo femenino y 14 al sexo masculino, observándose (fig. 2) el mayor número de casos en los años 1975 con 4 casos, 12 en 1979 y 8 en 1980. Hubo franco predominio -

en el sexo femenino en todas las décadas, excepto entre los 20 y 30 años de edad, en la que predominó el sexo masculino con un 3%. La edad media al inicio de la enfermedad (tabla 3) para el total de los pacientes fué de 29.4 años. La edad de inicio por sexo fué de 29.9 para el sexo femenino y 28.6 años para el masculino. El tiempo de evolución de la enfermedad (tabla 3) fué de 3.8 años, siendo la mínima de 6 meses en 2 casos y la máxima de 15 años. 16 de los pacientes en estudio correspondieron a profesionistas (ingenieros, licenciados, maestros). 18 (figura 3) radicaban en la ciudad de México, D.F., lugar con la mayor densidad demográfica en la República Mexicana (14 millones de Hab.), 3 de ellos emigraron a esta ciudad durante su infancia o adolescencia, los 16 restantes se encontraron distribuidos prácticamente en todo el país, principalmente en áreas cercanas a la ciudad de México. 28 de los casos en estudio se encontraron residiendo en regiones de clima templado, 4 en región subtropical y 2 en clima tropical.

Debido a la rareza con que en México se diagnostica EM, estudiamos la impresión clínica al ser vistos por primera vez en la consulta del hospital (tabla 4). En 11 se planteó a su ingreso la posibilidad de neoplasia primaria del SNC, en 7 probable proceso inflamatorio, en 3, malformación arteriovenosa en 1, posible esclerosis múltiple en 9 y probable esclerosis múltiple en 11. En cuanto a las características clínicas (tabla 5) se observó que los trastornos de la sensibilidad, la afectación del nervio óptico, los trastornos motores y sintomatología sugerente de afección al tallo cerebral, fueron las manifestaciones más constantes en orden de frecuencia.

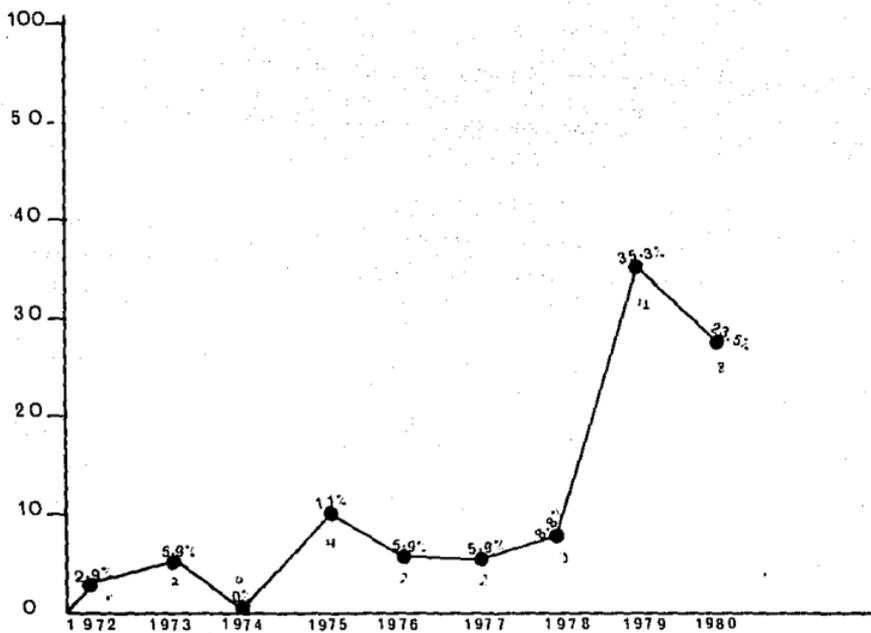


FIG.1. N<sup>o</sup>. DE PACIENTES ESTUDIADOS POR AÑO POR E.M. EN EL I.N.N.N.

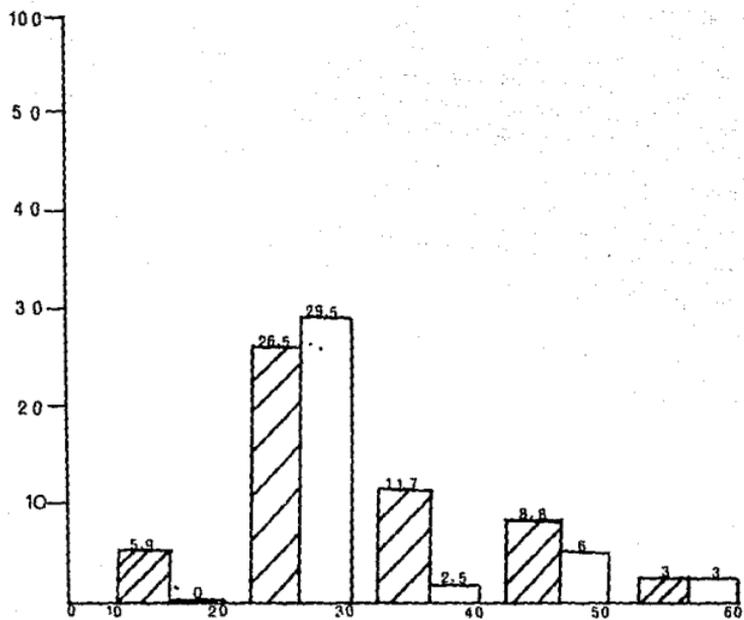


FIG. 2

No. DE CASOS POR DECADA, PREDOMINANCIA, SEXO Y PORCENTAJE CORRESPONDIENTE.

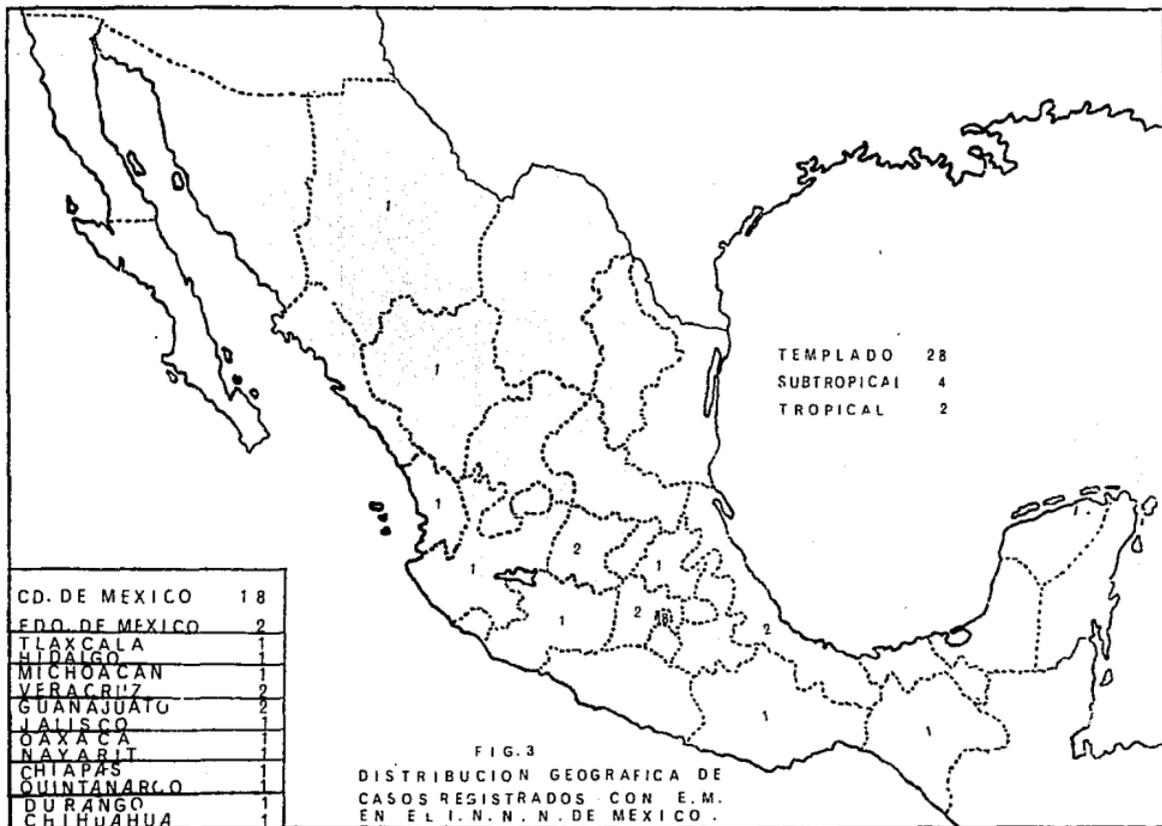
EDAD MEDIA AL INICIO DE PACIENTES  
CON E. M. EN EL I. N. N. N.

	No. CASOS	EDAD MEDIA
TOTAL PACIENTES	34	29.4
TOTAL HOMBRES	14	28.6
TOTAL MUJERES	20	29.9
GRUPO I	28	27.3
GRUPO II	6	23.0

TABLA 3

TIEMPO DE EVOLUCION DE PACIENTES  
CON E. M. EN EL I. N. N. N.

6 meses a 1 año	2
1 año a 2 años	13
2 años a 3 años	8
3 años a 4 años	5
4 años a 5 años	2
6 años a 10 años	3
10 años a 15 años	2



DIAGNOSTICO DE INGRESO EN PACIENTES CON E.M.EN EL INN.  
1972-1980.

DIAGNOSTICOS	No.CASOS	TOTAL
<b>NEOPLASIA DEL S.N.C:</b>		
DE FOSA POST.	5	11
DE MEDULA	6	
<b>PROCESO INFLAMATORIO:</b>		
CISTICERCOSIS	3	7
FIMICO	1	
INESPECIFICO	3	
<b>MALFORMACIONES DE COLUMNA:</b>		
ESPINA BIFIDA	1	3
ARNOLD-CHIARI	1	
SIRINGOMIELIA	1	
<b>NEUROMIELITIS</b>		3
<b>MALFORMACIONES A-V</b>		1
<b>ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL</b>		1
<b>ESCLEROSIS MULTIPLE</b>		20
PRESUNCIONAL	9	
PROBABLE	11	

TABLA 4

FRECUENCIA DE APARICION DE SINTOMAS

SINTOMAS	No. CASOS	PORCENTAJE
SENSIBILIDAD	27	79.4
II PAR	17	50.0
MONOPARESIA	16	47.0
CEREBELO	15	44.1
DIPLOPIA	15	44.1
SIGNO DE LERMITHE	14	41.1
PARAPARESIA	12	35.2
NISTAGMUS HORIZONTAL	11	32.3
VERTIGO	10	29.4
DISFUNCION DE ESFINTERES	10	29.4
HEMIPARESIA	3	8.8
CUADRIPARESIA	2	5.9
CORDONES POSTERIORES	5	14.7
IMP. SEXUAL	3	8.8
VII PAR	3	8.8
CEFALEA	3	8.8
DISF. E. VESICAL	2	5.8
DISF. E. ANAL	2	5.8
TRANSTORNOS MENTALES	.	..

TABLA 5

#### ESTUDIOS PRÁCTICADOS

Estudio psicológico: Desde el punto de vista psicológico, los 10 pacientes muestra en estudio (5 hombres y 5 mujeres), con edad que varió entre 24 y 49 años para las mujeres y 23 a 51 años para los hombres. Se exploraron las áreas intelectual, perceptual y proyectiva, encontrando: a) grupo femenino: En el área perceptual, 3 pacientes no mostraron datos suficientes para pensar en organicidad, puesto que la percepción e integración se encontraron conservadas, en dos de ellas, sí se observó datos de organicidad, 4 obtuvieron un C.I. de normal promedio y 1 normal torpe. En los hallazgos de personalidad sobresalieron las preocupaciones de tipo somático una gran carga de ansiedad y depresión que va de moderada a severa en todos los pacientes. Sus relaciones interpersonales fueron escasas, por lo que tienden al aislamiento. b) grupo masculino: En el área perceptual, 4 aparecieron sin signos sugerentes de organicidad, y, en uno, no fué posible investigarlo por problema visual. La capacidad intelectual, fué normal promedio en 4 y en uno normal torpe, siendo igual que en el grupo femenino. En los aspectos proyectivos de la personalidad, se observó mucha preocupación somática y multitud de quejas físicas al igual que en el sexo femenino, en 3 de ellos la depresión constituyó un signo muy importante que osciló de moderado a severo, sus relaciones interpersonales resultaron escasas y superficiales, siendo en cuanto a éste sus rasgos de tipo esquizoide. Debido a lo anteriormente mencionado, el paciente se muestra inseguro e inestable.

Resumiendo, en ámbos grupos se concluye que en el momento de la valoración presentan datos de organicidad

sin afección significativa en el aspecto intelectual, - observándose en la mayoría de ellos una capacidad intelectual dentro de lo normal y proyectivamente son personas muy angustiadas, deprimidas con mucha preocupación por su padecimiento, debido a lo cual disminuyen sus relaciones interpersonales, tornándose con poca confianza en sí mismos, lo que hace que tiendan al aislamiento.

Estudio de potenciales evocados: (Fig. 4) de los 12 pacientes muestra, 3 fueron normales y 9 anormales, presentando importante retardo en la conducción auditiva nerviosa, expresadas por notable alargamiento del período de latencia, concluyen todos con datos de lesión en tallo cerebral compatibles con los reportados para EM.

Estudios radiológicos: ( Fig. 5) De la TAC practicadas, 13 resultaron anormales que corresponde a un 52%, observándose los siguientes hallazgos: (Fig. 6 ) Atrofia córticosubcortical 7, atrofia cortical 3, agrandamiento del sistema ventricular 2 y en un caso apareció una calcificación localizada en el lóbulo occipital izquierdo.

Los 6 estudios de PNEG mostraron atrofia córtico-subcortical.

Estudio de LCR. En los 3/4 pacientes se hizo estudio de LCR mediante PL que mostró tensiones y cifras de glucosa normales en todos los casos. 18 pacientes mostraron pleocitosis moderada (tabla 6) un solo caso mostró pleocitosis de 46 células, habiéndose repetido éste estudio en varias ocasiones, persistiendo cifras similares en todas ellas. La pleocitosis en todos los enfermos correspondió a 100% linfocitos, 15 pacientes mos -

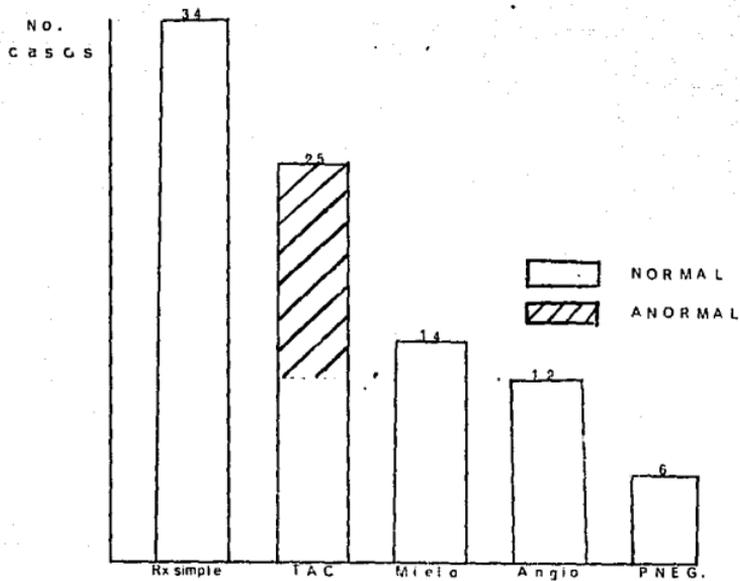


FIG. 4 ESTUDIOS RADIOLOGICOS EN PACIENTES CON E.M. EN EL I.N.N.N.

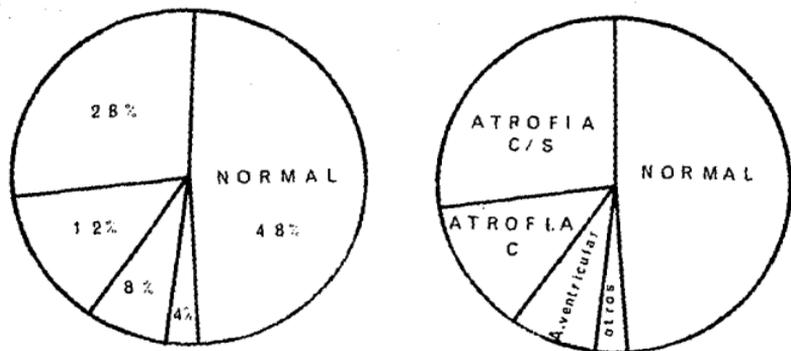


FIG. 6 RESULTADOS DE T.A.C. EN 34  
 PACIENTES CON E.M. I.N.N.N.

ESTUDIOS EN ICR

CELULAS	-5	5-10	10-30	40-50	+50
	16	7	10	1	0
DIFERENCIAL.....	100 %linfos.				
PROTEINAS	-40	40-59	60-90	+90	-
	19	11	4	0	-

TABLA 6

IgG EN 24 PACIENTES Y Ac ANTISARAMPION EN 18

No. casos	IgG (N=1-3)	%	No. casos	Ac antisarampión	%
4	1-3	16.6	18	5+	26
10	4-6	41.6	18	13-	74
9	7-10	37.5	-	-	-
1	+ 11	4.1	-	-	-
24			18		

TABLA 7

traron de leve a moderada elevación de las proteínas, -  
11 con valores entre 40 y 59 mg (normal hasta 40 mg x-  
100 ml), 3 casos con 60 mg y 1 solo con 84 mg, repitién-  
dose en éste último en 9 ocasiones. Se cuantificaron -  
inmunoglobulinas en 24 casos (tabla 7) observándose le-  
ve aumento de IgG, moderado en 9 y en 1,1mg x 100 ml,  
(normal de 1 a 3 mgx100 ml.). Fueron estudiados anti -  
cuerpos antisarampión en LCR en 19 pacientes, siendo po-  
sitivos en 5 casos, que corresponde a 26.3%.

#### DISCUSION.

Hasta ahora, se ha considerado nuestro país casi excep-  
to de EM, existiendo solamente dos estudios al respec-  
to., uno que reporta 9 casos (3) y el otro 2 (29), co-  
rrespondiendo éstos últimos a estudios anatomopatológi-  
cos, y el primero a casos clínicos. Esta escasez de  
información sobre la EM en México, hacen pensar erró-  
neamente que éste diagnóstico en un paciente mexicano,  
es altamente improbable. La importancia de la presen-  
te comunicación radica en señalar la presencia y carac-  
terísticas de la EM en México.

Nuestros pacientes tienen aspectos clínicos de in-  
terés, todos son originarios y residentes del país, no  
han viajado fuera de nuestras fronteras, carecen de an-  
tecedente familiar de la enfermedad y no tienen ascen-  
dencia extranjera. En el INNN de México, nos llama la  
atención el aumento progresivo de pacientes con el -  
diagnóstico de EM vistos en nuestro instituto en los -  
últimos años, éste plantea preguntas similares a las -  
mencionadas por Sathoyeshi, Saku y cols. (35) quienes-

tambien han observado un aumento progresivo de la EM en estudios similares realizados en el Japón, país considerado igualmente como un área de baja prevalencia.

Nuestros resultados originan varias interrogantes: Es real el incremento de casos de EM en México?, ha habido cambios ambientales o nutricionales (6) en los últimos años que influyan de alguna manera en la frecuencia observada? ha habido cambios en cuanto al criterio-clínico y mejoramiento en las técnicas diagnósticas? el área de influencia del INNN de México se ha extendido?.

Nuestras observaciones son acordes en cuanto a prevalencia se refiere a países situados en latitudes similares, pero difieren discretamente en cuanto al orden estadístico de presentación de la sintomatología y topografía de las lesiones neurológicas reportadas por autores orientales (16,35,36,39). Nuestros casos concuerdan clínicamente mas con los criterios mencionados en estudios realizados en países con alta prevalencia como Escocia e Inglaterra (30, 34), Rumanía (40) e Italia (10).

Olivares y Alter (3) señalaron una prevalencia de 1.6 enfermos por 100 mil habitantes en México, estudiando una población seleccionada, lo que los llevó a concluir que nuestro país poseía una de las tasas de prevalencia más bajas de EM en el mundo, sobre todo si es comparada con los estudios realizados en Orkney, Shetland y Minnessota (30) regiones consideradas con la más alta tasa de prevalencia de EM, lo cual indica que las áreas endémicas mencionadas, tienen una frecuencia de la enfermedad aproximadamente 100 a 200 veces mayor que en México. Las explicaciones dadas a esta notable discrepancia, han sido enunciadas por múltiples autores no obstante, la respuesta dista mucho a un de ser clara

por ejemplo, se ha mencionado la susceptibilidad genética (41) como predisponente, ésto apoyado por la alta frecuencia observada en pacientes caucásicos con EM que poseen Ag HLA-A3 y HLA-B7 (8) en comparación con la población general, pero en contra de estas explicaciones, se encuentra la falta de esta asociación de HLA en pacientes judíos con EM. Por otro lado, se encuentra que la enfermedad raramente tiene característica familiar. También se ha mencionado padecimientos virales adquiridos durante la infancia como el sarampión (2), (15) y otros que pudieran permanecer en estado latente durante muchos años desarrollando la enfermedad en un sujeto inmunológicamente deficiente, éstas teorías experimentales se encuentran actualmente en discusión, no habiéndose obtenido hasta el momento conclusiones definitivas.

Como se mencionaba anteriormente, el incremento de casos con EM vistos en el INNN de México, amerita algunos comentarios acerca de las características y funciones de éste instituto, es descentralizado y atiende casi exclusivamente a población no asegurada, siendo el hospital neurológico más grande del país, es centro de enseñanza de la neurología y centro de concentración de pacientes neurológicos canalizados en muchas ocasiones de prácticamente todas las áreas de la República Mexicana, por ésta razón, y debido al universo de población que se atiende, es muy difícil obtener conclusiones estadísticas en cuanto a frecuencia y prevalencia de enfermedad en un área geográfica específica del país, por lo tanto el notable aumento observado pudiera tener varias explicaciones no necesariamente relacionadas con un aumento real de la EM en la población mexicana, es por eso, que éstos resultados deben ser considerados, -

tomando en cuenta los factores que los modifican, como-- por ejemplo, el crecimiento desproporcionado de la pobla- ción en el área metropolitana de la Ciudad de México en- años recientes, el avance en la educación médica de la - población y la incorporación de zonas marginadas hacia - áreas urbanas. Todas estas circunstancias, hacen que - constantemente se modifique el área de influencia del IN NN.

Si el incremento de EN en México durante los últi - mos años fuese real como lo sugieren nuestros resultados es de gran importancia, desterrar la idea en el médico - clínico de la "casi ausencia" de EN en México, alertándo- lo sobre la posibilidad de ese diagnóstico en un enfermo - cuyas características clínicas lo sugieren. Está obliga - do un estudio multicéntrico de EN en México. Como ha si - do sugerido por diversos autores, habrá que estudiar in- fluencias ambientales y cambios nutricionales en los últi - mos años, ya que indudablemente el país se industriali - za rápidamente, lo que ha dado lugar a un intercambio so - cial más dinámico y a modificaciones profundas en las - costumbres tradicionales tanto higiénicas como nutriti - vas, así mismo, la exposición a sustancias químicas, - contaminación ambiental y riesgos laborales pudieron tener ingerencia en el incremento notable de EN.

B i b l i o g r a f f a

- 1.- Acheson, E.D. Epidemiology of multiple sclerosis.- Br. Med. Bull. 33:9-14, 1977.
- 2.- Alter, M. Is multiple sclerosis an age dependent - host response to measles?. Neurol Neurocir Psiquiatr.- 18:341-55,1977.
- 3.- Alter and Olivares. Multiple Sclerosis in Mexico. Arch. Neurol. 23:451-460,1970.
- 4.- Alter, M. Kahana, E. Lowenson, R. Migration and - Risk of multiple sclerosis. Neurology 28:1089-93,1978.
- 5.- Ames, F. R. Louw, S. Multiple Sclerosis in Colored South Africans. J. Neurol Neurosurg Psychiatry 40:729-35,1977.
- 6.- Alter, M. Yamoore, M. Harshe, M. Multiple Sclerosis and Nutrition. Arch. Neurol. 31:267-272, 1974.
- 7.- Alter, M. Okihiro, M. Rowley, W. Morris, T. Multiple among Orientals and Caucasians in Hawaii. Neurology. 21:122-30, 1971.
- 8.- Brautbow, Ch. Milton, A. Kahana, E. HLA antigens - in multiple sclerosis. Neurology. 26:50-53, 1976.
- 9.- Brody, L.A. Wilkins, Rh: Lhermitte's Sign. Arch - Neurol 21:338-340, 1969.
- 10.- Cazzulo, C.L. Ghezzi, A. Marforio, S. Caputo, D.- Clinical picture of Multiple Sclerosis with late onset. Acta Neurol Scandinav. 58:190-96, 1978.
11. Carnescu, C. Verde, S.F. Sorodoc. The incidence of antiviral antibodies in multiple sclerosis. Virologia 28:251-8, 1977.
- 12.- Detels, R. Visscher, B. Coulson, A. Malgren, R. - Budley, J. Relationship, ethnicity and migration to multiple sclerosis. Neurology 26:11-12, 1976.
- 13.- DeJong, Russell. Multiple Sclerosis. History, definition and general considerations. Handbook of Cli-

nical Neurology. ed. Vinken & Bruyn.9.

- 14.- Fischer, L.G. The ocular manifestations of multiple sclerosis. J AM optom Assoc 48:1511-15, 1977.
- 15.- Fewster, M.E. Myers, LW. Ellison, G.W. Walford, R.L. Histocompatibility types and measles antibodies in multiple sclerosis. J Neurol Sci. 34:237-96, 1977.
- 16.- Hung, T.F. Landsborough, D. Hsi, M. Multiple Sclerosis amongst Chinese in Taiwan. J Neurol Sci. 27: 459-84, 1976.
- 17.- Gyldensted, C. Computer tomography of the cerebrum in multiple sclerosis. Neuroradiology 12:33-42, 1976.
- 18.- Ikuta, F. Distribution of plaques in seventy autopsy cases of multiple sclerosis in the United States - Neurology 26: 26-28, 1976.
- 19.- Kurtzke, J.F. Kurland, L.T. Goldberg, L.D. Mortality and migration in multiple sclerosis. Neurology 21: 1186-1197, 1978.
- 20.- Kurtzke, J.F. Kurland, L.T. Golberg, I.D. Multiple Sclerosis. Raven Press Ed New York Ny 1975
- 21.- Kahana, E. Leibowitz, U. Milton Alter. Cerebral multiple sclerosis. Neurology 21:1179-1185, 1971.
- 22.- Kuroiwa, Y., Shibasaki, H. Epidemiology and clinical studies of multiple sclerosis in Japan. Neurology - 26:8-10, 1976.
- 23.- Kuroiwa, Y. Hung, T.P., et al. Multiple sclerosis in Asia. Neurology 26: 188-192, 1977.
- 24.- Kjaer, M. Evaluation and graduation of brain stem-auditory evoked potentials in patients with neurological diseases. Acta Neurol Scandinav 60:321-342, 1979.

- 25.- Lia No H. Gutiérrez-Rivas, F., E. et al. Multiple Sclerosis: A Clinico-Biological study of 100 cases in Spain. EUR NEUROL 15 (2): 61-70, 1977.
- 26.- Medaer, R. Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14<sup>th</sup> century?. Acta Neurol Scandinav. 60:189-192, 1979.
- 27.- Osterman, P. O. Westerberg, C-E. Paroxysmal attacks in multiple sclerosis. Brain 98:189-202, 1975.
- 28.- Olvera-Raviela, J. E. et. al. Multiple sclerosis in Mexico: Light and electron-microscopic study of two cases. Neurology 21:720-727, 1971.
- 29.- Osterman, P. O. Westerberg, C.E. Paroxysmal attacks in multiple sclerosis. Brain 98:189-202, 1975.
- 30.- Poskanser, C.D. Walker, A.M. Yonkondy, J. Sheridan, J.L. Studies on the epidemiology of multiple sclerosis in the Orney and Shetland Islands. Neurology 26:14-17, June, 1976.
- 31.- Peyser, JM, Edwards, KR, Poser, CM. Psychological profiles in patients with multiple sclerosis. Arch Neurol 37:437-40, 1970.
- 32.- Robertson, W. C. Gómez, M. R. Reesse, D.F. Okasaki, H. Computerized tomography in demyelinating disease of the young. Neurology 27:838-842, 1977.
- 33.- Regan, D. Silver, R. Murray, Visual Acuity and contrast sensitivity in multiple sclerosis. Brain 100: 562-579, 1977.
- 34.- Shepherd, E.I. Clinical features of multiple sclerosis in Northeast Scotland. Acta Neurol Scandinav. 60: 218-230, 1979.

- 35.- Sathoyoshi, E. Saku, A. Sunohara, N. Kinoshita, M. Clinical manifestations and the diagnostic problems of multiple sclerosis in Japan. *Neurology* 26:23-25, 1976.
- 36.- Shibasaki, H. Okihiro, M. Kroiwa. Multiple sclerosis among Caucasians and Orientals in Hawaii. *Neurology* 26:13, 1976.
- 37.- Rose, A.S. Ellison, G. W. Myers, L.W. Criteria for the clinical diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* 26:20-23, 1976.
- 38.- Tsubaki, T. Horikawa, Y. Iwata, I. Amaya, N. Clinical and immunologic studies on multiple sclerosis. - *Neurology* 26:35-37, 1976.
- 39.- Toyokura, Y. Sakuta, M. Nakanishi, T. Painful tonic seizures in multiple sclerosis. *Neurology* 26:18-19-1976.
- 40.- Verdes, F. Petrescu, A. Cernescu, C. Epidemiologic survey of multiple sclerosis in the Bucharest city and-suburban area. *Acta Neurol Scandinav* 58: 114-119, 1979.
- 41.- Visscher, B.R. Detels, R. et al. Genetic susceptibility to multiple sclerosis. *Neurology* 29:1354-1360, 1979.