

11201

35

20/-

MIRADOR

Esclerosis múltiple en el material de autopsia del Hospital General de México. Revisión de conceptos recientes

Rosa María Vicuña González, Laura G. Chávez Macías,
Juan E. Olvera Rabiela.

Unidad de Patología. Hospital General de México y Facultad de Medicina UNAM.

SUMMARY

Multiple sclerosis. Autopsy experience at the México City General Hospital and a review of recent developments. The clinical and pathological findings of five cases of multiple sclerosis are presented. All of them were in the files of the Pathology Unit at the Mexico City General Hospital and were autopsied in a 28 year period. This disease is infrequent in Mexico, compared with the high number of cases seen in the United States of America, Canada and Europe. Three were females and two males. The age ranged between 35 and 58 years and all were born and lived in the Mexican Republic. The duration of the symptoms varied from three months to 15 years. In two cases the disease was an autopsy finding and in the other three the symptoms were disturbances of gait, motor and sensory deficits, visual impairment, loss of sphincteric control, tremor at rest and cerebellar dysfunction. The neuropathologic study revealed plaques of demyelination in the periventricular white matter, corpus callosum, optic chiasm, brain stem, cerebellum and spinal cord. In the recent lesions there were perivascular lymphocytes and lipid macrophages, and the old lesions exhibited marginal gliosis. Death was caused by pulmonary complications on all cases. The current concepts of pathogenesis of demyelination are discussed. *Patología (Mex.)* 1998, 36:71-80.

RESUMEN

Se presentan los hallazgos clínico-patológicos de cinco casos de esclerosis múltiple estudiados en la Unidad de Patología del Hospital General de México en un periodo de 28 años. Esta enfermedad es poco frecuente en nuestro medio en comparación con el gran número de casos diagnosticados en otras latitudes. La enfermedad se presentó en tres mujeres y dos hombres con edades comprendidas entre los 35 y los 58 años, todos los enfermos eran originarios de la República Mexicana, el tiempo de evolución varió de tres meses a 15 años; en dos casos la enfermedad fue un hallazgo de autopsia, mientras que en los otros tres que presentaron historia neurológica los signos y síntomas fueron variados e incluyeron alteraciones de la marcha, disminución de la fuerza y parestesias en extremidades, alteraciones visuales, pérdida del control de esfínteres, temblor de reposo y datos de afección del cerebelo. Los hallazgos neuropatológicos más importantes fueron placas de desmielinización en diferentes sitios, que incluyeron la sustancia blanca periventricular de ambos hemisferios cerebrales, cuerpo calloso, quiasma óptico, tallo cerebral, cerebelo y médula espinal. Histológicamente las lesiones se caracterizaron por desmielinización, infiltrado inflamatorio linfocitario peri-vascular, macrófagos de citoplasma espumoso por fagocitosis de mielina en las lesiones más recientes y gliosis marginal en las antiguas. Las causas de muerte fueron complicaciones pulmonares en todos los casos. Se discuten los conceptos actuales sobre la patogenia de la desmielinización.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, desmielinización, placas.

268

Juan E. Olvera R.

INTRODUCCION

La esclerosis múltiple (EM) fue descrita inicialmente en 1835 por Cruveilhier (1,2), pero fue Charcot en 1868 quien la reconoció como una entidad con carácter propio y describió sus características clínico-patológicas (2,3,4). Esta es una enfermedad que se presenta en adultos entre los

Correspondencia:
Dr. Juan E. Olvera Rabiela
Unidad de Patología (310)
Hospital General de México
Dr. Balmis No. 148
Col. Doctores CP 06726
México, D.F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1998

268-3



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

20 y 40 años de edad, con un ligero predominio en el sexo femenino (4); la historia natural es impredecible y se caracteriza en la mayoría de los casos por un curso clínico prolongado con remisiones y exacerbaciones, que evoluciona hacia el deterioro progresivo, de tal modo que la supervivencia de los pacientes es en promedio entre 13 y 20 años (3), aunque en algunos casos la enfermedad tiene un curso agudo, es rápidamente progresiva, sin remisiones y produce la muerte dentro de los cinco años posteriores al comienzo de los síntomas (4).

Como la EM se caracteriza por presentar múltiples placas de desmielinización distribuidas ampliamente en los hemisferios cerebrales, nervios ópticos, tallo cerebral, cerebelo y médula espinal (3,5), las manifestaciones clínicas son muy variadas, dependiendo del área afectada y del tamaño de las lesiones e incluyen debilidad motora, parestesias, alteraciones visuales, nistagmus, disartria, temblor de intención, ataxia, alteraciones de la sensibilidad, disfunción vesical, deterioro intelectual y síntomas siquiátricos (1,4). La muerte casi siempre está producida por infecciones pulmonares o renales, o por sepsis por escaras de decúbito infectadas (3,4).

No se conoce la etiología de la enfermedad, pero al parecer es causada por algún agente(s) ambiental(es) que induce daño en el sistema nervioso central en individuos genéticamente susceptibles, probablemente por mecanismos autoinmunes, sin embargo tampoco se conoce la identidad de los antígenos hacia los cuales está dirigida esta reacción inmunológica (3).

La distribución mundial de la EM varía según la latitud, y así se han identificado geográficamente tres zonas de riesgo (2):

a) Una zona de alto riesgo, en la que se encuentran de 30-40 casos/100 000 habitantes en los países situados en latitudes mayores de 40 grados Norte o Sur, principalmente Estados Unidos de América, Canadá y países del norte de Europa.

b) Una zona de riesgo intermedio, en la que existen de 5-29 casos/100 000 habitantes, en las regiones situadas entre los trópicos y los 40 grados de latitud Norte o Sur.

c) Una zona de bajo riesgo, en donde hay menos de 5 casos/100 000 habitantes en los países situados en el trópico propiamente dicho.

Este gradiente geográfico dependiente de la latitud está menos bien definido en el hemisferio sur que en el hemisferio norte (1), y puede reflejar la influencia de factores ambientales y/o raciales (3,4).

En nuestro país a muchas generaciones de estudiantes de las Facultades de Medicina se les dijo que la EM era una enfermedad inexistente en México, lo cual no es verdad. En 1971 se publicaron los primeros dos casos diagnosticados con estudio posmortem en México por el Dr. Olvera-Rabiela y cols. (6), y desde entonces muchos neurólogos han podido constatar que la enfermedad sí existe entre los mexicanos que han nacido y vivido en el país, aunque no con la frecuencia con la que se le ve en otros países.

En este trabajo se presentan cinco casos de EM de la forma clásica descrita por Charcot reunidos en un período de 28 años. En la discusión se presenta una revisión sobre las características de la enfermedad y se hace énfasis en algunos conceptos actuales sobre la patogenia de la desmielinización.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los protocolos de 20,331 autopsias efectuadas en la Unidad de Patología del Hospital General de México y Facultad de Medicina de la UNAM durante 28 años (1969-1996), y se encontraron cinco casos de esclerosis en placas de la forma clásica descrita por Charcot. En todos estos casos se revisaron los expedientes clínicos y los protocolos de autopsia para obtener los datos clínicos y los hallazgos anatomopatológicos del padecimiento. Los bloques del SNC fueron estudiados con tinciones de hematoxilina-eosina y con la técnica de Klüver-Barrera para mielina (luxol-fast-blue). Los datos más relevantes se encuentran detallados en tablas.

RESULTADOS

En la tabla 1 se presentan los casos de EM estudiados durante los años de 1969 a 1996. La enfermedad se observó en tres mujeres y dos hombres con edades comprendidas entre los 35 y 58 años, todos los enfermos fueron mexicanos, con lugar de nacimiento y residencia en diferentes lugares de la República Mexicana.

En dos de los casos la enfermedad fue un hallazgo de autopsia y no había manifestaciones clínicas mencionadas en el expediente (casos 2 y 4), en los otros casos en donde está consignada una historia neurológica (casos 1, 3 y 5) los datos clínicos fueron variados y se encuentran mencionados en la tabla 2, la mayoría de los enfermos

Caso	No. de autopsia	Sexo	Edad (años)
1	A-75-679	FEMENINO	48
2	A-84-5	MASCULINO	58
3	A-90-603	FEMENINO	35
4	A-94-74	MASCULINO	41
5	A-96-308	FEMENINO	39

20 y 40 años de edad, con un ligero predominio en el sexo femenino (4); la historia natural es impredecible y se caracteriza en la mayoría de los casos por un curso clínico prolongado con remisiones y exacerbaciones, que evoluciona hacia el deterioro progresivo, de tal modo que la sobrevivencia de los pacientes es en promedio entre 13 y 20 años (3), aunque en algunos casos la enfermedad tiene un curso agudo, es rápidamente progresiva, sin remisiones y produce la muerte dentro de los cinco años posteriores al comienzo de los síntomas (4).

Como la EM se caracteriza por presentar múltiples placas de desmielinización distribuidas ampliamente en los hemisferios cerebrales, nervios ópticos, tallo cerebral, cerebelo y médula espinal (3,5), las manifestaciones clínicas son muy variadas, dependiendo del área afectada y del tamaño de las lesiones e incluyen debilidad motora, parestesias, alteraciones visuales, nistagmus, disartria, temblor de intención, ataxia, alteraciones de la sensibilidad, disfunción vesical, deterioro intelectual y síntomas psiquiátricos (1,4). La muerte casi siempre está producida por infecciones pulmonares o renales, o por sepsis por escaras de decúbito infectadas (3,4).

No se conoce la etiología de la enfermedad, pero al parecer es causada por algún agente(s) ambiental(es) que induce daño en el sistema nervioso central en individuos genéticamente susceptibles, probablemente por mecanismos autoinmunes, sin embargo tampoco se conoce la identidad de los antígenos hacia los cuales está dirigida esta reacción inmunológica (3).

La distribución mundial de la EM varía según la latitud, y así se han identificado geográficamente tres zonas de riesgo (2):

a) Una zona de alto riesgo, en la que se encuentran de 30-40 casos/100 000 habitantes en los países situados en latitudes mayores de 40 grados Norte o Sur, principalmente Estados Unidos de América, Canadá y países del norte de Europa.

b) Una zona de riesgo intermedio, en la que existen de 5-29 casos/100 000 habitantes, en las regiones situadas entre los trópicos y los 40 grados de latitud Norte o Sur.

c) Una zona de bajo riesgo, en donde hay menos de 5 casos/100 000 habitantes en los países situados en el trópico propiamente dicho.

Este gradiente geográfico dependiente de la latitud está menos bien definido en el hemisferio sur que en el hemisferio norte (1), y puede reflejar la influencia de factores ambientales y/o raciales (3,4).

En nuestro país a muchas generaciones de estudiantes de las Facultades de Medicina se les dijo que la EM era una enfermedad inexistente en México, lo cual no es verdad. En 1971 se publicaron los primeros dos casos diagnosticados con estudio posmortem en México por el Dr. Olvera-Rabiela y cols. (6), y desde entonces muchos neurólogos han podido constatar que la enfermedad sí existe entre los mexicanos que han nacido y vivido en el país, aunque no con la frecuencia con la que se le ve en otros países.

En este trabajo se presentan cinco casos de EM de la forma clásica descrita por Charcot reunidos en un período de 28 años. En la discusión se presenta una revisión sobre las características de la enfermedad y se hace énfasis en algunos conceptos actuales sobre la patogenia de la desmielinización.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los protocolos de 20,331 autopsias efectuadas en la Unidad de Patología del Hospital General de México y Facultad de Medicina de la UNAM durante 28 años (1969-1996), y se encontraron cinco casos de esclerosis en placas de la forma clásica descrita por Charcot. En todos estos casos se revisaron los expedientes clínicos y los protocolos de autopsia para obtener los datos clínicos y los hallazgos anatomopatológicos del padecimiento. Los bloques del SNC fueron estudiados con tinciones de hematoxilina-eosina y con la técnica de Klüver-Barrera para mielina (luxol-fast-blue). Los datos más relevantes se encuentran detallados en tablas.

RESULTADOS

En la tabla 1 se presentan los casos de EM estudiados durante los años de 1969 a 1996. La enfermedad se observó en tres mujeres y dos hombres con edades comprendidas entre los 35 y 58 años, todos los enfermos fueron mexicanos, con lugar de nacimiento y residencia en diferentes lugares de la República Mexicana.

En dos de los casos la enfermedad fue un hallazgo de autopsia y no había manifestaciones clínicas mencionadas en el expediente (casos 2 y 4), en los otros casos en donde está consignada una historia neurológica (casos 1, 3 y 5) los datos clínicos fueron variados y se encuentran mencionados en la tabla 2, la mayoría de los enfermos

Tabla 1

Caso	No de autopsia	Sexo	Edad (años)
1	A-75-679	FEMENINO	48
2	A-84-5	MASCULINO	58
3	A-90-603	FEMENINO	35
4	A-94-74	MASCULINO	41
5	A-96-308	FEMENINO	39

20 y 40 años de edad, con un ligero predominio en el sexo femenino (4); la historia natural es impredecible y se caracteriza en la mayoría de los casos por un curso clínico prolongado con remisiones y exacerbaciones, que evoluciona hacia el deterioro progresivo, de tal modo que la sobrevivencia de los pacientes es en promedio entre 13 y 20 años (3), aunque en algunos casos la enfermedad tiene un curso agudo, es rápidamente progresiva, sin remisiones y produce la muerte dentro de los cinco años posteriores al comienzo de los síntomas (4).

Como la EM se caracteriza por presentar múltiples placas de desmielinización distribuidas ampliamente en los hemisferios cerebrales, nervios ópticos, tallo cerebral, cerebelo y médula espinal (3,5), las manifestaciones clínicas son muy variadas, dependiendo del área afectada y del tamaño de las lesiones e incluyen debilidad motora, parestesias, alteraciones visuales, nistagmus, disartria, temblor de intención, ataxia, alteraciones de la sensibilidad, disfunción vesical, deterioro intelectual y síntomas siquiátricos (1,4). La muerte casi siempre está producida por infecciones pulmonares o renales, o por sepsis por escaras de decúbito infectadas (3,4).

No se conoce la etiología de la enfermedad, pero al parecer es causada por algún agente(s) ambiental(es) que induce daño en el sistema nervioso central en individuos genéticamente susceptibles, probablemente por mecanismos autoinmunes, sin embargo tampoco se conoce la identidad de los antígenos hacia los cuales está dirigida esta reacción inmunológica (3).

La distribución mundial de la EM varía según la latitud, y así se han identificado geográficamente tres zonas de riesgo (2):

a) Una zona de alto riesgo, en la que se encuentran de 30-40 casos/100 000 habitantes en los países situados en latitudes mayores de 40 grados Norte o Sur, principalmente Estados Unidos de América, Canadá y países del norte de Europa.

b) Una zona de riesgo intermedio, en la que existen de 5-29 casos/100 000 habitantes, en las regiones situadas entre los trópicos y los 40 grados de latitud Norte o Sur.

c) Una zona de bajo riesgo, en donde hay menos de 5 casos/100 000 habitantes en los países situados en el trópico propiamente dicho.

Este gradiente geográfico dependiente de la latitud está menos bien definido en el hemisferio sur que en el hemisferio norte (1), y puede reflejar la influencia de factores ambientales y/o raciales (3,4).

En nuestro país a muchas generaciones de estudiantes de las Facultades de Medicina se les dijo que la EM era una enfermedad inexistente en México, lo cual no es verdad. En 1971 se publicaron los primeros dos casos diagnosticados con estudio posmortem en México por el Dr. Olvera-Rabiela y cols. (6), y desde entonces muchos neurólogos han podido constatar que la enfermedad sí existe entre los mexicanos que han nacido y vivido en el país, aunque no con la frecuencia con la que se le ve en otros países.

En este trabajo se presentan cinco casos de EM de la forma clásica descrita por Charcot reunidos en un período de 28 años. En la discusión se presenta una revisión sobre las características de la enfermedad y se hace énfasis en algunos conceptos actuales sobre la patogenia de la desmielinización.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los protocolos de 20,331 autopsias efectuadas en la Unidad de Patología del Hospital General de México y Facultad de Medicina de la UNAM durante 28 años (1969-1996), y se encontraron cinco casos de esclerosis en placas de la forma clásica descrita por Charcot. En todos estos casos se revisaron los expedientes clínicos y los protocolos de autopsia para obtener los datos clínicos y los hallazgos anatomopatológicos del padecimiento. Los bloques del SNC fueron estudiados con tinciones de hematoxilina-eosina y con la técnica de Klüver-Barrera para mielina (luxol-fast-blue). Los datos más relevantes se encuentran detallados en tablas.

RESULTADOS

En la tabla 1 se presentan los casos de EM estudiados durante los años de 1969 a 1996. La enfermedad se observó en tres mujeres y dos hombres con edades comprendidas entre los 35 y 58 años, todos los enfermos fueron mexicanos, con lugar de nacimiento y residencia en diferentes lugares de la República Mexicana.

En dos de los casos la enfermedad fue un hallazgo de autopsia y no había manifestaciones clínicas mencionadas en el expediente (casos 2 y 4), en los otros casos en donde está consignada una historia neurológica (casos 1, 3 y 5) los datos clínicos fueron variados y se encuentran mencionados en la tabla 2, la mayoría de los enfermos

Caso	No. de autopsia	Sexo	Edad (años)
1	A-75-679	FEMENINO	48
2	A-84-5	MASCULINO	58
3	A-90-603	FEMENINO	35
4	A-94-74	MASCULINO	41
5	A-96-308	FEMENINO	39

presentaron alteraciones motoras y de la sensibilidad, incontinencia de esfínteres y datos de afectación del cerebelo, y en un paciente hubo temblor en reposo atribuible a la proximidad de una placa de desmielinización a la sustancia nigra (caso 1). Únicamente en tres de los casos se conoció el tiempo de evolución (casos 1, 3 y 5), que varió de tres meses a 15 años (tabla 3), en dos de éstos la evolución del padecimiento fue larga y tuvo una progresión continua con remisiones y exacerbaciones (casos 1 y 3), sólo el último caso mostró un curso rápido con deterioro progresivo y muerte tres meses después del comienzo de los síntomas.

Únicamente en uno de estos pacientes se efectuó estudio del líquido cerebrospinal (caso 5), que mostró glucosa disminuída y aumento importante de proteínas. No se efectuaron estudios de imagen en ninguno de los casos.

Solamente se llegó al diagnóstico de EM en vida en el caso 1, los otros dos que presentaron datos neurológicos se diagnosticaron como ataxia espino-cerebelosa y mielitis transversa (tabla 3). Únicamente se administró tratamiento con esteroides en uno de los enfermos (caso 1), a todos se les administraron también antibióticos.

Tabla 4
HALLAZGOS ANATOMOPATOLOGICOS

Caso	Localización de las placas	Alteraciones microscópicas
1	Sustancia blanca de todos los lóbulos, las mayores paraventriculares, así como en mesencéfalo, puente y cerebelo.	Desmielinización, gliosis marginal, infiltrado linfocitario perivascular.
2	Sustancia blanca paraventricular y puente.	Desmielinización, gliosis marginal, infiltrado linfocitario perivascular.
3	Sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales, las mayores paraventriculares, quiasma óptico, bandaletas ópticas pedúnculos cerebelosos medios, cordones laterales de la médula espinal.	Desmielinización, Gliosis marginal, escaso infiltrado linfocitario perivascular.
4	Sustancia blanca paraventricular, quiasma óptico y cuerpo caloso.	Desmielinización, gliosis marginal, infiltrado linfocitario perivascular.
5	Sustancia blanca paraventricular quiasma óptico, las mayores en bulbo y médula espinal.	Desmielinización, abundante infiltrado linfocitario perivascular y macrófagos de citoplasma espumoso.

Tabla 2

Caso	Manifestaciones clínicas
1	Alteraciones de la marcha, disminución de la fuerza y parestesias en miembros inferiores, alteraciones visuales, pérdida del control de esfínteres, cuadriparesia, dificultad para la deglución, temblor de reposo en miembros superiores, datos de afectación cerebelosa.
2	No se menciona en el expediente.
3	Paraparesia, alteraciones de la sensibilidad en miembros inferiores, datos de la afectación cerebelosa.
4	No se menciona en el expediente.
5	Parestesias ascendentes de inicio en miembros inferiores, dificultad para la marcha, alteraciones de la sensibilidad en miembros superiores e inferiores, datos de afectación cerebelosa.

Tabla 3

Caso	Tiempo de evolución	Diagnóstico clínico
1	15 años	Esclerosis en placas
2	Se ignora	Neumonía de focos múltiples
3	15 años	Ataxia espino cerebelosa
4	Se ignora	Cirrosis hepática
5	3 meses	Mielitis transversa

En todos estos casos los hallazgos neuropatológicos consistieron en placas de desmielinización en la sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales, principalmente en las regiones periventriculares, así como en otras estructuras del SNC como el cuerpo caloso, quiasma óptico, tallo cerebral, pedúnculos cerebelosos, cerebelo y médula espinal (tabla 4). En ocasiones las lesiones fueron difíciles de detectar a simple vista, sobre todo en el caso 4. En las figuras 1-6 se muestran algunas de las alteraciones macroscópicas más sobresalientes.

En el examen microscópico todas las lesiones presentaron desmielinización, la que se demostró tanto con tinción de hematoxilina y eosina como con la tinción para mielina (figura 7), también se encontró infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular (figura 8), así como gliosis periférica en las lesiones más antiguas (casos 1-4) y en las placas más recientes había gran cantidad de macrófagos de citoplasma espumoso por la fagocitosis de mielina (figura 10), lo cual era particularmente prominente en el caso 5 que tuvo una evolución rápida con predominio de lesiones recientes. (tabla 4).

Las causas de muerte fueron invariablemente complicaciones pulmonares: Neumonía en tres de ellos, tromboembolia pulmonar en uno y tuberculosis extensa en otro (tabla 5).

DISCUSION

La EM pertenece al grupo de las enfermedades desmielinizantes o mielinoclásicas, que se caracterizan por una destrucción de la mielina normalmente constituida con preservación de los axones y otros componentes del SNC, a diferencia de las enfermedades dismielinizantes (leucodistrofias), en las que existe una formación defectuosa de la mielina debida a algún error congénito del metabolismo de la misma (7).

Comparando los datos encontrados en los casos de esta serie con los de la literatura, vemos que el sexo y la edad de presentación van de acuerdo con lo informado, y sólo un caso se encontró en una edad mayor a la de presentación habitual (caso 2). Todos los pacientes eran originarios de la República Mexicana, lo que demuestra que la enfermedad sí existe en nuestro país. El tiempo de evolución estuvo de acuerdo con lo descrito en la literatura. Se debe de mencionar

que el último caso tuvo una evolución fatal rápidamente progresiva, por lo que podría ser clasificado por algunos autores como un ejemplo de EM aguda del tipo descrito por Marburg (enfermedad que se caracteriza por un curso agudo en pacientes jóvenes, a menudo precedido por fiebre, con muerte a corto plazo y múltiples placas de desmielinización en el SNC), sin embargo se menciona que ocasionalmente puede ocurrir una fase aguda fulminante como un evento terminal en un caso de EM clásica como ocurrió aquí, por lo tanto las diferencias entre la forma aguda de EM tipo Marburg y la forma clásica de Charcot pueden ser meramente cuantitativas (4).

Las manifestaciones clínicas que se presentaron en los casos de esta serie fueron muy variadas de acuerdo a lo esperado; es necesario mencionar que en dos de los casos no se encuentran consignados datos neurológicos, y aunque se han descrito formas clínicas de EM silenciosas y benignas debido a la presencia de placas de desmielinización muy pequeñas o en áreas silenciosas del cerebro, y que se descubren hasta el estudio posmortem (8), en nuestros casos "silenciosos" las placas se encontraban situadas en sitios estratégicos para dar manifestaciones clínicas, como el quiasma óptico y el puente, por lo que es probable que los síntomas neurológicos

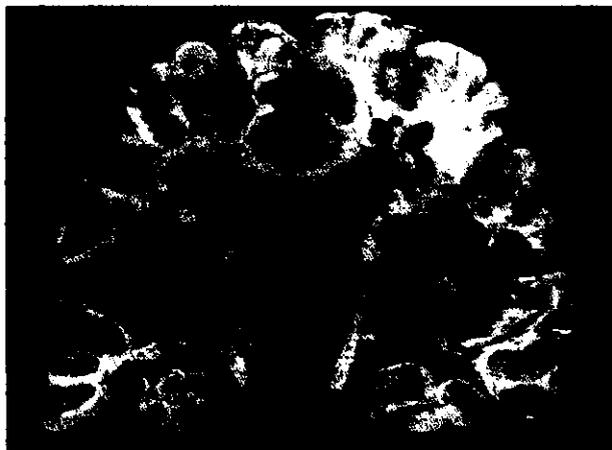


Figura 1: Caso 1. Múltiples placas de desmielinización en la sustancia blanca parietal y temporal vecina a los ventrículos laterales de ambos hemisferios cerebrales.



Figura 2: Caso 1. Placas de desmielinización en el mesencéfalo. La proximidad a la sustancia gris periacueductal y a la sustancia nigra explica las alteraciones en los movimientos oculares y el cuadro de parkinsonismo que se presentó en esta enferma.



Figura 3: Caso 2. Múltiples placas de desmielinización en el puente y los pedúnculos cerebelosos medios.

no hayan sido referidos por el paciente, tal vez porque se presentaron tiempo atrás, o bien no se efectuó una exploración neurológica adecuada.

En cuanto a los exámenes de laboratorio y gabinete, se han descrito alteraciones en el líquido cerebrospinal que incluyen pleocitosis ligera a moderada a expensas de células mononucleares y aumento en la cantidad de proteínas totales con predominio de IgG, con presencia de bandas oligoclonales de esta inmunoglobulina en el estudio de electroforesis, lo cual es muy característico de EM (1,2). Con respecto a los estudios de imagen, la tomografía axial computada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN), sobre todo esta última, son adecuadas para visualizar las lesiones, aun las tempranas. En ninguno de los casos de esta serie se efectuaron estudios de imagen, y en aquél en el que se hizo el diagnóstico de EM en vida, éste fue sobre bases puramente clínicas.

En cuanto a los hallazgos neuropatológicos, en ocasiones las lesiones son difíciles de detectar a simple vista, como ocurrió en uno de estos casos (caso 4). Es importante que el patólogo esté familiarizado con el aspecto macroscópico de las lesiones de esta enfermedad en sus distintas etapas de evolución a fin de que no pase por alto ningún caso, ya que en ocasiones no se hace el diagnóstico clínico de la enfermedad, como ocurrió en cuatro de estos cinco casos.

La localización de las placas explica las manifestaciones clínicas que se presentaron en estos pacientes, y que permitieron hacer el diagnóstico en el primer caso; en el caso 3 los datos clínicos hicieron pensar a los neurólogos en una enfermedad abiotrófica con afección predominante del cerebelo, tallo cerebral y médula espinal (ataxia espinocerebelosa), mientras que en el caso 5 los datos de afección predominantemente medulares hicieron que se diagnosticara como mielitis transversa, un diagnóstico muy inespecífico con afección medular completa producida por diferentes agentes etiológicos (1). Este último caso tuvo afección muy extensa del bulbo, y aunque se



Figura 6: Caso 5. Placas de desmielinización confluentes que afectan varios haces de fibras en el bulbo.



Figura 4: Caso 3. Placas de desmielinización en la sustancia blanca de ambos lóbulos frontales.

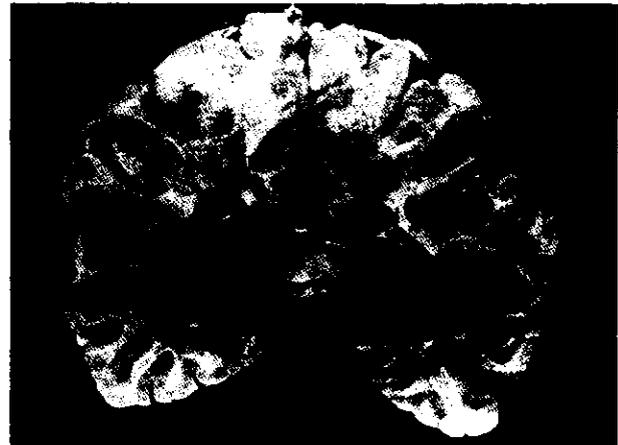


Figura 5: Caso 3. Grandes placas de desmielinización en la sustancia blanca adyacente a la encrucijada ventricular.

han informado casos de pacientes que presentaron periodos de apnea durante el sueño, algunos fatales, por la presencia de placas de desmielinización que afectaban la formación reticular bulbar encargada del control automático de la respiración (9), en este caso no se encontró consignada una historia similar.

Ya se mencionaron las alteraciones microscópicas que se pueden encontrar en la EM; es frecuente que en un mismo caso se observen lesiones de diferentes aspectos histológicos, lo que va de acuerdo con la evolución de la enfermedad que presenta exacerbaciones y remisiones. Los casos que se presentan en esta serie ilustran claramente las lesiones tardías, que se presentaron predominantemente en los cuatro primeros casos, así como algunas lesiones agudas y crónicas activas, como en el caso 5.

Se ha descrito la asociación de EM con otras enfermedades como neuropatía periférica inflamatoria desmielinizante (4,10), alteraciones oculares (flebitis retiniana, uveítis) (4) o tumores cerebrales, principalmente astrocitomas (11,12).

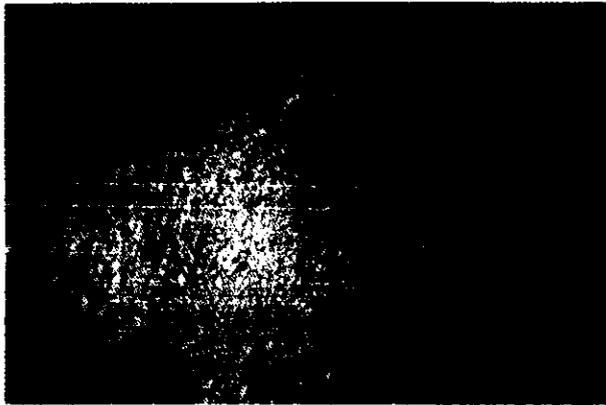


Figura 7: Caso 3. Sustancia blanca periventricular con áreas de desmielinización. Técnica de Klüver-Barrera para mielina. 100X.

Ninguna de estas asociaciones se encontró en los casos de esta serie.

Ya se mencionaron anteriormente las diferencias geográficas en la distribución de la enfermedad. No existen en la literatura muchos casos publicados de EM procedentes de países situados en regiones tropicales, una de las series más grandes es de un centro hospitalario de Bogotá, Colombia (2), que reúne 313 casos de pacientes procedentes de ese país estudiados en un período de 30 años, la mayoría sólo desde el punto de vista clínico y paraclínico y únicamente 15 casos con estudio posmortem. Estos autores también concluyen que la EM en Colombia es más frecuente de lo que se menciona en la literatura. Los estudios epidemiológicos de la enfermedad más

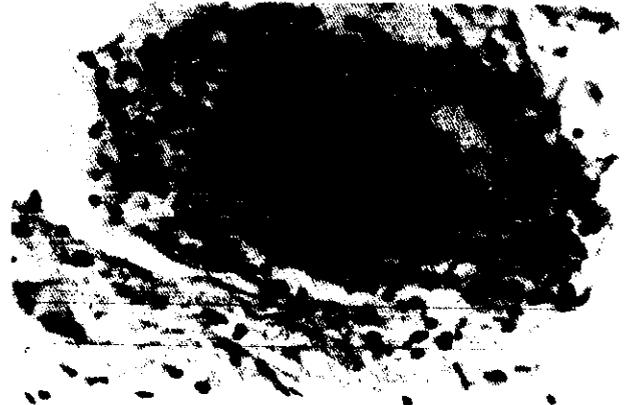


Figura 8: Caso 5. Infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular vecino a una zona de desmielinización reciente en el bulbo H-E. 400X.

extensos y completos proceden de países como Estados Unidos y Canadá, sobre todo de instituciones como la Clínica Mayo (13-19). No se encontró ningún estudio de este tipo hecho en países con una baja incidencia de EM. En nuestro medio esta entidad es menos frecuente que la forma descrita por Devic (neuromielitis óptica) (20).

En la patogenia de la EM están implicados fenómenos inflamatorios y de inmunidad tanto humoral como celular, que tal vez intervengan en diferentes etapas de la evolución de la enfermedad (21).

Con respecto a los aspectos genéticos de la enfermedad, ciertos antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC o HLA) son más frecuentes en pacientes con EM, entre éstos se encuentran los HLA-DR2, DR3, B7 y A3 (1). La mayor susceptibilidad en relación a estas moléculas está probablemente relacionada con las funciones que éstas desempeñan en la respuesta inmune. También se habla de la relación con otros genes diferentes del MHC, como los genes del receptor de células T, genes de cadenas pesadas de inmunoglobulinas y genes que codifican las diferentes proteínas de la mielina. Sin embargo, como no se ha podido encontrar ninguna asociación bien definida con ningún locus genético, se considera que la etiología del padecimiento es multifactorial o multigénica (22).

Se ha implicado al trauma como un posible agente precipitante, con respecto a lo cual Weller señala que la localización de las lesiones en el SNC se relaciona con sitios expuestos a algún tipo de daño mecánico, por ejemplo, la localización preferente de las placas alrededor de los ventrículos, en sitios vulnerables a daño por los cambios en la presión del líquido cerebroespinal dentro del sistema ventricular, de manera semejante, en la médula espinal las lesiones se localizan en los cordones laterales, sitios que están adyacentes al ligamento dentado, que son puntos de fijación de la médula espinal y por lo tanto

Tabla 5
HALLAZGOS ANATOMOPATOLOGICOS

Caso	Causa de muerte	Otras enfermedades asociadas
1	Bronconeumonía bilateral extensa	Tromboembolia pulmonar bilateral en organización
2	Neumonía de focos múltiples. Absceso pulmonar izquierdo por actinomicetos	Trombosis del seno lateral derecho y venas afluentes
3	Tromboembolia pulmonar bilateral	
4	Tuberculosis pulmonar extensa	Cisticero calcificado en la cisura lateral izquierda. Hematoma subdural antiguo parietal bilateral calcificado. Tuberculosis sistémica (ganglios linfáticos, hígado, próstata y epidídimo).
5	Neumonía hemorrágica bilateral extensa	

ésta es particularmente vulnerable al trauma en estos sitios (23).

Se han implicado a varios virus como posibles agentes causales debido a la inducción de un proceso autoinmune por reacción cruzada de antígenos virales contra algún componente de la mielina (1), entre éstos se mencionan los virus de la rubeola, varicela, sarampión, el virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1), el virus de la inmunodeficiencia humana y el herpes virus tipo 6 entre otros (1, 6, 24), pero hasta la fecha no se han identificado ultraestructuralmente partículas virales en ningún caso de EM6, (24).

La mielina formada es el principal blanco de la lesión inmunológica en la EM, sin embargo no se conocen los supuestos antígenos involucrados. De las diferentes proteínas que constituyen la mielina se ha visto que son inmunológicamente activas la proteína proteolipídica soluble (PLP), las proteínas básicas de la mielina (PBM) y glicoproteína de mielina-oligodendrocitos (MOG) (25).

Los mecanismos por los que se produce la lesión inmune son complejos, e incluyen la interacción de células residentes del SNC como de células inflamatorias exógenas y sus productos (26).

En la EM ocurre un aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE), lo que permite la entrada al SNC de leucocitos y otros mediadores químicos circulantes (21, 23, 27).

Muchos de los conocimientos actuales sobre la inmunopatogenia de la EM han sido obtenidos de estudios en diferentes modelos animales de enfermedades desmielinizantes (28), uno de los más utilizados es el de la encefalomiélitis autoinmune o alérgica experimental (EAE), que consiste en producir desmielinización en especies susceptibles mediante la inyección de mielina y tejido del SNC de otra especie en adyuvante de Freund (24, 26, 28). El principal conocimiento ob-

tenido con este modelo es que las citocinas proinflamatorias producidas por diferentes tipos celulares son las principales mediadoras del daño tisular en la EM, pues activan células inflamatorias y células de la glia del SNC (26).

Las principales células biológicamente activas en la EM son:

a) Linfocitos T cooperadores CD 4.- Estas células se encuentran en grandes cantidades en las lesiones tempranas y crónicas activas. Se reconocen dos subtipos en base a las citocinas que producen: El subtipo Th1 que produce varios tipos de interleucinas, como IL-1, IL-2, IL-6, , factor de necrosis tumoral alfa (FNT α), linfotóxina (LT ó FNTB) e interferón gamma (IFN γ), y el subtipo Th2, que produce IL-4, IL-5, IL-10, IL-15 y factor de crecimiento transformante beta (FCTB). Ambos tipos de citocinas presentan efectos opuestos, pues mientras que las tipo Th1 tienen efectos inflamatorios y tóxicos importantes y se encuentran en las fases activas de producción del daño en la EM, las tipo Th2 tienen efectos inmunomoduladores y de reparación y resolución, por lo que se encuentran en las fases tardías cuando hay recuperación de la enfermedad (26, 29, 30). Las citocinas Th1, sobre todo la IL-1, FNT α e IFN γ son tóxicas para oligodendrocitos en cultivo de tejidos y ejercen su efecto inflamatorio principalmente por la inducción de diferentes moléculas de adherencia en células endoteliales del SNC y leucocitos circulantes (VCAM-1, VLA-4, ICAM-1 y LFA-1), estas moléculas son esenciales para la trans migración de leucocitos a través de la BHE (10, 26). Estas citocinas también aumentan la expresión de moléculas clase II del MHC en células de la microglia y activan macrófagos.

b) Linfocitos T supresores CD 8+.- En EAE desempeñan un papel regulador más que efector y se encuentran en estadios tardíos de la enfermedad. En el humano no se conoce bien su función en EM, estas células reconocen antígenos en el contexto de MHC clase I, y debido a que los oligodendrocitos no expresan moléculas clase II,

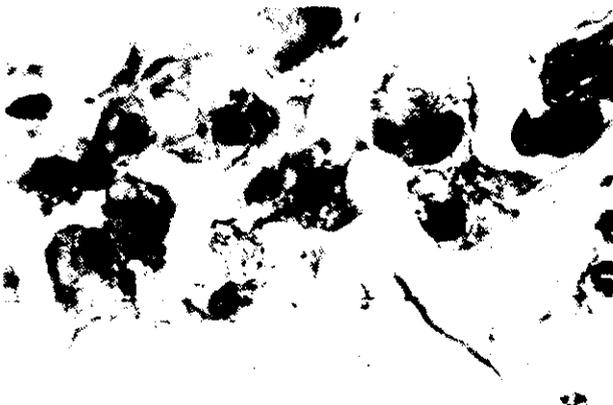


Figura 9: Caso 5. Grupo de macrófagos con material lipídico fagocitado en una área de desmielinización reciente en uno de los cordones laterales del segmento torácico de la médula espinal. H-E. 1000X.

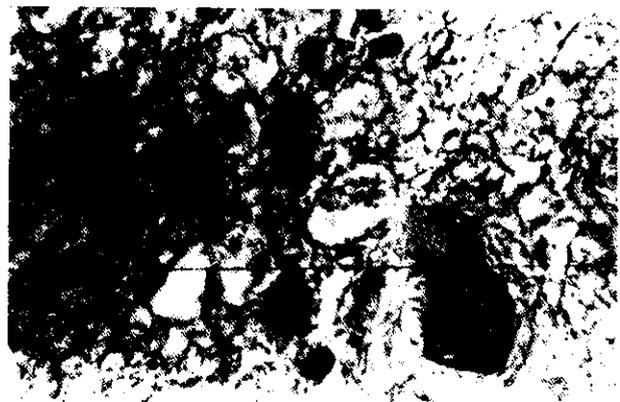


Figura 10: Caso 3. Grupo de astrocitos de tipo gemistocito en un área de gliosis en la periferia de una placa de desmielinización antigua. H-E. 1000X.

pero sí clase I, es probable que se pueda inducir una respuesta mediada por estos linfocitos para varios péptidos de mielina. Estas células también producen FNT α e IFN γ in vitro.

c) Linfocitos T que expresan el receptor σ .- Estas células son tóxicas para oligodendrocitos in vitro, se encuentran en las lesiones antiguas y se cree que desempeñan un papel importante en el reclutamiento y activación de macrófagos.

d) Células asesinas naturales (NK).- Producen IL-4. No se conoce bien el papel que desempeñan en EM o EAE.

e) Linfocitos B.-Producen anticuerpos que oponen mielina para que sea fagocitada por macrófagos y células de la microglia, además de que activan el sistema del complemento. Hasta en un 95% de los pacientes con EM se detectan anticuerpos contra componentes de la mielina, sobre todo PBM y PLP, y los complejos antígeno-anticuerpo inducen la liberación de citocinas proinflamatorias.

f) Macrófagos y microglia activada.- Son células fundamentales en la producción del daño en EM por sus múltiples funciones, como son: degradación de la mielina mediante enzimas proteolíticas y lipolíticas con fagocitosis de la misma, presentación de antígenos, producción de citocinas proinflamatorias, principalmente IL-1 y FNT α , producción de metabolitos tóxicos derivados del oxígeno y del nitrógeno, los cuales son tóxicos para oligodendrocitos y producen daño en la BHE, lo que permite la entrada de proteínas plasmáticas al SNC (25, 26, 31). Además los macrófagos activados también contribuyen al mecanismo de reparación al liberar citocinas que regulan la expresión de factores de crecimiento que se requieren para el mantenimiento de los oligodendrocitos y la remielinización (26).

g) Astrocitos reactivos.- Estas células pueden ser activadas por el IFN para expresar moléculas clase II, también producen citocinas, tanto proinflamatorias (FN α e IL-6) como reguladoras (FCTB e IL-10), y se ha visto que además estas células son la principal fuente de óxido nítrico, metabolito que además de producir daño en la BHE y oligodendrocitos, también tiene efecto inmunosupresor porque inhibe la proliferación linfocitaria (26).

Raine propuso la siguiente secuencia de eventos para explicar la posible patogenia de la EM: Alguna infección viral que se produjo durante la infancia (antes de los 15 años) causó la entrada de células del sistema inmune al SNC, donde una población de células T se sensibilizó contra algún antígeno del SNC (¿mielina por reacción cruzada?), evento que ocurrió sin manifestaciones clínicas y que implicó a células T de memoria. Más tarde en la vida algún evento estresante (infección viral, trauma, etc) produjo la activación de células T o la producción de mediadores circulan-

tes solubles, lo cual resultó en la expresión de moléculas del sistema inmune (MHC, moléculas de adherencia) a nivel de la BHE, con la consiguiente migración de células inflamatorias dentro del SNC, sobre todo de linfocitos T CD 4 sensibilizados. Estas células encuentran aquí antígenos en el contexto de moléculas clase II del MHC e inician la cascada de eventos que causan enfermedad clínica y que culminan con la formación de las placas de desmielinización. Esta actividad inflamatoria mediada por linfocitos T CD4 cesa entonces por un mecanismo supresor en el que intervienen citocinas Th2 y linfocitos T supresores CD8+, las lesiones sufren gliosis y algo de remielinización y la enfermedad remite. La situación permanece de esta manera hasta que otro evento estresante causa de nuevo la expresión de moléculas que atraen linfocitos al SNC (29).

Para finalizar se mencionan algunos aspectos sobre la remielinización de las lesiones y sus posibles implicaciones en el tratamiento. En el SNC de humanos y animales puede ocurrir remielinización como una respuesta fisiológica al daño en la mielina. Esta remielinización puede ocurrir a partir de células precursoras de oligodendrocitos, y en menor grado a partir de células de Schwann en el tallo cerebral y la médula espinal en lesiones cercanas a la entrada o salida de nervios periféricos (4). En la EM la remielinización puede explicar los períodos de remisión que presentan los pacientes entre las exacerbaciones. Se sabe que existen diversos factores de crecimiento que regulan la proliferación, migración, diferenciación, sobrevivencia y regeneración de los oligodendrocitos y la síntesis de mielina; entre éstos se encuentran el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (FCDP), los factores de crecimiento fibroblástico ácido y básico (FCF α y β), la neurotrofina 3 (NT 3), y sobre todo los factores de crecimiento parecidos a la insulina (FIG 1 y 2). Todos estos factores de crecimiento se producen dentro del SNC por distintos tipos celulares (neuronas, células de la glia, células meningoeliales y de los plexos coroides) o fuera del mismo (32,33). A pesar de lo anterior, en la EM la reparación de la mielina es incompleta, lo que explica el que no haya remisiones clínicas completas. Se han propuesto dos teorías para explicar esta ausencia de remielinización completa:

a) La presencia de un medio ambiente local inhibitorio puede prevenir la remielinización espontánea. Son factores inhibidores potenciales los productos de degradación de la mielina, la respuesta inmune inflamatoria, la gliosis o una superficie axonal incompatible.

b) La ausencia de células precursoras de oligodendrocitos por destrucción de las mismas, sin las cuales no se puede sintetizar más mielina (24).

Con base en todo lo ya mencionado se han utilizado diversos tratamientos experimentales que promueven la remielinización en EAE, como la aplicación de factores de crecimiento, principalmente IGF, la inyección de inmunoglobulinas

policlonales, el tratamiento inmunosupresor y el trasplante de células gliales (oligodendrocitos) en sitios donde han desaparecido (24). Son necesarios todavía más estudios para demostrar la efectividad de los mismos en el humano.

REFERENCIAS

- 1 Adams, RD, Victor M. Principles of Neurology. 5th ed. Mc Graw Hill Inc 1993. pp 776-792, 1087.
- 2 Vergara I, Toro G, Amador R, Mejía O, Saavedra M. Esclerosis Múltiple. Una Experiencia de 30 años. Acta Neurol Colomb 1990; 6: 72-86.
- 3 Weller RO. Nervous System, Muscle and Eyes. Vol 4 Churchill Livingstone Pb. Edinburgh London Melbourne and New York. 1990. pp 224-243.
- 4 Allen IV, Kirk J. Demyelinating Diseases. In Adams J, Corsellis J, Duchen L. Greenfield's Neuropathology. 5th ed Oxford University Press. New York 1992. pp 462-497.
- 5 Miura H, Mukoyama M, Kamei N. Multiple Sclerosis with Bilateral Continuous Cystic Lesions along Lateral Ventricles and Caudate-Callosal Angles (Wetterwinkel). Clinical Neuropathology 1993; 12: 191-195
- 6 Olvera-Rabiela JE, Rabiela-Cervantes MT, Feria-Velasco A, Márquez-Padilla H, González-Angulo A. Multiple Sclerosis in México. Light and Electron-microscopic Study of two Cases. Neurology 1971; 21: 720-727.
- 7 Okazaki H. Fundamentals of Neuropathology. Morfologic Basis of Neurologic Disorders. 2nd ed Igaku-Shoin Medical Pb Inc. New York 1989. pp 149-156.
- 8 Auer Rn, Gallagher JC, Brutt JC. Solitary Asymptomatic Plaque of Demyelination in the Medulla Oblongata. Clinical Neuropathology 1988; 7: 225-227.
- 9 Auer RN, Rowlands CG, Perry SF, Remmers JE. Multiple Sclerosis with Medullary Plaques and Fatal Sleep Apnea (Ondine's Curse). Clinical Neuropathology 1996; 15: 101-105.
- 10 Di Trapani G, Carnevale A, Cioff RP, Massano AR, Profice P. Multiple Sclerosis Associated with Peripheral Demyelinating Neuropathy. Clinical Neuropathology 1996; 15: 135-138.
- 11 Malmgren RM, Detels R, Verity MA. Co-occurrence of Multiple Sclerosis and Glioma. Case Report and Neuropathologic and Epidemiologic Review. Clinical Neuropathology 1984; 3: 1-9.
- 12 Vieregge P, Nahser HC, Gerhard L, Reinhardt V, Nau HE. Multiple Sclerosis and Cerebral Tumor. Clinical Neuropathology 1984; 3: 10-21.
- 13 Skegg DCG. Multiple Sclerosis: Nature or Nurture?. Br Med J 1991; 302: 247-248.
- 14 Wynn DR, Rodríguez M, O'Fallon M, Kurland LT. A Reappraisal of the Epidemiology of Multiple Sclerosis in Olmsted County, Minnesota. Neurology 1990; 40: 780-786.
- 15 Warren Sh, Warren KG. Prevalence, Incidence and Characteristics of Multiple Sclerosis in Westlock County, Alberta Canada. Neurology 1993; 43: 1760-1763.
- 16 Siva A, Radhakrishnan K, Kurland LT, O'Brien PC, Swanson JW, Rodríguez M. Trauma and Multiple Sclerosis: A Population-based Cohort Study from Olmsted County, Minnesota. Neurology 1993; 43: 1878-1882.
- 17 Sadornick AD, Macleod PM. The Familial Nature of Multiple Sclerosis: Empiric Recurrence Risks for First, Second and Third Degree Relatives of Patients. Neurology (NY) 1981; 31: 1039-1041.
- 18 Page WF, Kurtzke JF, Murphy FM, Norman JE. Epidemiology of Multiple Sclerosis in U.S. Veterans: V Ancestry and the Risk of Multiple Sclerosis. Ann Neurol 1993; 33: 632-639.
- 19 Norman JE, Kurtzke JF, Beebe GW. Epidemiology of Multiple Sclerosis in U.S. Veterans: 2 Latitude, Climate and the Risk of Multiple Sclerosis. J Chron Dis; 1983; 6: 289-302.
- 20 Chávez-Macias LG, Guerrero-Ambriz G, Olvera-Rabiela JE. Enfermedad de Devic (Neuromielitis Óptica). Hallazgos clínico-patológicos de diez casos de autopsia. Patología (Méx) 1997; 35: 121-125.
- 21 Cannella B, Raine CS. The Adhesion Molecule and Cytokine Profile of Multiple Sclerosis Lesions. Ann Neurol 1995; 37: 424-435
- 22 Oksenberg JR, Seboun E, Hauser SL. Genetics of Demyelinating Diseases. Brain Pathology 1996; 6: 289-302.
- 23 Weller RO, Engelhardt B, Phillips MJ. Lymphocyte Targeting of the Central Nervous System. A Review of Afferent and Efferent CNS Immune Pathways. Brain Pathology 1996; 6: 275-288.
- 24 Miller DJ, Asakura K, Rodríguez M. Central Nervous System Remyelination. Clinical Application of Basic Neuroscience Principles. Brain Pathology 1996; 6: 331-344.
- 25 Cuzner ML, Norton WT. Biochemistry of Demyelination. Brain Pathology; 6: 231-242.

Con base en todo lo ya mencionado se han utilizado diversos tratamientos experimentales que promueven la remielinización en EAE, como la aplicación de factores de crecimiento, principalmente IGF, la inyección de inmunoglobulinas

policlonales, el tratamiento inmunosupresor y el trasplante de células gliales (oligodendrocitos) en sitios donde han desaparecido (24). Son necesarios todavía más estudios para demostrar la efectividad de los mismos en el humano.

REFERENCIAS

- 1 Adams, RD, Victor M. Principles of Neurology. 5th ed. Mc Graw Hill Inc 1993. pp 776-792, 1087.
- 2 Vergara I, Toro G, Amador R, Mejía O, Saavedra M. Esclerosis Multiple. Una Experiencia de 30 años. Acta Neurol Colomb 1990; 6: 72-86.
- 3 Weller RO. Nervous System, Muscle and Eyes. Vol 4 Churchill Livingstone Pb. Edinburgh London Melbourne and New York. 1990. pp 224-243.
- 4 Allen IV, Kirk J. Demyelinating Diseases. In Adams J, Corsellis J, Duchen L. Greenfield's Neuropathology. 5th ed Oxford University Press. New York 1992. pp 462-497.
- 5 Miura H, Mukoyama M, Kamei N. Multiple Sclerosis with Bilateral Continuous Cystic Lesions along Lateral Ventricles and Caudate-Callosal Angles (Wetterwinkel). Clinical Neuropathology 1993; 12: 191-195
- 6 Olvera-Rabiela JE, Rabiela-Cervantes MT, Feria-Velasco A, Márquez-Padilla H, González-Angulo A. Multiple Sclerosis in México. Light and Electron-microscopic Study of two Cases. Neurology 1971; 21: 720-727.
- 7 Okazaki H. Fundamentals of Neuropathology. Morfologic Basis of Neurologic Disorders. 2nd ed Igaku-Shoin Medical Pb Inc. New York 1989. pp 149-156.
- 8 Auer Rn, Gallagher JC, Brutt JC. Solitary Asymptomatic Plaque of Demyelination in the Medulla Oblongata. Clinical Neuropathology 1988; 7: 225-227.
- 9 Auer RN, Rowlands CG, Perry SF, Remmers JE. Multiple Sclerosis with Medullary Plaques and Fatal Sleep Apnea (Ondine's Curse). Clinical Neuropathology 1996; 15: 101-105.
- 10 Di Trapani G, Carnevale A, Cioff RP, Massano AR, Profice P. Multiple Sclerosis Associated with Peripheral Demyelinating Neuropathy. Clinical Neuropathology 1996; 15: 135-138.
- 11 Malmgren RM, Detels R, Verity MA. Co-occurrence of Multiple Sclerosis and Glioma. Case Report and Neuropathologic and Epidemiologic Review. Clinical Neuropathology 1984; 3: 1-9.
- 12 Vieregge P, Nahser HC, Gerhard L, Reinhardt V, Nau HE. Multiple Sclerosis and Cerebral Tumor. Clinical Neuropathology 1984; 3: 10-21.
- 13 Skegg DCG. Multiple Sclerosis: Nature or Nurture?. Br Med J 1991; 302: 247-248.
- 14 Wynn DR, Rodríguez M, O'Fallon M, Kurland LT. A Reappraisal of the Epidemiology of Multiple Sclerosis in Olmsted County, Minnesota. Neurology 1990; 40: 780-786.
- 15 Warren Sh, Warren KG. Prevalence, Incidence and Characteristics of Multiple Sclerosis in Westlock County, Alberta Canada. Neurology 1993; 43: 1760-1763.
- 16 Siva A, Radhakrishnan K, Kurland LT, O'Brien PC, Swanson JW, Rodríguez M. Trauma and Multiple Sclerosis: A Population-based Cohort Study from Olmsted County, Minnesota. Neurology 1993; 43: 1878-1882.
- 17 Sadornick AD, Macleod PM. The Familial Nature of Multiple Sclerosis: Empiric Recurrence Risks for First, Second and Third Degree Relatives of Patients. Neurology (NY) 1981; 31: 1039-1041.
- 18 Page WF, Kurtzke JF, Murphy FM, Norman JE. Epidemiology of Multiple Sclerosis in U.S. Veterans: V Ancestry and the Risk of Multiple Sclerosis. Ann Neurol 1993; 33: 632-639.
- 19 Norman JE, Kurtzke JF, Beebe GW. Epidemiology of Multiple Sclerosis in U.S. Veterans: 2 Latitude, Climate and the Risk of Multiple Sclerosis. J Chron Dis; 1983; 6: 289-302.
- 20 Chávez-Macias LG, Guerrero-Ambriz G, Olvera-Rabiela JE. Enfermedad de Devic (Neuromielitis Óptica). Hallazgos clínico-patológicos de diez casos de autopsia. Patología (Méx) 1997; 35: 121-125.
- 21 Cannella B, Raine CS. The Adhesion Molecule and Cytokine Profile of Multiple Sclerosis Lesions. Ann Neurol 1995; 37: 424-435
- 22 Oksenberg JR, Seboun E, Hauser SL. Genetics of Demyelinating Diseases. Brain Pathology 1996; 6: 289-302.
- 23 Weller RO, Engelhardt B, Phillips MJ. Lymphocyte Targeting of the Central Nervous System. A Review of Afferent and Efferent CNS Immune Pathways. Brain Pathology 1996; 6: 275-288.
- 24 Miller DJ, Asakura K, Rodríguez M. Central Nervous System Remyelination. Clinical Application of Basic Neuroscience Principles. Brain Pathology 1996; 6: 331-344.
- 25 Cuzner ML, Norton WT. Biochemistry of Demyelination. Brain Pathology; 6: 231-242.

- 26 Brosnan CF, Raine CS. Mechanisms of Immune Injury in Multiple Sclerosis. *Brain Pathology* 1996; 6: 243-257.
- 27 Lucchinetti CF, Brück W, Rodríguez M, Lassmann H. Distinct Patterns of Multiple Sclerosis Pathology Indicates Heterogeneity in Pathogenesis. *Brain Pathology* 1996; 6: 259-274.
- 28 Bradl M, Linington C. Animal Models of Demyelination. *Brain Pathology* 1996; 6: 303-311.
- 29 Raine CS. Multiple Sclerosis: Immune System Molecule Expression in the Central Nervous System. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 1994; 53: 328-337.
- 30 Windhagen A, Newcombe J, Dangond F, Strand C, Woodroffe MN, Cuzner ML, Hafler DA. Expression of Costimulatory Molecules B7-1 (CD 80), B7-2 (CD 86) and Interleukin 12 Cytokine in Multiple Sclerosis Lesions. *J Exp Med* 1995; 182: 1985-1986.
- 31 Brück W, Porada P, Poser S, Rieckmann P, Hanefeld F, Kretschmar HA, Lassmann H. Monocyte/macrophage Differentiation in Early Multiple Sclerosis Lesions. *Ann Neurol* 1995; 38: 788-796.
- 32 Mc Morris FA, Mc Kinnon RD. Regulation of Oligodendrocyte Development and CNS Myelination by Growth Factors: Prospects for Therapy of Demyelinating Disease. *Brain Pathology* 1996; 6: 313-329.
- 33 Prineas JW, Barnard RO, Kwon EE, Sharer LR, Cho ES. Multiple Sclerosis: Remyelination of Nascent Lesions. *Ann Neurol* 1993; 33: 137-151.