

15562

0

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARÍA GENERAL

T.O.
G/81

Queda registrada esta Tesis Doctoral
al folio 82 número 61 del libro
correspondiente.

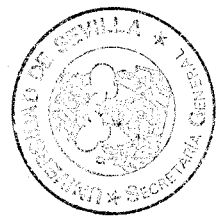
16 FEB. 1989

Sevilla, _____
El Jefe del Negociado de Tesis,

Alvaro Daffille

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA.

"UTILIDAD DE LAS TECNICAS ACTUALES DE ESTUDIO DEL
LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO EN EL DIAGNOSTICO DE
ESCLEROSIS MULTIPLE".



Tesis presentada por
ANTONIO GALAN GALAN,
para optar al grado de
Doctor en Medicina y Cirugía.

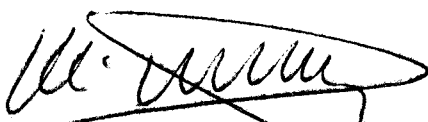
D. MANUEL MURGA SIERRA, PROFESOR TITULAR DE NEUROCIRUGIA Y DIRECTOR DE LA ESCUELA PROFESIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUCIRUGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE SEVILLA.

D. CARLOS MARTINEZ PARRA, JEFE DEL SERVICIO DE NEUROLOGIA Y PROFESOR DE LA ESCUELA PROFESIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUCIRUGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE SEVILLA

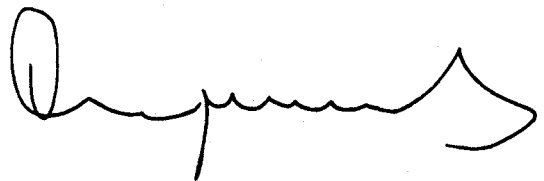
D. GUILLERMO IZQUIERDO AYUSO, MEDICO ADJUNTO DEL SERVICIO DE NEUROLOGIA Y PROFESOR DE LA ESCUELA PROFESIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA, DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE SEVILLA

CERTIFICAN : Que el presente trabajo denominado "UTILIDAD DE LAS TECNICAS ACTUALES DE ESTUDIO DEL LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO EN EL DIAGNOSTICO DE ESCLEROSIS MULTIPLE "realizado por D. Antonio Galan Galan . Ha sido realizado -- bajo nuestra dirección y creemos que reúne los requisitos necesarios para optar al grado de Doctor .


Para que conste donde proceda y a petición del interesado se expide el presente en Sevilla a 18 de enero de mil novecientos ochenta y nueve.



Prof. Murga Sierra



Dr. Martinez Parra



Dr. Izquierdo Ayuso

A mis padres.

A mis hermanos.

A Marcelino Baras.

AGRADECIMIENTOS.

Quiero expresar en estas páginas mi agradecimiento al Profesor Dr. D. Manuel Murga por haber llevado la dirección de esta Tesis Doctoral.

A los Dres. D. Guillermo Izquierdo y D. Carlos Martínez-Parra, por su codirección y continúa labor de orientación a lo largo de este estudio.

Al Prof. Dr. Malagón Cobo y a los Dres. D. Santiago Angulo y D. Blas Rodríguez de Quesada por su interés y colaboración técnica.

I N D I C E.

	<u>Página.</u>
INTRODUCCION	6
-- Historia, concepto, patología	7
-- Epidemiología	10
-- Clínica	17
-- Criterios diagnósticos	33
-- Clasificación de la Esclerosis múltiple de Poser y cols.	35
-- Estudios de laboratorio	41
-- Potenciales evocados	66
-- Técnica de imagen de la Esclerosis múltiple .	71
-- Diagnóstico diferencial	78
-- Estado de incapacidad	86
-- Escala de estado de incapacidad ampliada .	86
PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO	90
MATERIAL Y METODOS	95
RESULTADOS	115
DISCUSION	149
CONCLUSIONES	173
RESUMEN	178
BIBLIOGRAFIA	187
APENDICE	217

INTRODUCCION.

HISTORIA, CONCEPTO, PATOLOGIA.

Las lesiones de la esclerosis múltiple (E.M.) fueron probablemente descritas en 1838, pero fue Charcot (1) en 1868, trabajando en el hospital Salpetriese de París, quien correlacionó los signos clínicos con los cambios patológicos. Desde entonces esta enfermedad ha sido ampliamente estudiada pero su etiología y patogenia permanecen desconocidas, lo que condiciona que no existan medidas preventivas ni terapéuticas definitivas.

Clínicamente es muy variable y no existen test diagnósticos específicos. Esta variabilidad es fuente de frustración para los pacientes, familiares y médicos ya que confunde el diagnóstico y dificulta el hallazgo de su causa y la interpretación de los ensayos terapéuticos.

La enfermedad suele comenzar entre la segunda y quinta década de la vida siendo síntomas comunes los sensitivos, visuales y motores. Inicialmente estos síntomas se manifiestan por exacerbaciones y remisiones en un 60% de los pacientes, que suelen recuperar casi totalmente su función normal, pero que con posteriores episodios van apareciendo alteraciones permanentes, pudiendo entrar en una fase crónica empeorando progresivamente con los años (2). Otras formas clínicas descritas son la aguda, progresiva y benigna. Esta posibilidad de forma benigna nos da pié para un reservado optimismo en pacientes recientemente diagnosticados. Parece posible la existencia de formas subclínicas, ya que en necropsias en pacientes asintomáticos se han encontrado placas de desmielinización.

La patología está confinada en el sistema nervioso, donde macroscópicamente se observan lesiones en placas, oscilando en tamaño de 1 mm. a 4 mm., distribuidas por la sustancia blanca. Existe predilección en esta distribución, siendo más frecuentes en las áreas periventriculares, con tendencia a la simetría. Existe correlación entre el color y la edad de la placa; las recientes son rosas y las antiguas grises (3).

Microscópicamente, lo característico es la destrucción de las vainas de mielina con preservación relativa de los axones, aunque degeneración walleriana de

éstos puede observarse en fases avanzadas o en lesiones severas de la forma aguda. La lesión desmilitinante tiene una distribución perivenosa y contiene macrófagos, linfocitos y células plasmáticas (4). En las lesiones nuevas, los productos de la destrucción de la mielina fundamentalmente lípidos, se encuentran libres y en los macrófagos (5). Con el tiempo aparece hiperplasia de astrocitos.

Una interrogante planteada es si la lesión afecta de manera primaria al oligodendrocito o a la mielina producida por él. Prineas y cols. (6) han tomado parte por la afectación primaria de la célula glial. Pero Raines y cols. (7) en estudios ultraestructurales recientes sugieren que el sitio inicial de la patología es la membrana de mielina. Es importante esta distinción porque una infección del oligodendrocito podría ocasionar la destrucción de toda la mielina producida por esa célula, mientras una reacción inmunológica contra la mielina puede no afectar al oligodendrocito (8).

EPIDEMIOLOGIA.

A pesar de los numerosos estudios epidemiológicos publicados y la general aceptación de muchos de los hallazgos, no existen teorías que puedan explicar completamente los patrones epidemiológicos (9).

Existen importantes problemas metodológicos, entre los que cabe señalar: criterios diagnósticos, pues no es lo mismo considerar sólo los casos definidos que mezclarlos con los probables y posibles; edad de los pacientes, pues la E.M. parece adquirirse entre la edad de 5-15 años y no manifestarse hasta la edad de 50 ó más y la ausencia en muchos países de un registro oficial de E.M.

También es importante conocer la terminología usada, así por ejemplo: Incidencia es el número de nuevos casos por unidad de tiempo (usualmente 1 año) por unidad de población (100.000 habitantes); y prevalencia es el número de casos existentes en un momento determinado.

De los estudios de distribución geográfica, se establecen áreas de alta prevalencia (30-80 casos/100.000) que incluiría Norte de Europa, Estados Unidos y Sur del Canadá; de media prevalencia (5-25) que comprendería Norte de Escandinavia, cuenca mediterránea y Sur de Estados Unidos y zona de baja prevalencia (inferior a 5)

en Africa y Asia (10) (11).

Sin embargo estudios recientes en Cerdeña, que estaba considerada de prevalencia media, le sitúan ahora en zona de alta prevalencia siendo la razón incierta, pero los autores hipotetizan contactos con personas procedentes de áreas de alto riesgo (12).

En España, estudios recientes en las Isla Canarias (13), Cantabria (14) y la provincia de Málaga dan una prevalencia de 6.28/100.000; 5.6/100.000 y 10.9/100.000 respectivamente, reseñando Fernández y cols. (15) al final de su trabajo que probablemente la prevalencia sea mayor en parte debido a los problemas metodológicos antes reseñados.

De los estudios de emigración la conclusión general ha sido que los individuos que emigran en la infancia, antes de los 15 años de edad, adquieren el riesgo del país de destino (9).

La hipótesis de un agente viral sugiere una causa ambiental de la E.M., pero las personas difieren genéticamente en sus respuestas al agente ambiental. Esta interacción entre genética y ambiente complica considerablemente los análisis genéticos. Los estudios en familias sugieren una influencia genética en la susceptibilidad a la E.M. (9). Los estudios en gemelos monozigó-

ticos son interpretados de modo diverso, así para Ebers y cols. (1) indican un importante componente genético en la susceptibilidad a la E.M., al encontrar un índice de concordancia del 25.9% entre los gemelos monozigóticos y un 2.3% en los dizigóticos. Mientras que González-Scarano y cols. (9) basados en los datos de Spielman y cols. en que no más de un 30% de gemelos monozigóticos desarrollan E.M., opinan que un desencadenante exógeno o ambiental es requerido para producir la enfermedad. Este desencadenante pudiera ser un agente infeccioso, probablemente viral y un argumento a su favor que hasta ahora se ha considerado ha sido la aparente epidemia de E.M. en las Islas Faroe e Islandia coincidiendo con la presencia de tropas británicas en la primera y de canadienses y americanas en la última, durante los años 1940-1945 (17, 18). Basados en estos estudios, los autores, por primera vez en la historia de la E.M., sugieren que la enfermedad podía ser transmisible.

Sin embargo, Poser (19), basado en la evidencia aportada por diversos autores que apoyan el concepto de que la E.M. es probablemente adquirida entre la edad de 5-15 años y es seguida por un periodo prolongado de latencia subclínica, critica estos resultados, recalculando los datos para la presumible edad de adquisición de la E.M. en oposición a la edad de comienzo clínico y no encuentra epidemia en absoluto.

ETIOPATOGENIA.

La E.M. ocupa un lugar destacado en el ranking de las enfermedades sobre las que poco se conoce pero mucho se ha escrito. Su literatura es voluminosa, contradictoria y controvertida, pero su etiología permanece desconocida y su patogenia es un misterio. Dos grandes hipótesis continúan teniendo defensores: por un lado, la infección persistente por un virus lento y por otro la alteración del sistema inmunitario. Evidencias se han aducido a favor de una u otra e incluso de ambas hipótesis.

A continuación exponemos una hipótesis general desarrollada recientemente por Poser (19): "La estrecha relación entre los vasos sanguíneos y las placas de E.M. así como las alteraciones de la barrera hemato encefálica (B.H.E.) en estas placas se conocen desde hace años. Poser sugiere que la alteración de la B.H.E. es un paso obligado en el desarrollo de esas placas.

Lumsden en 1972 propuso que el mecanismo inicial en la E.M. y en la encefalomiелitis perivenosa son probablemente idénticos, pero el mecanismo de progresión en la E.M. falta en la encefalomiелitis perivenosa. Aunque, el proceso exacto que produce las lesiones en la encefalomiелitis perivenosa es conocido, el proceso en la E.M., no lo es; pero el hecho de que la vacunación

antirábica puede ocasionar cualquiera de las dos patologías en personas distintas es un argumento que apoya el concepto de procesos distintos. Lo que es común en ambas condiciones es la alteración de la B.H.E., lo que representa el "mecanismo inicial" de Lumsden.

Se propone por tanto que la E.M. es una enfermedad que requiere los siguientes factores para la producción de lesiones desmilitinantes en el S.N.C.:

1. Una susceptibilidad genéticamente determinada. Estudios epidemiológicos que reportan mayor incidencia y prevalencia de E.M. en las latitudes altas en los hemisferios Norte y Sur han sido frecuentemente interpretados para destacar un factor ambiental, pero también se pueden mirar como evidencia para un factor genético, ya que la población dominante en los grupos estudiados en esos países son personas de descendencia germana, escandinava y anglosajona. La susceptibilidad genética no se asocia de manera clara y sistemática con el sistema de histocompatibilidad ya que, entre otras razones, no se encuentra asociación estadísticamente significativa con los HLA A₃, B₇ y DW y DR₂ en pacientes japoneses ni israelitas.

2. Una causa ambiental, probablemente viral, y un episodio inicial mediado inmunológicamente que producen una enfermedad sistémica asintomática. Se propone que

este episodio ocurre entre los 5 años de edad y la pubertad y que es el resultado de una infección viral inespecífica. Así en una persona puede ser el sarampión, en otro la rubeola o la influenza. Este insulto antigénico inicial en un individuo genéticamente susceptible podría producir una patología sistémica neurológicamente asintomática.

3. Una alteración posterior de la B.H.E. puede ocurrir por diversos mecanismos incluyendo trauma o un segundo episodio mediado inmunológicamente. Otros mecanismos pueden ser factores hormonales y farmacológicos. Varios mecanismos desencadenantes pueden ser considerados, tales como trauma y vasculopatía postinfecciosa y postvacunal. Estas alteraciones ocasionadas por dichos mecanismos puede durar meses o años, produciendo un proceso patogénico continuo más bien que intermitente. Diferentes mecanismos desencadenantes pueden contribuir en distintos momentos a mantener la permeabilidad alterada de la B.H.E.

4. Finalmente, se debe tener en cuenta que la alteración de la B.H.E. sólo contribuye pero no necesariamente conduce a la formación de la placa, para lo cual un mecanismo totalmente diferente y por ahora desconocido puede ser postulado. Este mecanismo bastante específico opera exclusivamente en S.N.C.; los cambios mediados inmunológicamente que causan en algunas circunstan-

cias las alteraciones de la B.H.E., puede también, en raros casos, ocasionar lesiones en el sistema nervioso periférico. La destrucción de mielina y la formación de placa no sucede necesariamente y edema y/o inflamación (que son reversibles) puede ser el único resultado".

CLINICA.

El diagnóstico de la Esclerosis Múltiple va inseparablemente unido a la clínica de la misma, y esto es debido al hecho de que no existe hasta el momento presente un marcador biológico o radiológico de la enfermedad.

La clínica de la Esclerosis Múltiple es muy variable lo que hace que existan en algunos casos dificultades diagnósticas que son fuente de enormes frustraciones para el clínico, para el enfermo y para los familiares de éste. Los cuadros esquemáticos y simplistas son totalmente inútiles en la mayoría de los casos, aunque prestigiosos neurólogos han caído en la tentación de intentarlo, y el más eminente de todos, Charcot enunció su famosa triada, que más tarde sustituyó por otra.

Todo ello nos lleva a pensar en la enorme relatividad que los estudios epidemiológicos pueden tener si se parte de datos tan enormemente difíciles de cuantificar, como hemos expresado con anterioridad.

Existen no obstante un gran número de puntos de común en los estudios clínicos realizados de manera muy extensa sobre todo en las dos últimas décadas.

La evolución clínica de la enfermedad ha sido estudiada, sin ánimo de ser exhaustivos, por una gran cantidad de autores; entre los cuales es preciso mencionar a los siguientes: Carter y cols., 1950 (20), Muller, 1949 (21), Allison, 1950 (22), Kurtzke, 1961 (23), Leibowitz, y cols., (1964) (24), McAlpine, 1964 (25), Fog y cols., 1970 (26), Riser y cols., 1971 (27), McAlpine y cols., 1972 (28), Confavreux y cols., 1980 (29), Patzzold y cols., 1982 (30), Poser y cols., 1979 (31).

En lo que a las formas evolutivas de la enfermedad se refiere, actualmente y después de los trabajos de McAlpine (28) y Confavreux y cols. (29), cuatro formas fundamentales son admitidas por la mayoría de estos: Evolución por brotes, Evolución por brotes seguida de evolución progresiva, Evolución progresiva desde el comienzo y Evolución maligna o aguda en la que el enfermo muere antes de los cinco años por causa directa o indirecta de la enfermedad.

Habría que añadir una quinta forma evolutiva que sería la forma asintomática (32, 33, 34), en la que en realidad no hay manifestaciones clínicas de la enfermedad en vida del sujeto y el diagnóstico es un hallazgo necrópsico. Una forma intermedia sería la forma benigna (25, 35), en la que la evolución generalmente por brotes no dejaría sino mínimas secuelas que en nada o muy poco alterarían la vida del enfermo.

Sin embargo son las cuatro formas enunciadas en un principio las que tienen un interés clínico primordial, ya que engloban la totalidad de los casos sintomáticos siendo excluyentes entre sí.

Las formas de evolución POR BROTES son las más fáciles de diagnosticar y/o quizás por ello, las más frecuentes, aparecen desde el principio, presentándose en forma de ataques de instauración aguda en horas o días, y regresión de gran parte o la totalidad de los síntomas y signos en menos de un mes. Entre los brotes no existen cambios claramente valorables del estado del enfermo.

Las formas que evolucionan de manera PROGRESIVA desde el primer momento son mucho más difícilmente identificables, en particular si no se estudian de manera exhaustiva y aún así pueden ser solamente etiquetadas en el momento de la necropsia. Se incluye dentro de la forma progresiva la forma que evoluciona con recaídas bruscas pero sin mejoría alguna tras el ataque, lo cuál no deja de ser totalmente aleatorio y sólo McAlpine (28), las separa de las demás formas progresivas.

La forma intermedia entre ambas es la forma REMITENTE-PROGRESIVA, que comienza generalmente como una forma por brotes, para en un momento determinado seguir de forma progresiva hasta el final de la evolución.

Aunque hay que hacer la salvedad que tanto en las formas progresivas como en las remitentes-progresivas, puede existir una fase final de estabilidad en la que el enfermo deja de agravarse hasta la muerte.

La última forma clínica es la forma MALIGNA o AGUDA de McAlpine (28), que fue quien la definió y que tiene la característica de conducir a la muerte antes de los cinco años de evolución. Generalmente la enfermedad evoluciona en un solo brote de una gran intensidad clínica que suele matar al enfermo en unos meses, aunque en ocasiones puede haber varios brotes. El hecho de que puede ser un único brote el total de la enfermedad hace que su diagnóstico sea muy difícil y más aún si añadimos las condiciones en que estos pacientes suelen encontrarse. Su escasa presencia epidemiológica, casi nula, se puede deber a lo antedicho unido a su poca duración en los estudios epidemiológicos, menos de 5 años y como media un año y tres meses.

Aunque ya Müller (21) y McAlpine (28), tomaron partido en el tema, creo que son las recientes definiciones de Poser y cols. (36), las que con más precisión se ajustan a los términos fundamentales que son necesarios para la definición de todas estas formas. Para los citados BROTOS, sería la aparición de signos o síntomas que se deben a trastornos neurológicos, con o sin confirmación objetiva y que duran más de 24 horas, por lo que

podría ser un dato únicamente de anamnesis lo que discrepa de otras concepciones, McAlpine (28), Schumacher y cols. (37), Rose y cols. (38), Bauer (54). REMISION sería una mejoría de signos o síntomas que duren un mes, aunque Poser y cols. se contentan con que la duración sobrepase las 24 horas para que el término remisión pueda entrar dentro de los criterios diagnósticos.

McAlpine (28), precisó que lo que hacía peculiar a la Esclerosis Múltiple respecto a otras enfermedades del sistema nervioso central, no era la consideración individual de los diferentes signos y síntomas, que pueden en ocasiones encontrarse en otras enfermedades, sino el comportamiento temporal de aparición de las mismas y su evolución.

Existen en todo caso una serie de rasgos comunes de la enfermedad:

1. El carácter variable de los síntomas, que afecta fundamentalmente a la sustancia blanca del cerebro y de la médula.

2. La evidencia de lesiones múltiples, que no es exclusivo de la enfermedad. Existen enfermedades que tienen el mismo carácter multilocular, vasculitis, metástasis, linfomas, enfermedad de Behçet, sarcoidosis, ni tampoco estas lesiones son siempre clínicamente manifies-

tas y por tanto la presentación unifocal no excluye la enfermedad aunque evidentemente complica el diagnóstico enormemente.

3. La presencia de brotes y sus consiguientes remisiones son con la multifocalidad, piedra angular de casi todos los criterios diagnósticos de la enfermedad.

4. Menos típica y más discutida es la aparición de una cierta simetría en la presentación de los signos y síntomas (28), y nos parece si no del todo falsa, al menos de una gran relatividad lo que inutiliza su posible valor, por lo que sin entrar en mayores honduras creemos que no debe ser considerada.

Forma de comienzo:

La forma en que la Esclerosis Múltiple puede presentarse por primera vez es tan variable como la enfermedad misma. Los síntomas pueden aparecer de forma brusca en unas horas o días, o de forma insidiosa. La presentación puede ser mono o plurisintomática. Existen formas en que el comienzo en meses, días o incluso horas. Babinski, 1885 (40) les dedica un gran capítulo en su libro sobre la E.M. y es McAlpine (28) quien las individualiza del resto de las formas, aunque su definición de formas que mueren antes de los 5 años de evolución sea un tanto arbitraria. De una forma real habría que

distinguir unas formas de rápida evolución, de otras en la que la presentación es tan aguda que el enfermo es enseguida gravemente invalidado, en muchas ocasiones en coma, lo que no necesariamente ocurre en todas las formas de evolución de menos de 5 años.

Aunque la presentación de comienzo sea casi siempre monosintomática en ocasiones pueden ser varios los signos o síntomas que se simultanean en el primer brote, de todas formas una anamnesis cuidadosa suele poder distinguir el signo o síntoma inaugural. Existen asimismo una serie de síntomas que los enfermos describen en ocasiones y que son muy difíciles de encuadrar dentro de la enfermedad y máxime si se trata de los inaugurales de la misma; la fatigabilidad sobre la que se empiezan a realizar estudios en la actualidad; los trastornos de funciones superiores o tímicos, los trastornos genitourinarios o de función sexual. Creemos que éste es un campo sobre el que casi nada se ha realizado y puede cambiar muchos de los conceptos actuales, como ejemplo baste citar que en muchos casos durante varios años estos enfermos se consideran no orgánicos (11). Existen además estudios biológicos que orientan hacia la organicidad de estos trastornos y su relación con la enfermedad, como son las alteraciones encontradas en la proporción entre los linfocitos supresores y los facilitadores, tanto en sangre como en LCR, en estos enfermos durante los períodos de fatigabilidad anormal.

Los síntomas y signos más frecuentemente presentados por los enfermos son las alteraciones motoras y sensitivas, fundamentalmente parestesias, con menor frecuencia las alteraciones oculares, incluyendo las neuritis ópticas y las alteraciones de la motilidad ocular, y las alteraciones inaugurales como la afectación del sistema genitourinario y las alteraciones mentales son mucho más infrecuentes, haciendo la salvedad ya señalada de su dificultad de detección.

El comienzo de la enfermedad se considera muy raro fuera del período que va desde los 10 a los 50 años, pero de esto se discutirá ampliamente más adelante.

Signos o síntomas a lo largo de la enfermedad:

Kurtzke (41) y McAlpine (28) entre otros autores han estudiado los diferentes signos y síntomas clínicos de la enfermedad que nos ocupa. Los signos más comunes de estos pacientes son los piramidales, que pueden aparecer de forma aguda o insidiosamente.

Existen problemas indudables de clasificación en cuanto al reparto de estos signos y síntomas PIRAMIDALES, aunque es posible establecer una clasificación topográfica, su utilidad es muy relativa, y únicamente puede tener interés tratar de hacer notar una participación más notable de los miembros inferiores, orientando hacia

una localización medular.

La ausencia de reflejos abdominales introducidos en este contexto de afectación piramidal, presenta notables dificultades de interpretación en los estudios retrospectivos en especial en la población femenina.

A lo largo de la evolución de la enfermedad casi la totalidad de los enfermos van a presentar alteraciones piramidales (20, 31).

La presencia de signos o síntomas CEREBELOSOS, sobre todo la frecuencia con la que la incoordinación es registrada en estudios clínicos, varía enormemente de unos a otros trabajos pudiendo llegar al 84% (26) y siendo en algunos casos inferior al 50%. Clásicamente se asocian este tipo de trastornos a la incapacidad funcional (23).

El nistagmus es un signo que se ha considerado por muchos autores como princeps de la enfermedad y como secundario a la afectación del tronco cerebral, su frecuencia sin embargo según distintos autores oscila entre el 17, 31 y 40%, estando en muchos casos asociado a la oftalmoplejía internuclear.

Otras afectaciones del tronco cerebral son las parálisis de pares craneales, entre las que destaca la afectación del nervio facial siendo el resto de ellas más

raras y asociadas a síndromes más complejos como la ya mencionada oftalmoplejía internuclear, signo bastante frecuente, o la presencia de un síndrome pseudobulbar que hace difícil la valoración de alteraciones de pares bajos. La hipoacusia o afectaciones de la audición y fenómenos afines, como acúferos se consideran raros en la E.M., así como las alteraciones del gusto, no así las hipoestesias faciales, aunque raramente existen alteraciones motoras trigeminales.

Los signos y en especial los SINTOMAS SENSITIVOS son capítulo aparte en la Esclerosis Múltiple, por ser de gran variedad y riqueza semiológica, conocidos de antiguo y su expresividad clínica precoz.

La variedad de los dolores o impresiones extrañas es imposible de resumir. No obstante existen sensaciones de hormigueos poco especificados en algunos enfermos; en otros, sensaciones de compresión en faja o ligero, o de tipo profundo articular que envían al enfermo al reumatólogo, pudiendo orientar el diagnóstico hacia una afectación cordonal posterior. En otros casos existen impresiones de alteraciones térmicas superficiales, agua fría o caliente recorriendo el muslo y en otras las sensaciones son más agudas y desagradables como agujas y alfileres.

Objetivamente todas las sensibilidades pueden estar

perturbadas, siendo sin duda la transmitida por el cordón posterior, profunda, articular y vibratoria, la más frecuentemente alterada. Las distintas frecuencias varían con los distintos estudios.

Una alteración difícil de cuantificar es el llamado signo de Lhermitte que se pone en evidencia al producir el enfermo una flexión forzada de la cabeza, y resultando como consecuencia la aparición de un calambre que irradia por la espalda hasta las raíces de ambos miembros inferiores.

Las afectaciones del sistema GENITOURINARIO son asimismo de gran importancia en esta enfermedad encontrándose también con frecuencias variables, según los distintos trabajos (28, 31, 41, 42) y según el tipo de perturbación estudiada. Aunque la micción imperiosa y la retención urinaria sean los signos más precoces, es sin duda la incontinencia la que provoca mayores problemas. La pérdida de sensibilidad del paso de las heces o de la orina son fenómenos generalmente más tardíos. La presencia de espasticidad del detrusor da lugar a vejigas de pequeña capacidad. Más adelante y debido en parte a los sondajes repetidos y la aparición de infecciones urinarias, nos encontramos con disurias, y signos inequívocos analíticos de infección vesical. En algunos casos se pueden encontrar vejigas atónicas, fuente de enormes complicaciones.

El estreñimiento es mucho más frecuente que la incontinencia fecal aunque ambos sean fenómenos más tardíos y raros que los anteriormente descritos. La presencia de estreñimiento sin alteraciones urinarias previas se considera como un factor favorable al diagnóstico de E.M.

La relación entre la severidad de la E.M., sobre todo en lo que a signos piramidales se refiere y las alteraciones esfinterianas han sido estudiadas, entre otros por Miller y cols., (42) y Kurtzke (41), que encuentran una correspondencia entre estos dos factores.

La impotencia se encuentra en porcentajes variables según las distintas series, 7% en la de Kurtzke (41), 5% Abb y cols. (43).

Entre los signos y síntomas VISUALES, la NEURITIS OPTICA o Neuropatía óptica unilateral o bilateral, aguda o crónica, recurrente o autolimitada puede ser en ocasiones el síntoma inaugural o aparecer en cualquier momento a lo largo de la enfermedad. La pérdida de visión en diferentes grados: "nube", "borrosidad visual", "visión turbia", en todo el campo o en parte de él, en cuyo caso se presenta en forma de escotoma generalmente central, pueden ser las primeras quejas de un enfermo que evolucionará o bien hacia la recuperación, o hacia el establecimiento del déficit o incluso hacia la ambliopía

total. La conversión de neuritis óptica en E.M. es un tema controvertido, así para Ebers (44) es una forma de E.M., mientras que para Kurtzke (45) es una entidad distinta.

Cuando existe dolor ocular, este suele ser retrorbitario aunque también puede localizarse en la región periorbitaria o incluso frontal, siendo muy frecuente y ampliamente conocido por los neurólogos clásicos el empeoramiento de dicho dolor al realizar movimientos oculares. Aunque generalmente la alteración descrita es unilateral, en ocasiones se encuentran alteraciones de ambos nervios ópticos simultáneamente o distanciados por solo días o meses. Kurtzke (41) encuentra alteraciones visuales en un 28% de los casos, siendo la más frecuente la atrofia óptica, algo menos la reducción de los campos visuales y escotomas centrales, menos corrientemente se encuentran alteraciones hiperhémicas, papilitis y hemorragias, agrandamientos de la mancha ciega y pérdidas de visión de campo, y menos frecuentemente aún las hemianopsias homónimas y escotomas paracentrales.

La Diplopia y otras alteraciones de la motilidad ocular son a veces incluídas en los trastornos visuales, quizás el más frecuente y desde luego el más característico de los hallazgos sea el de la presencia de una OFTALMOPLEJIA INERNUCLEAR que se considera casi patognomó--

nica de la enfermedad y que consiste en la imposibilidad de realizar la aducción en el ojo contralateral al de la mirada conjugada, mientras el homolateral realiza su excursión hasta el final presentando sacudidas nistágmicas, todo ello en presencia de una convergencia conservada que da fe de la integridad del III par.

Las alteraciones MENTALES son valoradas muy diferentemente según los distintos autores que se han ocupado de este asunto. Las cifras oscilan desde el 5 al 61% (20, 21, 41, 46, 47, 48).

Se ha considerado la Euforia como una característica de la enfermedad, generalmente lo que encontramos en este tipo de enfermos es una tendencia a minimizar su enfermedad, tolerando ésta mucho mejor de lo previsto y de lo que un paciente de otra enfermedad neurológica de parecida incapacidad funcional lo haría.

Sin embargo las alteraciones mnésicas, aunque nunca bien estudiadas se encuentran con frecuencia, así como alteraciones intelectuales que deberán ser analizadas mediante tests psicométricos adecuados.

En cualquier caso se trata de alteraciones claramente orgánicas, que se pueden separar relativamente bien de alteraciones psicosomáticas, que rodean al enfermo por el contexto en que éste se desenvuelve.

Sólo muy recientemente y desde la introducción de la Resonancia Nuclear Magnética (R.N.M.), y de estudios Neropsicológicos completos, se ha abierto un camino que promete ser muy interesante en el estudio de este tipo de alteraciones. Así recientemente Huber y cols. (49) realizando R.N.M. en pacientes con E.M., observan que la atrofia del cuerpo calloso es más extensa en pacientes con demencia.

La EPILEPSIA se encuentra con una cierta frecuencia, aunque siempre en menos del 15% de los casos. Se pensó en un principio en la posibilidad de una incidencia cruzada con la E.M., sin embargo los casos en que la secuencia de acontecimientos muestran una relación causa-efecto, nos hacen pensar con casi todos los autores en la relación entre estas dos enfermedades, lo que por otra parte se explica por la afectación que se produce en la sustancia gris en estos enfermos y que ya fue señalada por Ramón y Cajal y col. (50).

La presencia de AMIOTROFIA es muy discutida debido a la dificultad intelectual que supone admitir la deneración en una enfermedad que afecta fundamentalmente la sustancia blanca del Sistema Nervioso Central. Pero recientemente Poser (51) abre nuevas perspectivas en este aspecto, al referir que la afectación del sistema nervioso periférico en la E.M. es más común de lo que se cree y que las lesiones en bulbo de cebolla que se

observan en los nervios periféricos son análogas a las placas del S.N.C., sugiriendo un único mecanismo patogénico para ambas lesiones.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS.



Un diagnóstico definido de E.M. puede ser difícil de alcanzar debido al amplio rango de síntomas y signos posibles y a la variabilidad del curso clínico. Junto a ello está el deseo de un diagnóstico precoz de la enfermedad y el temor a realizar un diagnóstico erróneo.

Es por ello que desde hace tiempo se han venido sucediendo criterios diagnósticos basados en síntomas y signos que hacen el diagnóstico más o menos cierto y así se exponen condiciones para su consideración como definida, probable o posible.

Algunos de ellos se basan exclusivamente en datos clínicos y por tanto existe un cierto grado de subjetividad entre ellos podemos mencionar los de: Schumaker y cols. (1965) (37); McAlpine y cols. (1972) (28); Rose y cols. (1976) (52) y McDonald y Halliday (1977) (53).

Básicamente la E.M. definida se caracteriza por la existencia de al menos dos episodios de afectación de la sustancia blanca del S.N.C. y en distintos sitios de ella en pacientes con edad entre los 10-50 años y no mejor explicación. La probable, un solo episodio con signos de lesiones múltiples o episodios pero con un solo signo anormal y no mejor explicación. La posible, historia progresiva y signos insuficientes de lesiones

múltiples y no mejor explicación (39).

Con la mejora y aparición de nuevas técnicas en el estudio del líquido cefalorraquídeo (L.C.R.) en general y aplicado en particular a la E.M., se han objetivado aumento en la producción de inmunoglobulina G (IgG) y un patrón oligoclonal por electroforesis, en un alto porcentaje de pacientes con E.M. Esto ha hecho que Bauer (1980) (54) haya incluido estas alteraciones en sus criterios, poniéndolos como una condición más lo que los hace muy restrictivos y quizás por ello de poco uso. Esto se pone de manifiesto en un estudio realizado por Izquierdo y cols. (55) valorando algunos de estos criterios en 70 casos de E.M. confirmados por necropsia, mostrando que el menos sensible es el de Bauer 40%, y después por orden de mayor sensibilidad están los de Schumacker y cols., 61%, Rose y cols., 66%; McAlpine y cols., 69% y el más sensible el de Poser y cols. (1983) (36), 87%. Siendo éste último el que expondremos con detenimiento a continuación, y que incorpora a los datos clínicos, datos paraclínicos test de la hipertermia, potenciales evocados, tomografía axial computarizada (T.A.C.), resonancia nuclear magnética (R.N.M.) y estudios urológicos especiales, con la finalidad de añadir objetividad y evidenciar lesiones subclínicas que no han producido signos de disfunción neurológica pero que han podido causar o no síntomas en el pasado. Junto a estas técnicas, algunas de ellas de muy reciente apari-

ción, utiliza también los datos de laboratorio antes reseñados, pero de modo distinto a Bauer (54).

Creemos necesario precisar que ninguno de estos tests, son específicos de E.M. y que los datos que nos proporcionan han de ser interpretados a la luz del cuadro clínico. Más aún, incluso el hallazgo post-mortem de placas o desmielinización no sospechada, no son un diagnóstico por sí mismas de E.M., a menos que las características histológicas de la lesión indiquen sin lugar a duda que las lesiones son de diferentes edades (56).

Clasificación de la E.M. de Poser y cols.

La clasificación propuesta de E.M. por su uso en protocolos de investigación consiste en dos grupos principales, definida y probable, cada uno con dos subgrupos, clínica y apoyada en el laboratorio (Tabla 1). El tradicional grupo de E.M. posible no se incluye porque los pacientes de este grupo no son valorables en estudios de investigación. Se acepta como edad de comienzo entre los 10 y 59 años inclusive.

A) E.M. clínicamente definida (E.M.C.D.).

1. Dos brotes y evidencia clínica de dos lesiones separadas.

TABLA 1.CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE POSER Y COLS.

<u>CATEGORIA</u>	<u>BROTOS</u>	<u>EVIDENCIA</u> <u>CLINICA</u>	<u>EVIDENCIA</u> <u>PARACLINICA</u>	<u>LCR</u> <u>BO/IgG</u>
A) Clínicamente definida				
E.M.C.D.- A.1	2	2		
E.M.C.D.- A.2	2	1 y	1	
B) Definida por apoyo Laboratorio.				
E.M.D.A.L. B.1	2	1 ó	1	+
E.M.D.A.L. B.2	1	2		+
E.M.D.A.L. B.3	1	1 y	1	+
C) Clínicamente probable				
E.M.C.P. C.1	2	1		
E.M.C.P. C.2	1	2		
E.M.C.P. C.3	1	1 y	1	
D) Probable por apoyo la- boratorio.				
E.M.P.A.L. D.1	2			+

2. Dos brotes; evidencia clínica de una lesión y evidencia paraclínica de otra lesión separada.

Comentario: Los dos brotes deben afectar partes diferentes del S.N.C., deben estar separadas por un periodo de al menos un mes y debe durar cada uno, un mínimo de 24 horas. La información cierta recogida por anamnesis puede sustituir la evidencia clínica de una de las dos lesiones (en la categoría A1) si cumple las condiciones siguientes: La información es fidedigna, es adecuada para localizar una lesión típica de E.M., y no tiene otra explicación. Ejemplos: Un signo de Lhermitte en cualquier persona menor de 50 años que no tiene evidencia radiológica demostrable de enfermedad de columna cervical; una mano inútil debido a alteración severa del sentido de la posición causante de astereognosia; una neuritis óptica que ocurre antes de los 50 años con pérdida de visión y con dolor a la motilidad ocular o, si no ha ocurrido una sustancial pérdida de visión, con descripción de defecto del campo visual o alteración de la visión al color; paraparesia transitoria con parestesias; oscilopsia; diplopia típica (en ausencia de enfermedad del tiroides o antecedente de trauma orbitario) que desaparece cerrando los ojos; y neuralgia del trigémino con comienzo antes de los 40 años. Extremada precaución se debe tener al realizar tales sustituciones. Si fuera posible, se debe obtener confirmación de un familiar o amigo si el brote no fue

observado y reseñado por un médico.

Evidencia paraclínica de lesiones en el S.N.C. pueden ser elicitadas por diferentes medios: hipertermia inducida, estudios de potenciales evocados, T.A.C., R.N.M., estudios urológicos especiales. No otra explicación evidente para estas lesiones.

B) E.M. definida con apoyo del laboratorio (E.M.D.A.L.).

El apoyo del laboratorio consiste en la demostración en L.C.R. de bandas oligoclonales (B.O.) o un aumento en la síntesis de IgG en S.N.C. Las B.O. no deben estar presentes en el suero del paciente y la IgG sérica debe ser normal. Esto presume que otras condiciones causantes de cambios del L.C.R., tales como sífilis, pencefalitis esclerosante subaguda, sarcoidosis, colagenosis con afectación vascular y desórdenes similares han sido descartados.

1. Dos brotes; evidencia clínica o paraclínica de una lesión y B.O. o IgG en el L.C.R.

Comentario: Los dos brotes deben afectar diferentes partes del S.N.C. y estar separada por un mínimo de un mes y debe durar cada uno al menos 24 horas. Uno de los episodios debe afectar una parte del S.N.C. distinta de la que se demuestra por evidencia clínica o paraclí-

nica.

2. Un brote; evidencia clínica de dos lesiones separadas; y B.O. o IgG en L.C.R.

3. Un brote; evidencia clínica de una lesión y paraclínica de otra lesión separada; y B.O. o IgG en L.C.R.

Comentario: La información recogida de la anamnesis no puede sustituir la evidencia clínica. Si la evidencia es clínica o paraclínica, ambas lesiones no han debido estar presentes en el momento del primer exámen y deben estar separadas por lo menos en un mes. Esta separación en el tiempo está puesta para reducir la posibilidad de incluir un caso de encefalomiелitis diseminada aguda. En un paciente con la llamada forma progresiva de E.M., por ejemplo, sin brotes ni remisiones, la evidencia de afectación clínica del nervio óptico, o ha debido estar presente en el primer momento de aparición de la paraparesia. Bajo estas circunstancias, y sólo si una progresión constante ha tenido lugar por lo menos durante seis meses, puede tal caso ser aceptado como E.M.

C) E.M. clínicamente probable (E.M.C.P.).

1. Dos brotes y evidencia clínica de una lesión.

Comentario: La información recogida por anamnesis no puede sustituir la evidencia clínica.

2. Un brote y evidencia clínica de dos lesiones separadas.

3. Un brote; evidencia clínica de una lesión y para-clínica de otra lesión separada.

Comentario: Los mismos que en B 3.

D) E.M. probable apoyada en el laboratorio (E.M.P.A.L.).

1. Dos brotes y B.O. o IgG en L.C.R.

Comentario: Los dos brotes deben afectar diferentes partes del S.N.C., deben estar separados por un mínimo de un mes y durar cada uno al menos 24 horas.

La principal razón para el establecimiento de estos criterios es restringir los ensayos terapéuticos y otros protocolos de investigación a pacientes con E.M. definida; la categoría de probable es establecida con el propósito de evaluar prospectivamente nuevos métodos diagnósticos. La introducción de las categorías de definida y probable apoyadas en el laboratorio extiende los límites de los criterios diagnósticos, haciendo disponibles un mayor reservorio de pacientes con fines de investigación.

ESTUDIOS DE LABORATORIO.

El diagnóstico de la E.M. es clínico. En el momento actual los datos aportados por el laboratorio no pueden establecer el diagnóstico de E.M., ni pueden negar un diagnóstico de E.M. clínicamente definida, pero pueden añadir confianza al diagnóstico como hemos comentado en el apartado de criterios diagnósticos, lo que hace que su uso tenga utilidad.

Celularidad del L.C.R.

El número total de leucocitos es normal ($< 5/\text{mm}^3$) en el 66% de los pacientes con E.M.; es ≤ 15 en el 95% y ≤ 20 en el 99.7% y raramente excede los 50. De tal modo que cifras superiores a 50 ponen en duda el diagnóstico de E.M. o sugieren una complicación (57). En cuanto al recuento diferencial en porcentaje, es normal, pero cuando son expresados en término de concentración (cel/ml) aparece un aumento de las siguientes células estadísticamente significativo en comparación con sujetos normales: linfocitos, monocitos, células plasmáticas e histiocitos macrófago. No parece existir correlación con las distintas categorías o actividad de la E.M. (57).

En cuanto a las células plasmáticas en L.C.R. ya hemos referido los hallazgos de Tourtellotte (57) que

en la E.M. no encuentra aumento en cuanto al porcentaje, pero sí en cuanto a su concentración. Confavreux y cols. recientemente mediante citocentrifugación, de L.C.R. estudian la presencia, en porcentaje, de células plasmáticas en pacientes con E.M. y otros tipos de enfermedades encontrando una baja sensibilidad y una especificidad aceptable, sin encontrar relación con el pronóstico o actividad (58).

Por otra parte recientes estudios en L.C.R. de pacientes con E.M. y en otras enfermedades del S.N.C., de subpoblaciones de linfocitos T mediante anticuerpos monoclonales, sugiere que no es útil pues no discrimina entre las distintas enfermedades, ni las distintas fases de la E.M. (59), 60), pero entran en conflicto con otros, que encuentran disminución de T supresores en los brotes (61, 62). La extensa variabilidad en los resultados de estudios sobre las subpoblaciones de células inmunes en el L.C.R., y sus funciones sugiere la necesidad de una mejor estandarización de los métodos.

Albúmina.

En los estudios clínicos de rutina la determinación de las proteínas del L.C.R. está encaminada principalmente hacia la demostración de dos condiciones patológicas: el daño de la barrera hematoencefálica (B.H.E.) y la síntesis de IgG en el S.N.C. Las proteínas están

elevadas en pacientes con alteración de la B.H.E., pero al determinar las proteínas totales estamos cuantificando albúmina, globulinas y otras proteínas, por lo que últimamente, su medición total no tiene demasiado valor y se ha pasado a la cuantificación de albúmina, IgG y otras proteínas por separado.

La albúmina es el componente más abundante de las proteínas. Su concentración en el L.C.R. es 200 veces inferior a la del suero. No ha sido comprobado la síntesis de albúmina en el S.N.C. (63), así podemos asumir que la albúmina presente en el L.C.R. proviene del suero tanto en la salud como en la enfermedad. Por lo tanto la albúmina en L.C.R. se utiliza como un parámetro del estado de la B.H.E. También suele usarse el índice de albúmina L.C.R./albúmina suero, objetivándose de este modo los cambios en suero que condicionan los cambios en L.C.R. (64). En la E.M., el 77% aproximadamente de los pacientes tienen una albúmina en el rango normal. Tourtellotte refiere que una albúmina en L.C.R. por encima de 65 mg./dl. debe hacernos dudar del diagnóstico de E.M. o sugerir una complicación (57). Los métodos para su cuantificación suelen ser electro-inmunodifusión, inmunodifusión radial o nefelometría.

Síntesis de IgG en el S.N.C.

La evidencia de síntesis de IgG intratecal es la

característica cardinal en el perfil del L.C.R. indicativa de E.M., pero no es totalmente específica pues también acontece en el L.C.R. de pacientes con panencefalitis esclerosante subaguda y en la neurosífilis entre otras.

En analogía con la albúmina, la IgG penetra desde el suero al L.C.R. Su concentración es alrededor de 500 veces más baja en el L.C.R. que en suero. Esta discrepancia entre la penetración desde el suero de albúmina e IgG se puede explicar por la diferencia de peso molecular entre ambas (albúmina 67.000; IgG 154.000).

Varios datos indican que la IgG es sintetizada en el S.N.C. en la E.M. La primera evidencia indirecta la proporcionó Kabat y cols. (1950) (65), al demostrar que la IgG en el L.C.R. expresada en porcentaje de la proteína total en el L.C.R. (L.C.R. IgG/proteína total) estaba frecuentemente elevada en pacientes con E.M., especulando, en vista de los valores normales de IgG sérica, la elevación en el L.C.R. podía ser debida a la difusión de la IgG producida localmente en el tejido cerebral. Esta hipótesis recibió apoyo de Tourtellotte y cols. en 1967 (66) al estudiar el contenido de IgG de las placas de E.M. en comparación con sustancia blanca de cerebros normales encontrando valores 2.3 veces superiores en las placas de E.M. y que era superior a lo encontrado en el L.C.R., demostrando además una correla-

ción estrecha entre ambas. También se ha demostrado la síntesis de IgG "in vitro", en células mononucleares aisladas del L.C.R. de pacientes con E.M. (67). Recientemente, en base a hallazgos patológicos, se ha estimado que los cerebros de pacientes con E.M. contienen unas 10^8 células plasmáticas (4), con una capacidad de producción estimada de hasta 100 mgr. al día de IgG (68). La cuantificación de IgG se realiza utilizando las mismas técnicas anteriormente mencionadas para la albúmina.

Indices y fórmulas.

-- IgG/proteína total en L.C.R.

Fue el primero en utilizarse (65), pero debido a los problemas antes comentados, en cuanto a la proteína total, ha sido sustituidos por otros índices.

-- IgG/Albúmina en L.C.R.

El límite superior difiere según los autores: Link y cols. (69) 0.15; Thompson y cols. (70) 0.17; Perkin y cols. (71) 0.25. También varían los porcentajes de elevación de este índice en pacientes con E.M., oscilando entre 50-90% (57, 69-72), así como en pacientes con otras enfermedades neurológicas que varían entre 6.8-44% (1, 69, 70). Estas variaciones pueden ser debidas a diferentes metodologías, a distintos criterios para

el diagnóstico de E.M. y a la variación de porcentajes de enfermos con distintas patologías neurológicas diferentes de la E.M., así como a la variación de los niveles en suero, no tenidos en cuenta en este índice y también al estado de la barrera hematoencefálica.

-- Índice de IgG (IgG_{LCR}/IgG_{suero}) (Alb_{LCR}/Alb_{suero}).

Es importante tener en cuenta que los niveles séricos, como hemos recordado con anterioridad, tienen una influencia directa en las concentraciones de IgG y albúmina en el L.C.R., debido a que ambas cruzan la B.H.E., en mayor proporción la albúmina. Por lo tanto el índice IgG_{LCR}/IgG_{suero} así como el índice Alb_{LCR}/Alb_{suero} así como el índice Alb_{LCR}/Alb_{suero} deberían permanecer relativamente constantes cuando las concentraciones séricas cambian. Por el contrario, en presencia de daño de la B.H.E., cada índice debería aumentar. La relación entre estos dos índices, sin embargo, se esperaría que permanecieran constante y en la misma magnitud como en los sujetos con B.H.E. normal. Pero se esperaría que aumentara en los casos en que la IgG fuera sintetizada en el S.N.C.

Este índice fue descrito por Delpech y Lichtblan en 1972 (74) y estandarizado para su uso clínico por Tibbling y cols. en 1977 (64). El valor superior de la normalidad varían según los autores oscilando entre 0.58-

0.85 (64, 70, 71, 72, 74). El porcentaje de pacientes con E.M. definida, con valores superiores al rango de la normalidad oscila entre 71-90% (70, 71, 72, 75). El porcentaje de anormalidad en este índice en enfermedades neurológicas distinta de la E.M. oscila entre el 7-40% (70, 71, 72, 75). Siendo dentro de este porcentaje, las enfermedades infecciosas e inmunológicas las que alteran este índice con más frecuencia.

-- Fórmula de Tourtellotte para la síntesis intratecal de IgG.

La fuente de IgG del L.C.R. en sujetos sanos es exclusivamente la sangre (76). La síntesis intratecal en la E.M. sucede presumiblemente en los bordes de las placas activas de desmielinización por linfocitos y células plasmáticas. El principio fisiológico es que el exceso de albúmina en L.C.R. es un marcador cuantitativo del daño de la B.H.E. y por cada mol de albúmina en exceso que atraviesa la barrera dañada, existe otro mol de IgG que atraviesa la barrera. Después de la determinación del exceso de IgG en L.C.R. y corregida para la cantidad que procede del suero, un valor se obtiene, y si excede el valor medio más 2 desviaciones standards, refleja la síntesis intratecal. Ya que 500 ml de L.C.R. se produce y absorbe cada día en sujetos normales, la cantidad de IgG producida por el S.N.C. cada día puede ser calculada por una fórmula empírica (76, 77).

Síntesis intratecal IgG en mgr./día.

$$\left[\left(\text{IgG}_{\text{LCR}} - \frac{\text{IgG}_{\text{suero}}}{369} \right) - \left(\text{Alb}_{\text{LCR}} - \frac{\text{Alb}_{\text{suero}}}{230} \right) \left(\frac{\text{IgG}_{\text{s}}}{\text{Alb}_{\text{s}}} \right) (0.43) \right] \times 5$$

Las concentraciones son en mgr./dl.

El número 369 es el índice medio normal entre $\text{IgG}_{\text{suero}}/\text{IgG}_{\text{LCR}}$, que se considera constante y el cual determina cuantitativamente la proporción de IgG de L.C.R. que pasa normalmente por filtración desde el suero a través de una barrera intacta.

El número 230, es el índice medio normal entre $\text{Alb}_{\text{suero}}/\text{Alb}_{\text{LCR}}$, lo considera constante y determina la proporción de albúmina del L.C.R. que normalmente pasa por filtración desde el suero a través de una B.H.E. intacta. Ambos valores fueron obtenidos de 70 sujetos normales (77).

Por lo tanto, las expresiones $\text{IgG}_{\text{suero}}/369$ y $\text{Alb}_{\text{suero}}/230$ son factores de corrección para la filtración natural de IgG y Alb. en el L.C.R. La expresión $\text{Alb}_{\text{LCR}} - \text{Alb}/230$ representa el exceso de albúmina en LCR que ha atravesado la B.H.E. dañada y se multiplica por $(\text{Ig}_{\text{s}}/\text{Alb}_{\text{s}}) \times (0.43)$ para convertir esta albúmina sérica que atravesó la B.H.E. dañada en la IgG que ha cruzado la B.H.E. acompañando a la albúmina. El valor 0.43 está

basado en la relación entre el peso molecular de la albúmina y el de la IgG. Para calcular la síntesis diaria de IgG, la ecuación entera se multiplica por 5, para convertir las concentraciones en mgr./dl. en la cantidad presente en 500 ml., que de promedio es formado cada día.

El límite superior de la normalidad es 3.3 mg./día. El porcentaje de aumento de secreción intratecal por encima del límite superior de la normalidad en la E.M. definida varía según los estudios referidos en la literatura oscilando entre el 50-92% (78, 72, 79, 80). El porcentaje en otros pacientes con enfermedades neurológicas distinta de la E.M., oscila entre el 4-35% (78-81).

Si el índice de IgG o la fórmula de Tourtellotte son más adecuadas para la medición de la producción intratecal de IgG es una cuestión disputada, existiendo partidarios de uno u otro, además de los propios autores (79, 81, 82, 83). Muestra de ello es el eco que ha tenido en la Revista *Annals of Neurology* de Enero de 1985, donde aparecen artículos de Tourtellotte y Link (82, 83) y una editorial de Whitaker (84) poniendo en perspectiva ambos trabajos y que nos parece oportuno transcribir algunos de sus comentarios, como opinión cualificada en esta cuestión.

Donde discrepan los dos autores es en que si se

puede aplicar un factor uniformemente en el cálculo de la síntesis intratecal de IgG, que obvie la alteración de la barrera. Alteración en la función de la barrera es conocido que ocurre en la E.M. especialmente en los periodos de actividad de la enfermedad. La fórmula Tourtellotte, se basa en consideraciones teóricas y en estudios de aclaramiento en un pequeño número de pacientes, identifica la síntesis intratecal de IgG determinando la cantidad de albúmina y por una proporción fijada, la IgG que ingresa a través de la barrera. Lefvert y Link cuestionan la fórmula de Tourtellotte y otras e insisten que en presencia de una barrera alterada, todos los intentos de cuantificar la síntesis de IgG están sujetos a error porque no existe una proporción constante y fija en el incremento de IgG y albúmina que atraviesan la barrera. Además también inciden sobre el hecho de que esas fórmulas no tienen en cuenta el catabolismo de la IgG en el LCR. Lefvert y Link prefieren usar la presencia de bandas oligoclonales y su índice de IgG, aunque este índice no cuantifica, como las expresiones más dependientes de la síntesis intratecal de IgG. Tourtellotte y cols. comentan que las bandas reflejan cambios cualitativos, su cuantificación es difícil y su perfil cambia poco una vez que aparecen. Además las bandas oligoclonales pueden ser oscurecidas por la entrada de proteínas séricas a través de una barrera más permeable. A pesar de todo esto, ambos grupos están de acuerdo en que existe síntesis intratecal de IgG. Tourtellotte cree

que él puede cuantificarlo y Lefvert y Link creen que ni Tourtellotte ni ningún otro pueden hacerlo con exactitud y que la presencia de bandas oligoclonales es un indicador más útil. Finaliza diciendo que la solución de esta controversia debe esperar la aparición de nuevas técnicas para la precisa cuantificación de la alteración de la B.H.E.

-- Fórmula de Schuller y cols.

En 1981 Schuller y cols. (85) propusieron una nueva fórmula para la síntesis de IgG intratecal:

Síntesis intratecal de IgG (mg/l) = IgG_{LCR} (mg/l) - $(30 + [Alb_{LCR}$ (mg/l) - 240] x [IgG_{suero} (g/l)/60] .
 Donde 30 mg/l es el límite superior de la normalidad para la IgG_{LCR} (obtenida de un grupo control estudiado); 240 mg/l. es la concentración media normal de la Alb_{LCR} ; y la fracción 1/60 es una constante que significa que un aumento absoluto de 60 mg/l de Alb_{LCR} por encima de su valor normal corresponde a una transudación de 0.1% de la IgG sérica al L.C.R. Lefvert y Link le hacen la misma crítica que a la fórmula de Tourtellotte.

Recientemente Shuller y cols. (78), han publicado un trabajo aplicando las fórmulas de Link, Tourtellotte y la suya propia, concluyendo que las tres fórmulas concuerdan en el 76% de los pacientes estudiados. Ninguno

na de ellas permite un diagnóstico específico de E.M. En cuanto a la sensibilidad en la detección de síntesis de IgG intratecal en la E.M., la suya presenta una sensibilidad del 79%, la de Link (índice de IgG) 54% y la de Tourtellotte, 50%.

Bandas oligoclonales en el L.C.R.

La presencia de dos o más bandas en la región de la gammaglobulina al realizar separación electroforética del L.C.R. fue designada por Laterre en 1964 (86) como "oligoclonal" en contraste a la normal, electroforéticamente heterogénea IgG policlonal. Una respuesta oligoclonal indicaría que dos o más clones de células plasmáticas presentes en el compartimento SNC-LCR fueron activados, cada uno de ellos segregando moléculas de IgG de heterogeneidad restringida manifestadas por propiedades migratorias restringidas en la electroforesis. El carácter de IgG de tales bandas fué inicialmente probado por Link en 1967 (87) al aislar la IgG del L.C.R. de pacientes con E.M. y hacerle correr en paralelo en electroforesis de gel de agar, con L.C.R. nativo de E.M. y mostrar un patrón de bandas idéntico. La IgG es usualmente IgG 1 K (68). El patrón electroforético de la IgG extraída de cerebros de pacientes con E.M. es similar al encontrado en el L.C.R. de esos pacientes, proporcionando evidencia de su síntesis "in situ" (88).

El significado de la producción de IgG intratecal en pacientes con E.M., manifestada por la aparición de bandas oligoclonales en la electroforesis del L.C.R., es desconocido. Las hipótesis que se barajan son que pueden ser anticuerpos con cierta especificidad frente a determinados virus y otra que son anticuerpos "sin sentido" por el momento.

En un estudio, Norrby y cols. (89), realizaron test en suero y L.C.R. de pacientes con E.M., revelando síntesis intratecal de anticuerpos frente a los virus del sarampión, rubeola, papera, herpes tipo I y parainfluenza en 57%, 19%, 15%, 11% y 3% respectivamente. En este estudio, 48% de los pacientes mostraron síntesis intratecal de anticuerpos frente a uno, 16% frente a dos y 7% frente a tres o más virus investigados.

Al aplicar electroforesis al L.C.R. de estos pacientes y absorción con virus del sarampión, se observó que algunas de las bandas oligoclonales contenían anticuerpos frente al virus del sarampión, pero no fue posible absorber "completamente" ninguna banda oligoclonal del L.C.R. o extractos de cerebros de estos pacientes con el virus del sarampión (90). Metha y cols. (91), cuantificaron anticuerpos específicos frente al virus del sarampión en la IgG del L.C.R. y del cerebro de pacientes con E.M., encontrando menos de un 5% de anticuerpos específicos frente al virus del sarampión del total

de la IgG. En contraste, con esta inespecificidad de la IgG en la E.M., está los altos niveles de anticuerpos inespecíficos encontrado en el L.C.R. de la panencefalitis esclerosante subaguda, importante de diferenciar de la E.M., por su clínica y porque se produce síntesis intratecal de IgG y en la electroforesis manifiesta también patrón de bandas oligoclonales. En esta enfermedad aproximadamente el 80% de la síntesis intratecal de IgG es específica frente al virus del sarampión y la mayoría o todas las bandas oligoclonales de IgG reaccionan con el antígeno viral (91, 92). El modo de objetivar estas bandas en el L.C.R. es mediante la aplicación de la electroforesis, que utiliza la diferencia de cargas eléctricas de las distintas proteínas para su separación.

Desde la electroforesis en papel aplicada al L.C.R. en 1958 por Booiij (93), hasta nuestros días, han variado los medios de soporte en los cuales se realiza la electroforesis, apareciendo el agar, agarosa, acetato de celulosa, poliacrilamida, etc., siendo actualmente el más utilizado el medio de agarosa (94). Un avance importante fué la aplicación del isoelectroenfoque (I.E.E.), al análisis de las proteínas del L.C.R. realizado por Delmotte en 1971 (95). Esta técnica se basa en la emigración de las proteínas, de acuerdo con su punto isoeléctrico en un rango de pH de 4.7-8.6. Numerosos estudios se han realizado con estas técnicas en el L.C.R. de pa-

cientes con E.M., utilizando L.C.R. concentrado y aunque el I.E.E. proporciona mayor resolución "el número de pacientes que muestran B.O. es aproximadamente el mismo que con electroforesis en agarosa (E.A.). Pero el grado de dificultad y sensibilidad de I.E.E. es tal que probablemente no reemplace a la E.A. como test diagnóstico básico en la E.M., pero puede ser útil para casos dudosos" (73, 96, 97).

Debido a la baja concentración de proteínas en el L.C.R. ha sido preciso durante mucho tiempo, el concentrar la muestra, con todos los inconvenientes que ello conlleva, como gran volumen de L.C.R., pérdida de proteínas y su posible alteración. Una nueva era para la detección de bandas oligoclonales ha comenzado con la introducción de procedimientos ultrasensitivos para la detección de proteínas, haciendo innecesaria la concentración del L.C.R. Kerenyi y cols. en 1972 (98), fue el que introdujo la tinción con plata y posteriormente Merrill y cols. en 1981 (99), mejoró la técnica, haciendo que su sensibilidad fuera 100 veces mayor que la tinción con azul de Coomasie. Otro método para la demostración de bandas es anticuerpos marcados con peroxidasa (100). La aparición reciente de métodos comercialmente disponibles y estandarizados de electroforesis en agarosa y tinción con plata, podrá hacer más factible su uso en el diagnóstico de la E.M. (101, 102).

La diferencia de criterios diagnósticos y de metodología en el estudio de las B.O., hace difícil una comparación de los resultados de los distintos grupos en cuanto a la frecuencia de positividad en la E.M. Así en la E.M. definida oscila entre 51-100% (71, 72, 75, 79, 94, 103, 104) y en la E.M. probable/posible entre el 24-93% (70, 71, 72, 104, 105, 106). Aunque como hemos reseñado en algunas series la positividad en la E.M. definida es del 100% con técnicas sensibles, existen casos probados anatomopatológicamente de E.M. con B.O. negativa (107). La aparición de la B.O. en L.C.R. de pacientes con E.M. es temprana durante su evolución, y permanece constante, como una "huella dactilar" durante su evolución y no existe evidencia definitiva de que puedan ser erradicadas con drogas inmunomoduladoras utilizadas en el tratamiento de la E.M. (72, 79, 96, 97, 108). Este hecho ha sido aplicado a dos posibles manifestaciones iniciales de la E.M. como son la neuritis óptica y la parestesia monosintomática. Link en 1973 (109) separó a los pacientes con neuritis óptica (N.O.) en dos grupos: aquellos que presentaban B.O. en el L.C.R., de aquellos que no lo tenían. Recientemente ha publicado la evolución con el tiempo, 11 años, de los dos grupos. De 11 pacientes con B.O., 9 desarrollaron E.M., mientras que tan sólo uno de 19 con B.O. negativa desarrolló E.M. (110). En un estudio reciente sobre 53 pacientes con parestesia monosintomática 29 presentaron B.O. en el L.C.R. y 24 no, tras un periodo de seguimiento durante



5 años, 9 pacientes en el grupo de B.O. positiva desarrollaron E.M. definida, por ninguno del grupo de B.O. negativa (111). Los autores sugieren en ambos estudios que la presencia de B.O. en estos grupos de pacientes puede ser un índice de futuro desarrollo de E.M. La presencia de B.O. en el L.C.R. de pacientes con infecciones del S.N.C. o enfermedades inmunológicas que afectan al S.N.C. oscila entre el 28-55% (72, 94, 105, 112, 113, 114), variación que puede deberse a la proporción de distintas patologías incluidas y a la distinta metodología. Así las patologías incluidas en las distintas series son panencefalitis esclerosante subaguda, encefalitis, meningitis, mielitis transversa, Guillain--Barré, lues, lupus eritematoso, arteritis del S.N.C., entre otras. Destacando por su positividad de B.O. la panencefalitis esclerosante subaguda (90%), encefalitis herpética (100% y por su variabilidad Guillain-Barré (14-71%) y lupus eritematoso diseminado (0-75%). Recientemente Alexander y cols. (115), en 20 pacientes diagnosticados de E.M. definida, que posteriormente se diagnosticaron de Síndrome de Sjogren primario, 5 presentaron B.O. en el L.C.R. Pero las B.O. en estos pacientes con el tipo de patología antes descritas, desaparecen con el tiempo, se alteran con el tratamiento o pueden ser absorbidas con antígenos específicos en contraposición a lo que sucede en la E.M., como hemos reseñado anteriormente.

La frecuencia de B.O. en el L.C.R. de pacientes

con otras enfermedades neurológicas oscila entre el 3-10% (72, 94, 105, 112, 113, 114). Entre las distintas patologías estudiadas en las distintas series podemos mencionar: Accidente cerebral vascular, epilepsia, esclerosis lateral amitrófica, Parkinson, demencia, tumores cerebrales etc. En estos falsos positivos, la presencia de B.O. suele ser transitoria pero como aconseja Kostulas (94), se les deberían realizar test serológicos para virus y espiroquetas.

La frecuencia de B.O. en una población control de enfermedades estrictamente no neurológicas es inferior al 1% (112).

Reflejo de lo que hasta ahora llevamos expuesto puede verse en los datos de recientes series que aparecen recogidos en la Tabla 2. Diferentes criterios diagnósticos, distintos valores normales de referencia y diferencia de técnicas para la demostración de B.O. en L.C.R., arrojan variaciones sustanciales en los resultados, lo que hace muy problemático la comparación de las distintas series, siendo muy conveniente la realización de estudios propios para valorar la utilidad de los distintos parámetros con fin a su uso adecuado en la clínica diaria.

TABLA 2.

RESULTADOS DE DISTINTAS SERIES SOBRE EL ANALISIS DE LAIgG EN EL L.C.R.

	<u>IgG</u>	<u>IgG/Alb.</u>	<u>IgG index</u>	<u>B.O</u>
Hersey y cols. 1980		> 0.27	> 0.66	Agarosa
Criterio: Rose				
E.M. Definida		59.0%	91.0%	83.0%
E.M. Probable		52.0%	70.0%	69.0%
E.M. Posible		21.0%	44.0%	24.0%
E.N. Infecciosa		33.0%	40.0%	28.0%
O.E.N.		5.6%	3.5%	3.5%
Perkin y cols. 1983	> 4 mg.%	> 0.25	> 0.85	Poliacrilamida
Criterio: McDonald				
E.M. Definida	67.50%	62.7%	77.7%	55.8%
E.M. Probable	60.4%	43.0%	51.3%	47.4%
E.M. Progresiva	61.0%	42.0%	41.0%	42.8%
O.E.N.		6.8%	7.3%	7.4%
Thompson y cols. 1985		> 0.17	> 0.70	Poliacrilamida
Criterio: McDonald				
E.M. Definida		82.0%	71.0%	69.0%
E.M. Probable		48.0%	28.0%	42.0%
E.M. Progresiva		76.0%	55.0%	12.0%
O.E.N.		42.0%	11.0%	12.0%

B.O.- Banda Oligoclonal.

E.N.- Enfermedad neurológica.

E.M.- Esclerosis múltiple.

O.E.N.- Otras enfermedades
neurológicas.

TABLA 2 (Continuación).

	<u>IgG</u>	<u>IgG/Alb</u>	<u>IgG index</u>	<u>B.O. I.E.E.</u>
Sanders y cols. 1986	> 3.6 mg.%		> 0.85 mg.%	
Criterio: Mc Alpine				
E.M. Definida	84.0%		58.0%	87.0%
E.M. Probable	58.0%		32.0%	77.0%
E. M. Posible	78.0%		30.0%	93.0%
N. Optica	12.0%		---	36.0%

I.E.E.- Isoelectroenfoque.

N. Optica.- Neuritis óptica.

Actividad de la enfermedad y parámetros de laboratorio en el L.C.R. de pacientes con E.M.

No se ha demostrado claramente una correlación entre los distintos parámetros estudiados en el L.C.R. de pacientes con E.M., y su estado clínico, duración o grado de incapacidad, ni existe acuerdo entre los distintos grupos.

Así Tourtellotte y cols. (80) aplicando su fórmula para la síntesis intratecal de IgG refiere que la producción de IgG era generalmente más elevada en pacientes con mayor número de brotes, en aquellos con E.M. definida activa, y en pacientes de edad mayor y en los que tenían un curso prolongado. Sin embargo no notó efecto en la producción de IgG en relación con el grado de incapacidad, estadio clínico (excepto que la producción disminuía con la administración de ACTH o corticoides).

Stendahl-Brodin y cols. (116), observaron que de 17 pacientes con E.M. sin B.O., 14 (82%) evolucionaron de un modo benigno durante 17 años, mientras que sólo un 53% de los pacientes con B.O., lo hacían de modo similar.

Hersey y cols. (72) observaron que ni la edad, sexo, duración de la enfermedad, actividad, ni estudios longitudinales se correlacionaban con IgG/alb, IgG index,

síntesis de IgG con la fórmula de Tourtellotte o B.O. Similares resultados han sido reportados por Livrea y cols. (79). Recientemente Thompson y cols. (35), afirman que el único test de laboratorio que se asociaba con un pronóstico benigno de la E.M., era la ausencia en el L.C.R. de Proteína básica de mielina durante la remisión. Anormalidades en los potenciales evocados visuales, IgG en el L.C.R. y linfocitos T en sangre periférica aparecen sin valor para predecir el pronóstico.

Proteína básica de mielina.

Una característica fundamental de la E.M. es la destrucción de la mielina del S.N.C. En 1970, Herdon y cols. (117) revelaron mediante microscopia electrónica la presencia de fragmentos de mielina en el L.C.R. en dos de tres pacientes con E.M. activa, mientras que pacientes con otras enfermedades neurológicas y tres pacientes con E.M. en remisión no tenían tales fragmentos en el L.C.R. Esos resultados sugirieron a Cohen y cols. que un radioinmunoensayo (R.I.E.) sensible para la mielina o uno de sus componentes podría tener valor diagnóstico (118).

La mielina es una membrana que contiene aproximadamente 70% de lípidos y 30% de proteínas (119). La proteína básica de mielina representa aproximadamente el 30% de las proteínas de la mielina y ha sido extensamen-

te estudiada porque se ha demostrado ser la responsable en la inducción de la encefalomiелitis alérgica experimental, enfermedad que en opinión de algunos puede ser un modelo de E.M. en animales (120). En la mayoría de los mamíferos la proteína básica (P.B.) tiene un monosúe-ro de peso molecular 18.500 y está compuesta de 169 ami-noácidos. Han sido identificadas las secuencias de las P.B. humana, bovina y de la rata (121). Radioinmunoen-sayos han sido desarrollados para detectar la presencia de P.B.M. o fragmentos proteolíticos de ésta en L.C.R., y actualmente en el mercado existen R.I.E., con un lími-te de detección de 0.26 ng/ml. Los valores en sujetos controles sin enfermedad neurológica están por debajo de 4 ng/ml según unos autores y por debajo de 2 ng/ml según otros (122, 123).

Niveles elevados de P.B.M. se han detectado en el L.C.R. de pacientes con E.M. en brote, oscilando entre el 70-100% (124, 125), volviendo a valores normales entre la 2ª y 4ª semana (124, 125, 126). Un reciente trabajo (127), puede explicar por qué la P.B.M. aumentó durante algunos brotes pero no en todos ellos, como queda refle-jado en esa variación de positividad del 70-100%. Estos autores, separan los brotes en nuevos, cuando cursan con síntomas o signos no experimentados previamente por el paciente y en viejos caracterizados por recurrencia de viejos síntomas o signos. Entre 29 casos con brotes nuevos, 26 presentaban valores elevados de P.B.M., mien-

tras que de 28 casos de brotes viejos ninguno tenía valores elevados de P.B.M. Ellos razonan estos hallazgos, diciendo que en los brotes viejos hay ausencia de desmielinización, pero que los síntomas se deben a un bloqueo de la conducción en fibras ya desmielinizadas en ataques previos. Una explicación alternativa que ellos exponen es que los brotes viejos están asociados con nueva desmielinización alrededor de placas ya establecidas. En tales situaciones la P.B.M. puede ser más fácilmente degradada por macrófagos y/o proteinasas o inactivadas por anticuerpos localmente o en el L.C.R.

Algunos han encontrado una correlación positiva entre la concentración de P.B.M. y la severidad del brote (123,126).

Durante la remisión la mayoría de los pacientes presentan valores normales. Aunque recientemente Thompson y cols. (126), han encontrado valores elevados en 12 de 44 pacientes con E.M. en remisión. Todos los pacientes fueron seguidos durante 1 año y 7 de los 12 con P.B.M. elevada tuvieron un nuevo brote, por tan sólo tres de los 32 con P.B.M. normal. En cuanto a las formas progresivas presentan valores elevados de P.B.M. entre un 25-45% (123, 127). Todo esto refleja que la medición de P.B.M. es un parámetro de desmielinización y un indicador de la actividad de la enfermedad, pero no es específico de la E.M., porque valores elevados de P.B.M. en

el L.C.R. también se han encontrado en accidentes vasculares cerebrales, encefalitis leucodistróficas, encefalopatías metabólicas leucemias, trauma cerebral, entre otras patologías (122-126).

No se ha encontrado correlación entre la actividad de la E.M. mediada por la P.B.M. y el índice $\text{Alb}_{\text{LCR}} / \text{Alb}_{\text{suero}}$, IgG_{LCR} , índice IgG/Alb en LCR, índice de IgG o síntesis de IgG intratecal (123).

POTENCIALES EVOCADOS.

Son el registro de la actividad eléctrica producida por grupos de neuronas de la médula, tronco, tálamo y hemisferios cerebrales después de la estimulación de un determinado sistema sensorial mediante un estímulo visual, auditivo o táctil. Este registro se consigue con la colocación de un electrodo de E.E.G. en el lugar apropiado del cuero cabelludo o columna vertebral, mide básicamente el tiempo de latencia existente entre el estímulo sensitivo y la aparición de un potencial positivo en el registro.

El uso actual de los potenciales evocados en la E.M. es como ayuda al diagnóstico, pues pueden evidenciar una lesión clínicamente insospechada, pero no nos da información acerca de la causa, pues reflejan una función anormal de la vía explorada, que puede ser producida por diversas patologías (8, 128).

Potenciales evocados visuales (P.E.V.).

Se estudian mediante la estimulación luminosa de ambas retinas y recogiendo los potenciales positivos en la zona occipital. En circunstancias normales se observa una onda trifásica con un pico positivo a los 100 mseg. de latencia (p 100). Se exploran ambos ojos independientemente y se mide el tiempo de latencia, la dura-

ción y amplitud de las respuestas. Es muy sensible para detectar alteraciones desmielinizantes del nervio óptico, como pueden ocurrir en la E.M., compresiones del nervio y neuritis tóxicas o metabólicas (128).

Debido a la amplia diversidad en la distribución de las lesiones desmielinizantes en la E.M., disparidad en los hallazgos clínicos y electrofisiológicos son de esperar.

En la neuritis óptica aguda alteración de los P.E.V. aparecen en más del 90% de los pacientes y tiende a persistir en un alto porcentaje de ellos 80-95%, a pesar de la recuperación completa de la función visual. El hecho de esta persistencia, hace útil su estudio en pacientes con sospecha de E.M. y no clara historia de episodios de neuritis óptica o alteración visual en el pasado. Pues anormalidad de los P.E.V. en estos pacientes puede indicarnos pluralidad de lesiones en el S.N.C. (53, 128).

Así en pacientes con E.M. definida, sin historia previa de afectación visual, presentan, P.E.V. alterados entre un 70-80%, y en pacientes con sospecha de E.M. (probable/posible) entre 30-45% (129, 130).

Diferenciar entre compresión medular y E.M. espinal en pacientes que presentan una lesión aislada en la mé-

dula espinal es un problema común en neurología. La mielografía es el procedimiento habitual para excluir compresión medular, pero es invasivo y comporta riesgos. Una alternativa es el buscar la presencia de lesiones subclínicas en otros lugares del S.N.C. Mastaglia y cols. (131) ha sugerido que la prolongación de P.E.V. es suficiente evidencia para excluir la necesidad de mielografía. Pero recientemente Kempster y cols. estudiando 42 pacientes con compresión medular y 13 pacientes con sospecha de E.M. espinal y mielografía normal obtiene para los potenciales evocados visuales una positividad verdadera del 16% y falsos positivos del 10%, concluyendo que serían necesarias otras pruebas como la presencia de B.O. en el L.C.R., para no realizar en estos pacientes la mielografía (132).

Potenciales evocados auditivos (P.E.A.).

El estímulo es un "clic" y se recogen los potenciales positivos en el vertex craneal. Se registran como 7 ondas dentro de los primeros 10 mseg. después de realizado el estímulo. El primer potencial está generado por el nervio auditivo y las siguientes ondas identifican diferentes pasos del estímulo auditivo a través del tronco cerebral hasta el cortex. La onda V es la más estudiada (128).

Los P.E.A. se alteran en caso de lesiones desmie-

linizantes, destructivas o compresivas de las vías auditivas, como la E.M., infartos, mielinolisis centropon-tina, neurinoma del acústico, enfermedad de Menière, no siendo por tanto específica (129, 130, 133).

Robinson y cols. (133), encontraron una alta correlación entre lesiones clínicas en el tronco cerebral y anormalidad en la onda V de P.E.A. El porcentaje de P.E.A. alterados en pacientes con E.M. definida sin signos o síntomas de afectación del tronco cerebral oscila entre el 35-50% y en pacientes con sospecha de E.M. (pro- bable/posible) entre 10-20% (129, 130, 133, 134).

Potenciales evocados somato sensitivos (P.E.S.S.).

Se realiza un estímulo eléctrico en el nervio media- no y se recoge el potencial del plexo braquial en el punto de Erb (ángulo formado entre la clavícula y el borde lateral del músculo esternocleidomasdtoideo), obte- niéndose un pico negativo Ñ 9 y sirve como test de lo adecuado del estímulo. Los potenciales de la médula se recogen la 7ª vértebra cervical, obteniéndose tres picos negativos, siendo el mayor y más utilizado el Ñ 13. El potencial de la corteza somatosensitiva se recoge en el cuero cabelludo, y se obtiene un pico negativo Ñ 20 (128).

Los P.E.S.S. son útiles en el estudio de las lesio-

nes desmielinizantes, nutricionales, compresivas o destructivas que alteran la vía sensitiva.

La positividad de los P.E.S.S. en pacientes con E.M. definida sin síntomas o signos somatosensitivos oscila entre 40-50% y en pacientes con sospecha de E.M., (probable/posible) entre 35-60% (129, 130).

La combinación de los distintos P.E., detectará un mayor número de anormalidades en pacientes con E.M. Así utilizando los tres tipos, al menos uno está alterado en el 80-100% de los pacientes con E.M. definida, y entre los pacientes con sospecha de E.M. (probable/posible) entre el 37-94% (130, 135, 136, 137, 138).

Los P.E. no reemplazan la habilidad clínica y un P.E. normal no excluye un diagnóstico de E.M. Otras patologías pueden alterar estos P.E. y más causas están siendo descritas por lo que la anormalidad de los P.E. no se puede considerar específico de la E.M. La interpretación de los hallazgos se debe considerar siempre en el contexto de la clínica del paciente.

TECNICAS DE IMAGEN DE LA E.M.

El principal propósito de las imágenes del S.N.C. en la E.M. ha sido ayudar a su diagnóstico. Al comienzo el uso de la neumoencefalografía y mielografía sólo demostraban cambios secundarios como atrofia espinal o cerebral. La introducción de nuevas técnicas como la Tomografía axial computarizada (T.A.C.) y la Resonancia nuclear magnética (R.N.M.) han permitido distinguir las lesiones mismas. Problemas de especificidad y cuantificación permanecen por resolver, pero la forma y distribución de las anomalías observadas en un contexto clínico apropiado pueden ser decisivas en alcanzar un diagnóstico de E.M.

Tomografía Axial Computarizada (T.A.C.).

Esencialmente proporciona tres formas de anomalías en la E.M.: áreas hipodensas, lesiones resaltadas por altas dosis de contraste y dilatación de ventrículos y atrofia cerebral. Areas hipodensas en la sustancia blanca periventricular, lugar frecuente de localización de las placas de E.M., han sido observadas en 40-60% de pacientes con E.M. definida. Muy a menudo son múltiples y clínicamente silentes (139, 140, 141, 142).

Lesiones que resaltan con alta dosis de contraste, localizadas en la sustancia blanca, pero también en la

unión blanca-gris e incluso en la sustancia gris han sido detectadas entre el 9-75%, dependiendo de la técnica y sobre todo del momento del estudio, pues estas imágenes son más frecuentes en los brotes indicando probablemente lesiones agudas, con alteración de la B.H.E., y en T.A.C. seriados se ha observado su desaparición en semanas (139, 142, 143, 144, 145).

La dilatación de ventrículos y la atrofia cerebral desproporcionada para su edad se puede observar en un 35-55% (139, 141, 142). Aquellos con afectación cerebelar pueden presentar atrofia cerebelar sobre todo del vermis (140).

La T.A.C. es de escaso valor en el estudio del nervio óptico y médula espinal (146).

Estas imágenes que proporciona la T.A.C. en la E.M., no son específicas, aunque su patrón y distribución pueden dar alguna clave para el diagnóstico.

Pueden encontrarse imágenes parecidas en lesiones vasculares, tumores, hipertensión intracraneal, enfermedad de Binswanger, leucoendefalopatías entre otras (146). A pesar de los avances en T.A.C., tiene escasa especificidad y sensibilidad (146).

Resonancia Nuclear Magnética (R.N.M.).

Fue aplicada al estudio de pacientes con E.M., por primera vez en 1981 por Young y col. (147), realizando en los mismos pacientes T.A.C. con contraste objetivando mediante esta técnica un total de 19 lesiones; al aplicar la R.N.M. identificaron esas 19 más 112 nuevas lesiones. Estos hallazgos iniciales han sido posteriormente ampliamente confirmados.

La técnica se basa principalmente en el estudio de los núcleos y su alta señal en R.N.M. Cuando estos núcleos son colocados en un campo magnético, se alinean con él. Si se introducen frecuencias apropiadas de radiación electromagnéticas los núcleos se desplazan de su alineación con el campo y generan una señal que es recogida. Cuando finaliza la radiofrecuencia aplicada los núcleos vuelven a su posición inicial según dos constantes de tiempo: T_1 es el tiempo de relajación longitudinal y T_2 es el tiempo de relajación transversal. La señal obtenida está determinada por el número de protones presentes y los valores de T_1 y T_2 . Las secuencias de pulso usadas en la R.N.M. son establecidas para explotar la diferencia entre T_1 y T_2 para generar contraste entre los distintos tejidos normales y patológicos. En el cerebro normal, la sustancia blanca tiene T_1 y T_2 más corto que la sustancia gris y además menor número de protones. Según las secuencias de pulso que se apliquen las

lesiones aparecen como áreas negras o como áreas blancas.

El origen de las señales anormales en la R.N.M. en la E.M. no es conocido con exactitud. Las señales en la R.N.M. son alteradas por un cambio en el tejido acuoso del tejido estudiado. Así el edema en las lesiones agudas de E.M. pueden contribuir a esas señales. Por otro lado una característica de las lesiones periventriculares y focales de la E.M. es la gliosis astrocitaria. La sustitución de mielina por astrocitos puede aumentar la cantidad de agua por unidad de volumen (146).

La distribución de las lesiones vistas en R.N.M. in vivo, son similares a las obtenidas en cerebros de pacientes fallecidos y que histológicamente se consideraron como típicos de E.M. (146).

Se puede observar lesiones periventriculares, las más frecuentes, más marcadas en las astas occipitales y trígono, pero también en las astas temporal y frontal, éstas suelen ser silentes clínicamente. Las localizadas en el centro sensorial pueden tener una cierta relación clínica con signos piramidales o sensitivos. Las localizadas en el tronco cerebral y cerebelo, suelen tener todas traducción clínica (142, 146).

La exploración del nervio óptico y médula espinal

es difícil todavía con las técnicas actuales (146).

La positividad de la R.N.M. en E.M. definida oscila entre 70-100% (136, 142, 148-151) y en pacientes con sospecha de E.M. alrededor del 50-70% (136, 137, 149, 152).

Algunos han encontrado correlación entre grado de anomalía en la R.N.M. y la duración de la enfermedad y grado de incapacidad (153), mientras que otros no (151). Algunos han encontrado más sensible, en pacientes con sospecha de E.M., la R.N.M. que los P.E. (136), mientras que otros han encontrado lo contrario (138). También hay diversidad de opiniones en cuanto a la sensibilidad, en la E.M. definida, entre la R.N.M. y estudios de IgG en L.C.R., así Stewart y cols. (148) y Farlow y cols. (136), encuentran más sensibilidad con la R.N.M., mientras que Papadopoulos y cols. (150), reportan lo contrario.

En cuanto a la especificidad, existen otras patologías que remedan las imágenes observadas en la E.M., entre ellas están: las enfermedades vasculares cerebrales, incluyendo la enfermedad de Binswanger; degeneración cerebelar, hidrocefalia, demencia, e incluso en individuos de edad avanzada sin patología neurológica (146). Es obvio que la R.N.M. es muy sensible en detectar anomalías en el S.N.C. en la E.M., pero no son

específicas por sí mismas, por lo cuál no puede proporcionar el diagnóstico por sí misma. La limitación más importante de la R.N.M. es su alto coste de instalación y operación así como su limitada disponibilidad clínica.

Acabaremos este apartado transcribiendo las propuestas del Grupo de trabajo en neuroimágenes de la Sociedad Nacional de la Esclerosis Múltiple de los Estados Unidos (152).

1.- De acuerdo con la información actual, la R.N.M. es la técnica de imagen preferida en el diagnóstico de E.M.

2.- Lesión única o múltiples en la sustancia blanca con apariencia "típica" de lesiones de E.M. puede ser usada para satisfacer el criterio de diseminación en espacio cuando se utiliza en unión con la evaluación clínica. Debe haber evidencia clínica de una 2ª lesión. Una R.N.M. positiva sin hallazgos clínicos apropiados no debe ser considerada nada más que sugestiva de E.M.

3.- La edad del paciente debe tenerse en cuenta ya que es conocido que individuos de edad avanzada pueden tener lesiones de la sustancia blanca periventricular asintomáticas de otras etiologías, similares a las que se ven en pacientes con E.M.

4.- Si la R.N.M. es usada para satisfacer el criterio de diseminación en el tiempo, deben aparecer nuevas lesiones en un paciente previamente estudiado, usando cuidadosamente la misma postura y el mismo estímulo y secuencias. La nueva lesión detectada debe ser lo suficientemente grande, para que no se hubiera pasado previamente por diferencia de posición.

5.- El no encontrar lesiones mediante R.N.M. no descarta el diagnóstico de E.M.

6.- Aún con la ayuda de la R.N.M., el diagnóstico de la E.M. permanece siendo clínico, tomando en consideración la presentación clínica y los hallazgos de laboratorio (incluyendo la R.N.M.).

7.- Cuando un diagnóstico de E.M. definida es realizado en base a la clínica, el uso de la R.N.M. no es requerido para su confirmación.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

Dada la variabilidad clínica de la E.M. existen diferentes patologías que por su localización y/o evolución en el tiempo pueden confundir el diagnóstico.

Una regla de utilidad clínica es que no se debe diagnosticar de E.M. a un paciente cuando todos los signos y síntomas que presenta pueden ser explicados por una única lesión.

La neuritis óptica unilateral aguda, puede ser el síntoma inicial en el 20% de pacientes con E.M. y durante su evolución puede aparecer en el 75% (154). El riesgo de desarrollar E.M. después de un ataque de neuritis óptica está muy debatido y oscila entre el 8-87% (155), siendo la presencia de B.O. en el L.C.R. un índice de riesgo (110). Algunas características del fondo de ojo pueden ayudar a distinguir de otras posibles causas vasculares y tumorales, como son el edema de papila y la hemorragia. Junto a ello la utilización de la R.N.M. para buscar otras lesiones puede ser útil (56).

La patología de la charnela craneo-cervical (Arnold-Chiari, siringomielia-siringobulbia, tumores) pueden confundirse con las formas progresivas de E.M. La clínica de la patología de charnela no suele cursar con episodios de brotes, faltan alteraciones de funciones

superiores y del nervio óptico y suelen predominar las alteraciones de pares craneales bajos con asociación de alteraciones siringomiélicas, en presencia o no de alteraciones constitucionales (cuello corto y escoliosis). La R.N.M. es la exploración complementaria de elección en caso de disponer de ella, alternativamente son de utilidad la mielografía y la T.A.C. de fosa posterior en especial con inyección de metrizamida intratecal. Los potenciales evocados deben mostrar una indemnidad de las vías visuales. El L.C.R. es negativo para síntesis de IgG intratecal y B.O.

Una causa común de paráplejia espástica progresiva es la E.M., pero deben descartarse tumores extradurales y espondilolisis cervical, para lo cual las pruebas complementarias antes referidas son de gran utilidad (56, 132, 156).

Las vasculitis (lupus eritematoso diseminado, Behset, poliarteritis nodosa, etc.) pueden ocasionar un cuadro neurológico multifocal, que plantea el diagnóstico diferencial con las formas remitentes de E.M. Las manifestaciones sistemáticas (artritis, eritemas, fiebre, uveitis, etc.) y datos de laboratorio como velocidad de sedimentación globular, anticuerpos antinucleares, etc., pueden orientar el diagnóstico. Los P.E. suelen ser negativos y la R.N.M. puede mostrar lesiones similares a la E.M., pero también lesiones adicionales que

pueden sugerir el diagnóstico de vasculitis (157). El L.C.R. suele mostrar un aumento de la IgG como en la E.M., sin embargo no suele existir el clásico perfil oligoclonal de ésta (115). Ocasionalmente se puede ver una pleocitosis y/o hematies que no aparecen en la E.M.

Las enfermedades heredo-degenerativas (atrofia olivoponto-cerebelosa, degeneración espino-cerebelosa, paraplegia espástica hereditaria, etc.) pueden plantear confusión con las formas progresivas de E.M. y sobre todo con las que además tienen incidencia familiar. La ausencia de brotes y remisiones, la presencia de un patrón genético definido, así como la presencia de sintomatología achacable a lesiones de sustancia gris, que además guardan simetría, unidos en algunos casos a la afectación de sistema nervioso periférico son las notas distintivas respecto a la E.M. La R.N.M., T.A.C., P.E. y B.O. en L.C.R. son negativos en estas enfermedades. En las leucodistrofias la R.N.M. son diagnóstica con afectación masiva de la sustancia blanca respetando las fibras en "U". Los P.E. y el L.C.R. están alterados.

La patología cerebro vascular (Binswanger, multiinfartos) podrían plantear en algún caso coincidencias con la E.M. que precisen un diagnóstico diferencial. La presencia de factores de riesgos previos: hipertensión arterial, diabetes, cardiopatías, dislipemias, etc., entre otras; la edad de comienzo más tardío, la presen-

cia de signos extrapiramidales y corticales, son datos clínicos que orientan hacia la patología vascular. La T.A.C. de cráneo puede ser de gran utilidad si muestra lesiones características de infartos, pero en ausencia de éstas la R.N.M. añade muy poco ya que la presencia de lesiones desmielinizantes periventriculares características de la E.M., se pueden ver en este tipo de patología vascular. Los P.E. pueden ayudar ya que en ausencia de infartos en la región explorada, suelen ser normales. El L.C.R. no suele mostrar alteraciones en cuanto a síntesis de IgG o B.O. (146, 158).

En algunos casos pueden existir dudas de diagnóstico de E.M., en especial en sus primeros brotes, con lesiones inflamatorias (meningo-encefalitis de líquido claro). El síndrome meníngeo suele acompañar a la encefalitis, existiendo afectación difusa que incluye crisis comiciales y otros fenómenos irritativos como alucinaciones que suelen alterar el E.E.G. no existiendo sin embargo una clara multifocalidad. Ni la R.N.M. ni la T.A.C. (salvo en casos de abscesos) suelen ser de gran utilidad, aunque si suelen serlo los P.E. El L.C.R. suele ser diagnóstico al mostrar una pleocitosis en general superior a 100 cel/ml con aumento en algunos casos de proteínas.

Los procesos expansivos intracraneales (gliomas, metástasis) pueden dar multifocalidad. Al aparecer el cuadro de hipertensión intracraneal el problema desapa-

rece, ya que en la E.M. no encontramos este síndrome. La T.A.C. de cráneo es la prueba de elección (159, 160).

Los cuadros de origen psicósomáticos pueden en algún caso presentar problemas de diagnóstico diferencial, la sintomatología puede no ser de gran ayuda, pero sí la falta de signos objetivos. En estos enfermos existe una gran disociación entre la sintomatología que puede ser muy florida con respecto a la exploración neurológica que es negativa y si muestra alteraciones suelen ser sensitivas. Las pruebas complementarias son negativas.

La frecuencia de error diagnóstico en clínicas especializadas en E.M. se ha estimado en un 10% (161).

Recientemente Rudick y cols. (162), han establecido unos criterios negativos, que ellos llaman "banderas rojas", que cuando uno o más de ellos están presentes en pacientes diagnosticados de E.M., aconsejan poner en duda el diagnóstico y buscar diagnósticos alternativos utilizando las pruebas complementarias pertinentes.

Ellos reportan 10 casos de pacientes diagnosticados de E.M., 6 definidos y 4 probables que presentaban uno o más de los criterios negativos que a continuación comentaremos. La duración entre el diagnóstico de E.M. y el diagnóstico correcto osciló entre 3 meses y 36 años (media 15.5 años). Los diagnósticos correctos fueron: dege

neración espino cerebelosa en 2 casos y los 8 restantes, enfermedad de Moyamoya, tumor médula cervical, Binswanger, Scwanoma torácico, Arnold Chiari tipo I, malformación vascular cerebelar, migraña complicada e histeria.

Los criterios negativos o "banderas rojas" son:

1.- Ausencia de hallazgos oculares. Los hallazgos oculares son tan frecuentes en la E.M. que un exámen neurooftalmológico absolutamente normal debe ser considerado como evidencia presuntiva en contra del diagnóstico. En ausencia de anormalidades objetivas, se ha de tener precaución en aceptar una historia de síntomas visuales.

2.- Ausencia de remisión clínica. Aproximadamente el 30% de los pacientes con E.M. experimentan invalidez progresiva siendo ésto más frecuente en pacientes ancianos con localización preferentemente medular de la enfermedad. Un curso progresivo desde el comienzo, particularmente en pacientes jóvenes, debe levantar dudas acerca del diagnóstico y sugerir la presencia de enfermedad degenerativa o un tumor.

3.- Enfermedad localizada. Esta puede ser la más valiosa de las "banderas rojas". La diseminación en el Sistema Nervioso es la norma en la E.M. Falta de evidencia de tal diseminación debe hacer sospechar anomalías estructurales localizadas como causa. Particular precaución se

debe tener cuando la patología puede ser explicada por enfermedades restringidas en la fosa posterior, charnela cráneo-cervical o médula espinal. El uso de los distintos tipos de potenciales evocados pueden ayudar a evitar este error.

4.- Características clínicas atípicas. Las alteraciones sensitivas y la disfunción de la vejiga son tan frecuentes en la E.M. definida que su ausencia debe hacernos dudar del diagnóstico. Demencia progresiva, convulsiones, afasia y alteraciones del campo visual, son poco frecuentes en la E.M., si éstas aparecen como características principales en un paciente, diagnósticos alternativos han de ser considerados.

5.- Ausencia de alteraciones en la IgG en L.C.R. Su alteración es tan frecuente en pacientes con E.M. definida, que su normalidad puede tener valor como una indicación para reevaluar al paciente sobre otras posibles alternativas diagnósticas.

La utilidad de estos criterios negativos, según los autores es que la presencia de uno o más, pueden indicar la posibilidad de un diagnóstico alternativo al de E.M. que expliquen mejor la enfermedad. También los encuentran útiles en seleccionar a pacientes para más extensos tests diagnósticos. La disponibilidad de numerosos tests de electrodiagnósticos, modalidades sofis-

ticadas de neuroimágenes y los métodos progresivamente más sofisticados para el análisis del L.C.R. presentan dilemas al mismo tiempo que oportunidades.

¿A qué pacientes se les debe realizar una R.N.M.?.
¿A qué pacientes se les debe realizar análisis del L.C.R. para el diagnóstico?.

Una práctica razonable es diferir los tests de laboratorio cuando el diagnóstico es claro clínicamente y no existen banderas rojas. Por otro lado en presencia de uno o más de los criterios negativos identificados por estos autores, ellos rutinariamente realizan punción lumbar con fines diagnósticos si no existe contraindicación, y estudios de neuroimágenes hasta que la posibilidad de diagnóstico alternativo haya sido descartada.

ESTADO DE INCAPACIDAD.

La finalidad de las escalas de incapacidad, que se iniciaron con la publicada por Kurtzke en 1955 (163), es obtener un perfil del estado de incapacidad o disfunción del paciente con E.M. y un marco reproducible en el que poder basarse para objetivar su evolución clínica en el tiempo así como la eficacia de los ensayos clínicos de nuevas terapéuticas.

A continuación exponemos el utilizado por nosotros, que es el de Kurtzke, 1983, (164), llamado "Escala de estado de incapacidad ampliada", que va del 0 al 10 subiendo de medio en medio punto, y que en los primeros grados se pueden utilizar los sistemas funcionales de Kurtzke (164) que exploran cuantificando del 0 al 5 ó del 0 al 6, las funciones piramidales, cerebelar, del tronco cerebral, sensoriales, esfinteriana, visual, mental e hipertonia.

Escala de estado de incapacidad ampliada.

- 0.- Examen neurológico normal.
- 1.0.- Sin incapacidad, signos mínimos en su Sistema Funcional (S.F.) (Grado 1).
- 1.5.- Sin incapacidad, signos mínimos en varios S.F.

- 2.0.- Incapacidad mínima en un S.F. (grado 2).
- 2.5.- Incapacidad mínima en dos S.F.
- 3.0.- Incapacidad moderada en un S.F. (grado 3) o incapacidad leve en 3 ó 4 S.F., pero el paciente en régimen ambulatorio.
- 3.5.- Paciente ambulatorio con moderada incapacidad en dos S.F. o leve en 5 S.F.
- 4.0.- Paciente ambulatorio sin asistencia, autosuficiente, capaz durante 12 horas por día a pesar de una relativa severa incapacidad, que consiste en un S.F. de -- grado 4, ó combinaciones de grados menores excediendo los límites de los puntos previos; capaz de andar sin ayuda o descanso unos 500 metros.
- 4.5.- Paciente ambulatorio, autosuficiente la mayor parte del día, capaz de trabajar la jornada entera, pero - puede tener alguna limitación en su actividad total o puede requerir asistencia mínima; se caracteriza - por una incapacidad relativamente severa en un S.F., o combinaciones de grados menores excediendo los límites de los puntos previos; capaz de andar sin ayuda o descanso unos 300 metros.
- 5.0.- Paciente ambulatorio, capaz de andar sin ayuda o deses

canso 200 metros; incapacidad severa que le puede impedir las actividades de todo el día.

5.5.- Paciente ambulatorio, capaz de andar 100 metros sin ayuda ni descanso. Existe incapacidad severa que le impide las actividades cotidianas.

6.0.- Asistencia intermitente o unilateral constante (bastón, muletas) requerida para andar 100 metros con o sin descanso.

6.5.- Asistencia bilateral constante (bastón, muletas, etc) requerida para andar 20 metros sin descanso.

7.0.- Incapaz de andar más de 5 metros aún con ayuda, esencialmente relegado a la silla de ruedas, capaz de hacer rodar las ruedas y desplazarse sin ayuda; capaz de trasladarse en silla de ruedas unas 12 horas por día.

7.5.- Incapaz de dar más de unos pocos pasos; relegado a la silla de ruedas; puede necesitar ayuda para trasladarse con ella; es capaz de mover las ruedas de la silla pero no durante todo el día; puede necesitar una silla con motor.

8.0.- Esencialmente relegado en cama, en silla o sillas de ruedas, pero capaz de estar fuera de la cama gran -

parte del día; capaz de mantener muchas funciones de cuidado personal. Generalmente conserva el uso efectivo de los brazos.

8.5.- Esencialmente relegado en cama gran parte del día; - conserva algo el uso efectivo de los brazos; conserva algunas funciones de cuidado personal.

9.0.- Paciente postrado en cama; puede comunicarse y comer.

9.5.- Paciente totalmente desvalido; incapaz de comunicarse efectivamente o comer/tragar.

10.0.- Fallecimiento por E.M.

PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO.

La esclerosis múltiple (E.M.) es una de las más frecuentes enfermedades desmielinizantes, con una alta prevalencia en el norte de Europa (30-80/100.000) (10). Hasta 1986 los escasos datos epidemiológicos existentes en España daban una prevalencia por debajo de 7/100.000, una de las más bajas de Europa, siendo este hecho quizás una de las razones de la escasez de estudios sobre la E.M. en nuestro país. Recientemente un estudio epidemiológico realizado en la provincia de Málaga arrojaba una prevalencia de 10.9 / 100.000, pudiendo ser mayor en la realidad (15).

Desde 1868, en que Charcot reconoció las características clínicas y patológicas de esta enfermedad, ha sido extensamente estudiada; pero a pesar de haber aprendido mucho y aparecer numerosas teorías, la causa y patogenia permanecen desconocidas; no existiendo medidas preventivas, ni terapéuticas definitiva. Clínicamente la E.M.

es muy variable y no existe un test diagnóstico específico. Esta variabilidad es fuente de frustración para el paciente, familiares y también para el médico, porque confunde el diagnóstico y dificulta la investigación y la interpretación de los ensayos terapéuticos.

Han sido desarrollados criterios para el diagnóstico clínico de la E.M. Los avances técnicos en electrofisiología, radiología y laboratorio han permitido incorporar los Potenciales Evocados (P.E.), Tomografía Axial Computarizada (T.A.C.), Resonancia Nuclear Magnética (R.N.M.) y la secreción intratecal de IgG y el estudio de Bandas Oligoclonales (B.O.) en líquido cefalorraquídeo (L.C.R.) como ayudas paraclínicas y de laboratorio a los criterios diagnóstico que hasta 1983 eran fundamentalmente clínicos.

Fue Poser y cols. en 1983 (36), quienes propusieron estos nuevos criterios diagnósticos, no existiendo en la literatura hasta la fecha, y según nuestros conocimientos ningún estudio utilizándolos. Este hecho, y un reciente trabajo de Izquierdo y cols. (55) en que demuestran que es el criterio más sensible de los existentes, confirmado en E.M. probadas histológicamente, además de que permite valorar la utilidad de los parámetros de laboratorio y las pruebas paraclínicas, nos han movido a utilizar estos criterios en nuestro trabajo.



Dada la diversidad de los resultados en el estudio de la secreción intratecal de IgG y Bandas Oligoclonales en el L.C.R. de pacientes con distinto grado de certeza de padecer E.M., referidos en la literatura, debido en parte a los distintos criterios diagnósticos, valores de referencia de normalidad y diferencia técnicas en la determinación de las Bandas Oligoclonales; junto a la inexistencia de este tipo de estudios en España y la aparición reciente de técnicas comerciales fácilmente asequibles y aún no suficientemente valoradas, nos han motivado al estudio de la secreción intratecal de IgG en L.C.R. a través del cociente IgG/Alb. en L.C.R., índice de Tibbling/Link, fórmula de Tourtellotte, fórmula de Schuller y Banda Oligoclonal; así como la medición de la Proteína Básica de Mielina (P.B.M.) en sujetos controles, pacientes con sospecha clínica de E.M., pacientes con E.M. definida clínicamente y en otros grupos de pacientes con diversas patologías neurológicas, para valorar su utilidad en la clínica diaria en relación con las pruebas paraclínicas, Potenciales evocados, multimodales, Tomografía axial computarizada y Resonancia nuclear magnética, que se venían utilizando en el protocolo de estudio en la E.M. Incluyendo esta valoración, el estudio de la sensibilidad y especificidad de los distintos parámetros del perfil IgG en L.C.R. antes expuesto; el porcentaje de pacientes con sospecha clínica de E.M. que pueden pasar a E.M. definida; coste aproximado de las pruebas paraclínicas y los parámetros de labo-

ratorio, así como la posible sugerencia de un esquema de aproximación al diagnóstico de la E.M. en la práctica diaria con la utilización de la clínica, parámetros de laboratorio y pruebas paraclínicas.

MATERIAL Y 'METODOS.

Se estudiaron 69 pacientes, distribuidos en los siguientes grupos:

GRUPO 1.

17 pacientes, 14 en estudio por radiculopatía lumbosacra, en 4 existía pinzamiento del espacio intervertebral en la radiografía de columna lumbar y a los 14 se les practicó mielografía mediante punción lumbar, objetivándose hernia discal en 4 y en tan sólo 6 no se objetivó algún tipo de patología por estas pruebas. Los otros tres pacientes en este grupo fueron diagnosticados de hipertensión intracraneal benigna (H.I.B.), por la clínica, toma de presión en la punción lumbar y tomografía axial computarizada (T.A.C.).

Estaba constituido por 6 hombres y 11 mujeres entre 27 y 54 años de edad, 41.8 ± 8.6 (media \pm desviación

estandard). A este grupo lo consideramos como control, debido a que su patología no se atribuye a desmielinización dentro del sistema nervioso central.

GRUPO 2.

8 pacientes diagnosticados de E.M. clínicamente definida (E.M.C.D.) según los criterios de Poser y cols. (36). La forma evolutiva era 5 por brotes y tres forma mixta (brote seguida de evolución progresiva). El tiempo de evolución era inferior a 10 años en 6 pacientes, entre 10 y 20 años en uno y entre 20 y 30 años en otro.

El grado de incapacidad según la escala de Kurtzke (164) era: inferior a 2 en dos pacientes; entre 2 y 4 en uno; entre 4 y 6 en dos; entre 6 y 8 en dos y entre 8 y 10 en uno.

Estaba formado por 5 hombres y 3 mujeres de edades comprendidas entre 22 y 49 años (35.9 ± 9.25).

GRUPO 3.

22 pacientes con sospecha clínica de esclerosis múltiple que según la clasificación de Poser y cols. (36), 9 eran esclerosis múltiple clínicamente probable (E.M.C.P.), (2 brotes y 1 evidencia clínica, C 1); 11 eran E.M.C.P. (1 brote y 2 evidencias clínicas, C 2)

y dos no entraban en la clasificación de Poser y cols., por presentar 1 brote y 1 evidencia clínica.

En cuanto a la forma evolutiva 12 eran por brotes, 4 formas mixtas y 6 formas progresivas.

El tiempo de evolución era inferior a 5 años en 16 pacientes; entre 5 y 10 años en 4; entre 20 y 25 en dos.

El grado de incapacidad según la escala de Kurtzke (164) era: Inferior a 2 en nueve pacientes; entre 2 y 4 en ocho, entre 4 y 6 en cuatro y entre 6 y 8 en uno.

En todos los casos se practicó potenciales evocados, T.A.C. y R.N.M. según técnicas habituales.

Estaba constituido por 12 hombres y 10 mujeres con edades comprendidas entre 18 y 54 años (37.3 ± 10.4).

GRUPO 4.

9 pacientes con patología neurológica mediada inflamatoria y/o inmunologicamente. Incluía: poliarteritis nodosa 1; Guillain Barré 2; encefalitis viral 2; neuro-lupus 3; enfermedad de Lyme 1. Fueron realizadas las pruebas adecuadas para su diagnóstico. Estaba formado por 5 varones y 4 mujeres de edades comprendidas entre

13 y 63 años (42 ± 15.4).

GRUPO 5.

13 pacientes, con patología neurológica no mediada inflamatoria y/o inmunológicamente. Incluía: Encefalopatía subcortical arterioesclerótica hipertensiva (Binswanger) 4; Demencia multiinfarto 2; accidente vascular cerebral 1; metástasis cerebrales 2; neurinoma medular 1; Mielopatía cervical por cervicoartrosis 2;iringomielia 1. Fueron practicadas las pruebas adecuadas para su diagnóstico. Estaba constituido por 8 hombres y 5 mujeres con edades comprendidas entre 20 y 77 años (55.8 ± 16.9).

En todos los pacientes se obtuvieron muestras del L.C.R. mediante punción lumbar atraumática, dividiéndose en partes alícuotas; una para estudio de urgencia y microbiología, otra se conservó a -20°C para el estudio de albúmina, IgG, Banda Oligoclonal (B.O.) y proteína básica de mielina (P.B.M.). También se obtuvieron muestras de sangre por venopunción, tras 12 horas de ayunas para hemograma, perfil bioquímico (SMAC-20) y análisis pertinentes en los distintos grupos y parte alícuota de suero se conservó a -20°C para la determinación de albúmina, IgG y estudio de B.O. La cuantificación de albúmina e IgG en suero y L.C.R. se realizó mediante Laserimmunonefelometría con anticuerpos específicos (Behring

Nephelometer). La técnica se basa en la difracción producidas por los complejos antígeno-anticuerpo específicos, de un haz de luz emitida por una fuente de rayos laser. El grado de difracción es analizado mediante un fotodetector y su señal es procesada en un ordenador acoplado.

La sensibilidad de esta técnica es 0.4 mgr% y 170 mg% para la IgG en L.C.R. y suero; y 7.4 mg% y 660 mg% para al albúmina en L.C.R. y suero.

La variación intraensayo fue inferior al 4.5% para la IgG en L.C.R. y suero; y para la albúmina en L.C.R. y suero inferior al 6%. La variación intraensayo fue inferior al 10%.

Electroforesis de alta resolución en placas de agarosa y tinción de plata. Titan Gel.

(Titan; Helena Laboratoires, Beaumont. Texas).

A. Principio.

El sistema TITAN GEL y tinción de plata es para ser usado con el sistema de electroforesis de alta resolución TITAN GEL.

Los iones de plata forman complejos con varios grupos de proteínas. La iluminación de la reacción (fotocatá-

lisis) aumenta la sensibilidad de la reacción en el gel de agarosa. Se forman sitios de nucleación por la deposición de plata con eventual reducción a plata metálica, si prevalecen condiciones alcalinas.

Una vez separadas las proteínas por electroforesis deben procesarse de la siguiente manera:

1. Fijación. El glutaraldeido se une covalentemente a la proteína permitiendo la reducción de los iones de plata a plata metálica, lo que produce su deposición.
2. Aceleración. El agente acelerador reduce la tensión de superficie de la solución de lavado y disminuye el tiempo requerido para la tinción.
3. Reducción. El ditioneitol se añade para reducir completamente las proteínas. Esto aumenta el número de sitios para la deposición de la plata aumentando así la sensibilidad y reproducibilidad del sistema.
4. Tinción. La tinción de plata se realiza a pH alcalino para proporcionar el medio necesario para la formación de complejos de plata y proteínas.
5. Parada de la reacción. Se utiliza ácido acético para detener la tinción.

B. Reactivos.

1. Fijador. Solución de glutaraldeido en agua destilada. Para su uso se diluye en 500 ml. de agua destilada.
2. Acelerador. Surfactante estabilizado en agua destilada. Para su uso se diluye en 2 litros de agua destilada.
3. Agente reductor. Dithiotreitol. Para su uso se disuelve en 100 ml. de agua destilada.
4. Tinción de plata. Reactivo I. Carbonato sódico. Para su uso se disuelve en 500 ml. de agua destilada.
5. Tinción de plata. Reactivo II A. Nitrato amónico. Para su uso se disuelve en 500 ml. de agua destilada.
6. Tinción de plata. Reactivo II B. Nitrato de plata. Para su uso se disuelve en 7 ml.
7. Tinción de plata. Reactivo II C. Acido silicofungstico. Para su uso se disuelve en 7 ml.
8. Tinción de plata. Reactivo II D. Formaldehido. Viene preparado para su uso.

C. Método.

Preparación de la cámara de electroforesis.

1. Disolver el contenido de una bolsa de tampón Titan Gel alta resolución, en 1500 ml. de agua destilada.
2. Mantener la cámara de enfriamiento 30 minutos en la nevera antes de ponerla en la cámara de electroforesis.
3. Poner 150 ml. de tampón en cada uno de los reservorios externos de la cámara de electroforesis.

Aplicación de las muestras:

1. La placa de agarosa admite 7 muestras, con número de identificación en la placa. Se fija el lugar de aplicación y se coloca 4 μ l de L.C.R. sin concentrar o de suero diluido al 1:100. Se espera 5 minutos por muestra.

2. Electroforesis.

a) Se coloca la placa con las muestras en la cámara de electroforesis sobre una superficie fría.

b) Se puentea con unas mechas de papel de filtro.

c) Esperar 30-60 seg. para que se equilibre la pla-

ca con el tampón y después se aplica 250 voltios durante 20 minutos.

Visualización de las bandas.

1. La placa se coloca en 100 ml. de una solución de lavado durante 5 minutos.
2. Secar la placa a 60-70° durante 15 minutos o hasta que esté seca.
3. Mantener la placa durante 10 minutos con 50 ml. de fijador.
4. Lavar la placa dos veces consecutivas de 5 minutos cada una en 100 ml. de Acelerador.
5. Poner la placa en 100 ml. de Reductor, agitar entre 10-30 minutos.
6. Mientras la placa está en el Reductor preparar la tinción de plata.

a) En un vaso precipitador poner 29 ml. de agua desionizada.

b) Añadir en el siguiente orden los viales reconstituidos de II A, II B y II C.

c) Agitar vigorosamente. La solución debe ser transparente.

d) Añadir 0,7 ml. de reactivo II D y agitar.

7. Poner 50 ml. de Reactivo I en un vaso de precipitación. Someter a agitación magnética. Añadir la tinción de plata gradualmente y en agitación al Reactivo I, en un tiempo de 15-30 segundos. Agitar otros 30 segundos. Toda la solución debe ser transparente.

8. Poner la placa en esta solución entre 3-5 minutos.

9. Para pasar la tinción, poner la placa en 100 ml. de solución de parado 10 minutos.

10. Después se saca la placa y se deja secar.

11. Inspeccionar la placa para observar la presencia de bandas.

Esta técnica tiene una sensibilidad de 60 pg por banda.

Todas las placas de electroforesis fueron inspeccionadas por tres diferentes personas, bajo código y la presencia de 2 ó más bandas en la zona de IgG fue considerada anormal.

Las placas de electroforesis de algunos de los casos se presentan en las Figuras 1 y 2.

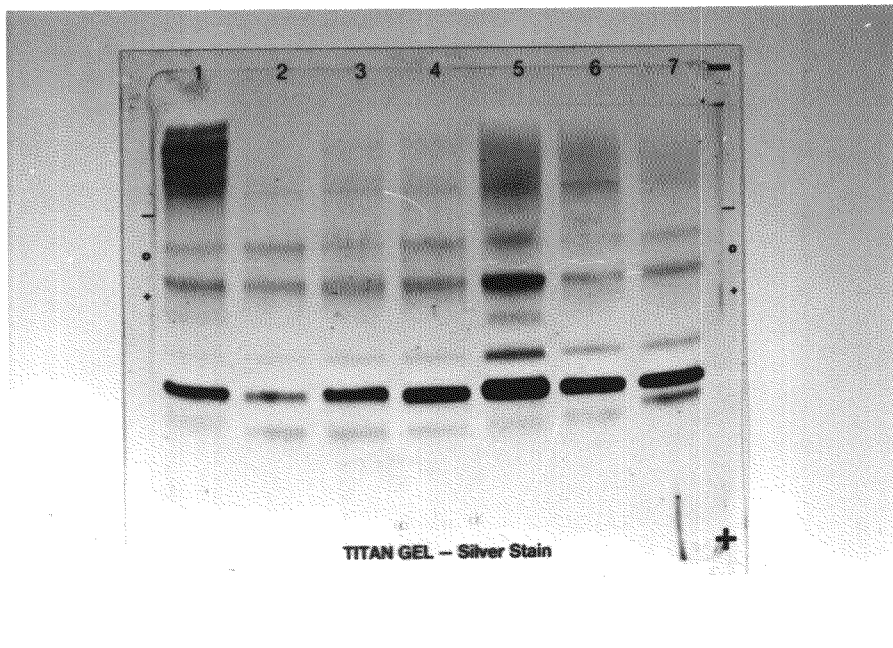


Figura 1.- Electroforesis de alta resolución en placa de agarosa y tinción de plata de muestra de L.C.R. no concentrado. Cada número de la placa corresponde a distintos pacientes con los siguientes diagnósticos.

Presencia de Bandas Oligoclonales en la nº 1.

1. E.M.C.D.
2. Control.
3. E.M.C.P.
4. A.V.C.
5. E. de Binswanger.
- 6 Neurolupus.
7. Control.

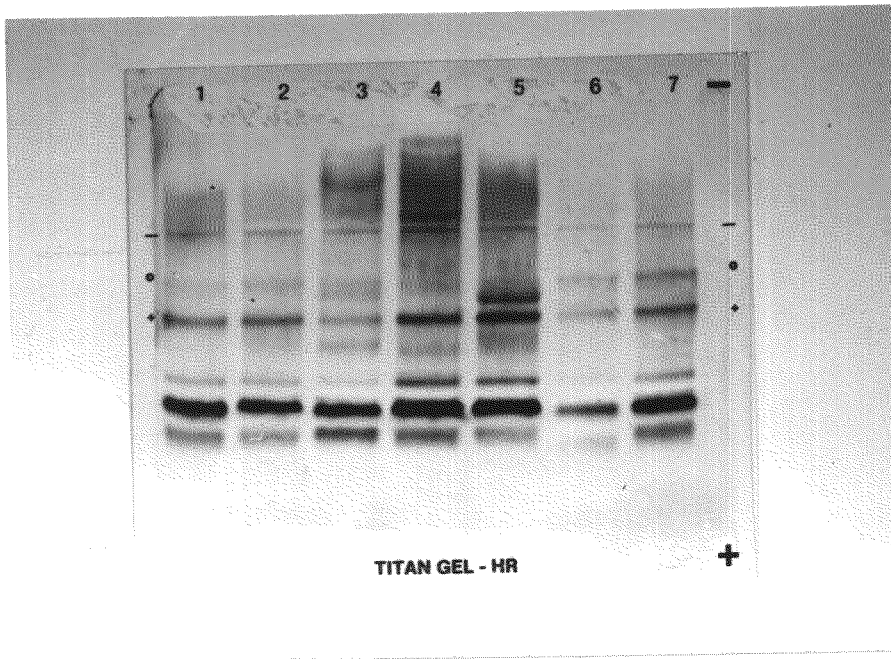


Figura 2.- Electroforesis de alta resolución en placa de agarosa y tinción de plata de muestra de L.C.R. no concentrado. Cada número de la placa corresponde a distintos pacientes con los siguientes diagnósticos. Presencia de Bandas Oligoclonales en las nº 3 y 4.

1. E.M.C.D.
2. Mielopatía cervical.
3. E.M.C.D.
4. E.M.C.D.
5. Guillain Barré.
6. Mielopatía cervical.
7. E. de Binswanger.

Radioinmunoensayo de Proteína Básica de Mielina.

(R.I.E. de P.B.M.).

Método de doble anticuerpo comercializado por Diagnostic System Laboratories. Inc. Webster. Texas.

A. Reactivos.

Todos vienen liofilizados previa preparación en buffer de fosfato con un estabilizador de proteínas y 0.05% de azida sódica como preservativo. Para su uso se reconstituyen en adecuados volúmenes de agua destilada.

- 1.- Estándares de P.B.M. Siete viales, conteniendo 0,0.5, 1.5, 4, 8, 16 y 32 ng/ml de P.B.M. Se reconstituye cada vial con 1 ml., excepto el 0 ng/ml. que se reconstituye con 5 ml.
- 2.- P.B.M. marcada con I^{125} . Un vial, conteniendo $\leq 1,5$ μ Ci de P.B.M. marcada con I^{125} . Se reconstituye con 100 ml.
- 3.- Anticuerpo anti-P.B.M. 1er. anticuerpo. Un vial, conteniendo suero de conejo anti-P.B.M. humana. Se reconstituye en 10 ml.
- 4.- Reactivo precipitador. 2º anticuerpo. Un vial, conteniendo suero de cabra anti-gammaglobulina de conejo. Se reconstituye en 5 ml.

- 5.- Controles de P.B.M. Dos viales, conteniendo una baja concentración y otro alta, de P.B.M. Se reconstituyen con 1 ml.

B. Técnica.

Se realiza en duplicado. Cada R.I.E. lleva T.C. (actividad total), N.S.B. (unión inespecífica), curva estándar, control de alta y baja concentración y las muestras a estudiar.

- 1.- Una vez marcados los tubos, se añade 200 μ l de estándar o de las muestras de L.C.R. a los tubos adecuados.
- 2.- Añadir 200 μ l de anti-P.B.M. a todos los tubos excepto a T.C. y N.S.B. Al N.S.B. se añaden 400 μ l de estándar 0 ng/ml.
- 3.- Se agitan los tubos y se incuban a temperatura ambiente durante 16-24 horas.
- 4.- Añadir 200 μ l de P.B.M. I¹²⁵ a todos los tubos.
- 5.- Agitar todos los tubos e incubar a temperatura ambiente durante 4 horas.
- 6.- Añadir 100 μ l de Reactivo Precipitante a todos

los tubos excepto a T.C.

- 7.- Agitar todos los tubos e incubar a temperatura ambiente durante 30 minutos.
- 8.- Añadir 1 ml. de agua destilada a todos los tubos excepto T.C.
- 9.- Centrifugar todos los tubos, excepto T.C. durante 15 minutos a 1.500 g.
- 10.- Aspirar el sobrenadante y contar en un contador gamma durante 1 minuto cada tubo.
- 11.- Una computadora con programa adecuado, adaptada al contador, realiza la curva estandard y proporciona los valores de las muestras.

Los valores se expresan en ng/ml, siendo el límite inferior de detección 0,5 ng/ml.

La variación intraensayo fue inferior al 6% y la interensayo inferior al 8%.

Cociente, índice y fórmulas utilizadas en la cuantificación de la secreción intratecal de IgG.

- 1.- Cociente IgG/Albúmina en L.C.R., se determina dividiendo la IgG en L.C.R. por la Albúmina en L.C.R.
- 2.- Índice de Tibbling/Link (64), se determina dividiendo el cociente IgG en L.C.R./IgG en suero por el cociente Albúmina en L.C.R./Albúmina en suero.

$$\text{Índice de Tibbling/Link} = \frac{\frac{\text{IgG en L.C.R.}}{\text{IgG en suero}}}{\frac{\text{Alb en L.C.R.}}{\text{Alb en suero}}}$$

- 3.- Fórmula de Tourtellotte (76, 77).

La síntesis intratecal de IgG se obtiene en mg/día mediante la siguiente fórmula, siendo expresadas las concentraciones en mg%.

$$\left[\left(\text{IgG}_{\text{LCR}} - \frac{\text{IgG}_{\text{suero}}}{369} \right) - \left(\text{Alb}_{\text{LCR}} - \frac{\text{Alb}_{\text{suero}}}{230} \right) \left(\frac{\text{IgG}_{\text{suero}}}{\text{Alb}_{\text{suero}}} \right) \times (0.43) \right]$$

Y todo ello multiplicado por 5.

4.- Fórmula de Schuller y cols. (85).

La síntesis intratecal de IgG se obtiene en mg/l.

$$\left[\text{IgG}_{\text{LCR}} \text{ (mg/l)} - \left(30 + \frac{\text{Alb}_{\text{LCR}} \text{ (mg/l)} - 240}{60} \right) \times \text{IgG}_{\text{suero}} \text{ (g/l)} \right]$$

Cálculo de la sensibilidad y especificidad.

Sensibilidad.- Proporción de pacientes con E.M. clínicamente definida con positividad del parámetro estudiado.

$$S = \frac{a}{a + c}$$

Donde (a) son verdaderos positivos y (c) falsos negativos; siendo (a + c) total de pacientes con la enfermedad.

Especificidad.- Proporción de pacientes sin E.M. con negatividad del parámetro estudiado.

$$E = \frac{d}{b + d}$$

Donde (d) son verdaderos negativos y (b) falsos positivos; siendo (b + d) total de pacientes sin la enfermedad.

Análisis estadístico.

Se utilizaron el test de la t de Student para comparar valores medios de dos grupos de pacientes. El test Chi-cuadrado (X^2) para datos no paramétricos y el coeficiente de correlación (r).

RESULTADOS.

1. Estudio de los distintos parámetros de L.C.R. por grupos. (Tablas nº 3 y 4).

Grupo 1.- 14 pacientes con radiculopatía lumbosacra y 3 con H.I.B. considerados como controles.

La celularidad del L.C.R. era inferior a 3 células en todos los pacientes. La media \pm desviación estandar de IgG en L.C.R. era de 2.12 ± 0.85 mg%. Considerando dos desviaciones estandar (D.E.), establecimos el límite superior de la normalidad en 3.8 mg%, estando todos los controles por debajo de este valor. La albúmina en L.C.R. era 17.07 ± 5.98 mg%. Con 2 D.E. se estableció el límite superior en 29 mg%, estando todos los controles por debajo de este valor, excepto uno que tenía 29.5 mg%, que representaba el 5.9%. El cociente IgG_{LCR}/Alb_{LCR} era 0.12 ± 0.03 . Con 2 D.E., se estableció el límite superior en 0.19, estando todos los controles

por debajo de este valor excepto uno que tenía 0.19 (5.9%), el cuál mostraba secreción intratecal de IgG mediante la fórmula de Schuller y cols., presentando clínicamente una radiculopatía lumbosacra sin anomalías radiológicas o mielográficas. El índice de Tibbling/Link era $0,42 \pm 0.08$. Con 2 D.E., se estableció el límite superior en 0.59, estando todos los controles por debajo de este valor. La secreción intratecal de IgG según la fórmula de Tourtellotte era -5.75 ± 2.83 mg/día. Con 2 D.E. se estableció el límite superior en 0 mg/día. Todos los controles presentaban valores inferiores a 0 mg/día. La secreción intratecal de IgG según la fórmula de Shuller y cols. fue de 0 mg./l, en todos los controles excepto en uno que tenía 22.8 mg./l, antes referido. Consideramos a éste como falso positivo y establecimos como normalidad siguiendo a Shuller y cols. la ausencia de Secreción intratecal, esto es 0 mg./l.

Las Bandas Oligoclonales (B.O.), estaban ausentes en todos los controles. La proteína básica de mielina (P.B.M.) era 0.79 ± 0.20 ng/ml. Con 2 D.E., el límite superior se estableció en 1.21 ng/ml. Estando todos los controles por debajo de este valor excepto uno, que tenía 1.25 ng/ml (5.9%).

Grupo 2.- 8 pacientes diagnosticados de E.M. clínicamente definida.

La celularidad del L.C.R. fue inferior a 3 células en 7 pacientes y en uno de 6 células (100% linfocitos). La IgG en L.C.R. era 10.88 ± 8.28 mg%, siendo igual o superior a 3.8 mg% en 7 pacientes, lo que representaba el 87.5%. La albúmina en L.C.R., era 26.92 ± 16.96 mg%; dos pacientes tenían valores superiores a 29 mg% (25%) con cifras de 53.5 y 53.3 mg% respectivamente, teniendo como característica presentar estadio avanzado con gran afectación clínica e importante invalidez funcional. El cociente IgG/Alb en L.C.R. era 0.42 ± 0.19 , siendo igual o superiores a 0.19 en 7 pacientes (87.5%). El índice de Tibbling/Link era 1.11 ± 0.54 , estando por encima de 0.59, 6 pacientes (75%). La secreción intratecal según la fórmula de Tourtellotte era 26.02 ± 29.15 mg/día, siendo superior a 0 mg/día en 6 pacientes (75%). Esta secreción según la fórmula de Schuller y cols. era 71.46 ± 50.85 mg/l, siendo superior a 0 mg/l en 7 pacientes (87.5%). Las Bandas Oligoclonales, fueron 2 ó más en 7 pacientes (87.5%). La P.B.M. era 2.43 ± 1.69 ng/ml, siendo superior a 1.21 ng/ml en 6 pacientes (75%). Tan sólo uno de los pacientes, un varón de 22 años mostró normalidad de todos los parámetros excepto P.B.M. con concentración de 1.62 ng/ml, el cuál había presentado anteriormente un solo brote con regresión total y en el momento del estudio presentó nueva sintomatología multifocal que confirmó la E.M.C.D.

Los valores medios \pm D.E. de todos los parámetros

cuantificables en L.C.R., fueron estadísticamente superiores a los del grupo control ($p < 0.05$ ó $p < 0.001$) (Tabla 3).

Grupo 3.- 22 pacientes con sospecha clínica de Esclerosis Múltiple.

La celularidad del L.C.R. fue inferior a 3 células en 21 pacientes y en uno fue de 22 células (100% linfocitos). La IgG en L.C.R. era 3.55 ± 2.44 mg%, siendo superior a 3.8 mg% en 8 pacientes (36.4%). La albúmina era 20.58 ± 8.32 mg%, siendo superior a 29 mg% en 4 pacientes (18.2%) con valores entre 31-40 mg%. El cociente IgG/Alb en L.C.R. era 0.17 ± 0.11 , siendo superior a 0.19 en 7 pacientes (31.8%). El índice de Tibbling/Link era 0.70 ± 0.73 , siendo superior a 0.59 en 4 pacientes (18.2%). La secreción intratecal según la fórmula de Tourtellotte era 0.25 ± 12.31 mg/día, siendo superior a 0 mg/día en 5 pacientes (22.7%). Esta secreción según la fórmula de Schuller y cols. era de 10.12 ± 22.24 mg/l, estando por encima de 0 mg/l en 11 pacientes (50%). Las Bandas Oligoclonales, eran 2 ó más en 8 pacientes (36.4%). La P.B.M. era 1.52 ± 0.74 ng/ml, siendo superior a 1.21 ng/ml en 12 pacientes (54.5%). Los valores medios \pm D.E. de los parámetros cuantificables en L.C.R. eran superiores con significación estadística ($p < 0.05$ ó $p < 0.001$) en todos los parámetros, excepto en la Albúmina y el índice de Tibbling/Link, con respecto al grupo control (Tabla 3).

Grupo 4.- 9 pacientes con patología neurológica mediada inflamatoria y/o inmunológicamente.

La celularidad en L.C.R. era inferior a 3 células en 7 pacientes y superior en dos; uno presentaba 110 células (100% linfocitos) cuyo diagnóstico era encefalitis viral y el otro presentaba 74 células (100% linfocitos) con enfermedad de Lyme.

La IgG en L.C.R. era 1013 ± 5.68 mg%, siendo superior a 3.8 mg% en 8 pacientes (88.9%). La albúmina en L.C.R., era 45.2 ± 26.2 mg%, siendo superior a 29 mg% en 6 pacientes (66.7%), estando 5 pacientes por encima de 40 mg%. El cociente IgG/Alb en L.C.R. era 0.22 ± 0.05 , siendo superior a 0.19 en 7 pacientes (77.8%). El índice de Tibbling/Link era 0.61 ± 0.10 , siendo superior a 0.59 en 5 pacientes (55.5%). La secreción intratecal de IgG según la fórmula de Tourtellotte era 8.61 ± 10.93 mg/día, siendo superior a 0 mg/día en 7 pacientes (77.8%). La secreción intratecal de IgG según la fórmula de Schuller y cols. era 24.56 ± 16.86 mg/l., siendo superior a 0 mg/l. en 8 pacientes (88.9%). Las Bandas Oligoclonales estaban ausentes en todos los pacientes. La P.B.M. era 2.32 ± 1.95 ng/ml, siendo superior a 1.21 ng/ml en 5 pacientes (55.5%) Tan sólo una paciente de 34 años con neurolupus, mostraba todos los parámetros normales, existiendo lesiones compatibles con vasculitis del S.N.C. en la R.N.M.

Los valores medios \pm D.E. de todos los parámetros cuantificables en L.C.R. eran superiores a los del grupo control con significación estadística ($p < 0.05$ ó $p < 0.001$) (Tabla 3).

Grupo 5.- 13 pacientes con patología neurológica no mediada inflamatoria y/o inmunológicamente.

La celularidad del L.C.R. era inferior a 3 células en todos los pacientes. La IgG en L.C.R. era 4.86 ± 4.91 mg%, siendo superior a 3.8 mg% en 4 pacientes (30.8%). La albúmina en L.C.R. era 24.87 ± 17.62 mg%, siendo superior a 29 mg% en 3 pacientes (23%), diagnosticados de Binswanger, Neurinoma medular y mielopatía cervical. El cociente IgG/Alb en L.C.R. era 0.19 ± 0.13 , siendo superior a 0.19 en 4 pacientes (30.8%). El índice de Tibbling/Link era 0.54 ± 0.36 , siendo superior a 0.59 en 2 pacientes (15.4%). La secreción intratecal según la fórmula de Tourtellotte era 2.36 ± 18.01 mg/día, siendo superior a 0 mg/día en 3 pacientes (23%). La secreción intratecal según la fórmula de Schuller y cols. era 29.08 ± 43.9 mg/l, siendo superior a 0 mg/l en 6 pacientes (46%). Las Bandas Oligoclonales estaban ausentes en todos los pacientes. La P.B.M. era 2.29 ± 2.47 ng/ml, siendo superior a 1.21 ng/ml en 9 pacientes (69%) lo que sugiere el carácter destructivo de mielina de su patología. El valor más alto de todos los pacientes de los diferentes grupos correspondió a una pa-

TABLA 3.

VALORES MEDIOS \pm DESVIACION ESTANDAR DE LOS PARAMETROS
CUANTIFICABLES ESTUDIADOS EN L.C.R. EN LOS
DISTINTOS GRUPOS.

GRUPO	IgG mg%	Alb mg%	IgG/Alb	Tibling/Link
1	2.12 \pm 0.85	17.07 \pm 5.98	0.12 \pm 0.03	0.42 \pm 0.08
2	10.89 \pm 8.29**	26.93 \pm 16.96*	0.42 \pm 0.19**	1.11 \pm 0.54**
3	3.55 \pm 2.44**	20.58 \pm 8.32	0.17 \pm 0.11*	0.70 \pm 0.73
4	10.12 \pm 5.68**	45.52 \pm 26.2**	0.22 \pm 0.05**	0.61 \pm 0.10**
5	4.86 \pm 4.91**	24.87 \pm 17.62*	0.19 \pm 0.13	0.54 \pm 0.36

Grupo 1.- Controles.

Grupo 2.- Esclerosis múltiple clínicamente definida.

Grupo 3.- Sospecha clínica de esclerosis múltiple.

Grupo 4.- Patología neurológica mediada inflamatoria y/o
inmunológicamente.

Grupo 5.- Patología neurológica no mediada inflamatoria y/o
inmunológicamente.

* $p < 0.05$

** $p < 0.001$

TABLA 3 (Continuación).

GRUPO	Tourtellotte	Schuller	P.B.M.
1	-5.75 ⁺ 2.83	0	0.79 ⁺ 0.20
2	26.02 ⁺ 29.15**	71.46 ⁺ 50.85**	2.43 ⁺ 1.69**
3	0.25 ⁺ 12.31*	10.12 ⁺ 22.24*	1.52 ⁺ 0.74**
4	8.61 ⁺ 10.93**	24.56 ⁺ 16.86**	2.32 ⁺ 1.95**
5	2.36 ⁺ 18.01*	29.08 ⁺ 43.90**	2.29 ⁺ 2.47*

Grupo 1.- Controles.

Grupo 2.- Esclerosis múltiple clínicamente definida.

Grupo 3.- Sospecha clínica de esclerosis múltiple.

Grupo 4.- Patología neurológica mediada inflamatoria y/o
inmunológicamente.

Grupo 5.- Patología neurológica no mediada inflamatoria y/o
inmunológicamente.

* $p < 0.05$

** $p < 0.001$

TABLA 4.

NUMERO DE PACIENTES, SEXO Y PORCENTAJE DE ANORMALIDADES EN
LOS PARAMETROS ESTUDIADOS EN EL L.C.R., EN LOS
DISTINTOS GRUPOS.

GRUPO	Nº	V	H	IgG	Alb	IgG/Alb	Tib./Link
				≥ 3.8 mg%	≥ 29 mg%	≥ 0.19	≥ 0.59
1	17	6	11	0/17 (0%)	1/17 (5.9%)	1/17 (5.9%)	0/17 (0%)
2	8	5	3	7/8 (87.5%)	2/8 (25%)	7/8 (87.5%)	6/8 (75%)
3	22	12	10	8/22 (36.4%)	4/22 (18.2%)	7/22 (31.8%)	4/22 (18.2%)
4	9	5	4	8/9 (88.9%)	6/9 (66.7%)	7/9 (77.8%)	5/9 (55.5%)
5	13	8	5	4/13 (30.8%)	3/13 (23%)	4/13 (30.8%)	2/13 (15.4%)

TABLA 4 (Continuación).

GRUPO	Nº	V	H	Tourtellotte > 0 mg/día	Schuller > 0 mg/l	B.O. ≥ 2	P.B.M. ≥ 1.21 ng/ml.
1	17	6	11	0/17 (0%)	1/17 (5.9%)	0/17 (0%)	1/17 (5.9%)
2	8	5	3	6/8 (75%)	7/8 (87.5%)	7/8 (87.5%)	6/8 (75%)
3	22	12	10	5/22 (22.7%)	11/22 (50%)	8/22 (36.4%)	12/22 (54.5%)
4	9	5	4	7/9 (77.8%)	8/9 (88.9%)	0/9 (0%)	5/9 (55.5%)
5	13	8	5	3/13 (25.0%)	6/13 (46%)	0/13 (0%)	9/13 (69%)

ciente de este grupo, diagnosticada de Neurinoma medular (10.26 ng/ml).

Los valores medios \pm D.E. de los parámetros cuantificables en L.C.R., eran superiores con significación estadística ($p < 0.05$ ó $p < 0.001$) a los del grupo control en todos los parámetros excepto en el cociente IgG/Alb en L.C.R., y el índice de Tibbling/Link (Tabla 3).

2. Sensibilidad y especificidad de los distintos parámetros del perfil IgG en L.C.R. (Tabla nº 5).

Para el estudio de la sensibilidad hemos tomado como total de pacientes con la enfermedad aquellos con Esclerosis múltiple clínicamente definida (Grupo 2) y para el estudio de la especificidad, hemos tomado como total de pacientes sin la enfermedad a los controles (Grupo 1), a los pacientes con patología neurológica no mediada inflamatoria y/o inmunológicamente (Grupo 5) y a los pacientes con patología neurológica mediada inflamatoria y/o inmunológicamente (Grupo 4).

Como se observa en la Tabla 5, el parámetro más sensible (87,5%) y específico (100%) es la Banda Oligoclonal. En cuanto a los parámetros que cuantifican la secreción intratecal de IgG, los más sensibles son la fórmula de Schuller y cols. y el cociente IgG/Alb_{LCR} (87.5%) pero no son muy específicos (61 y 69%); mien-

TABLA 5.

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS DISTINTOS PARAMETROS
DEL PERFIL IgG EN L.C.R.

	<u>SENSIBILIDAD</u>	<u>ESPECIFICIDAD</u>
IgG/Alb _{LCR}	7/8 (87.5%)	27/39 (69%)
Tibbling/Link	6/8 (75.0%)	32/39 (82%)
Tourtellotte	6/8 (75.0%)	29/39 (74%)
Schuller	7/8 (87.5%)	24/39 (61%)
B.O.	7/8 (87.5%)	39/39 (100%)
Algún parámetro alterado	7/8 (87.5%)	23/39 (59%)



tras que el índice de Tibbling/Link y la fórmula de Tourtellotte son menos sensibles (76%), pero más específicos (82 y 74%). Cuando consideramos algún parámetro del perfil IgG en L.C.R. alterado, la sensibilidad no aumenta (87.5%) y la especificidad disminuye (59%).

Si hubiéramos excluido al grupo con patología neurológica mediada inflamatoria y/o inmunológicamente (Grupo 4) como hacen algunos autores (72, 82), los B.O. mantendrían la misma especificidad (100%) y todos los demás parámetros aumentarían en especificidad: Índice de Tibbling/Link (93%); fórmula de Tourtellotte (90%); IgG/Alb_{LCR} (83%); fórmula de Schüller (77%) y algún parámetro alterado (74%).

3. Utilidad de los parámetros del perfil IgG del L.C.R. y pruebas paraclínicas en los pacientes con sospecha clínica de esclerosis múltiple.

Aquí valoramos la contribución de cada uno de los parámetros individualmente o en conjunto, en el paso a Esclerosis múltiple definida según Poser y cols., de los pacientes con sospecha clínica de Esclerosis múltiple.

En la Tabla 6, presentamos la relación de los 22 pacientes con sospecha clínica de Esclerosis múltiple, indicando el grupo al que pertenecen, según Poser y cols.,

TABLA 6.

GRUPO DE POSER Y COLS., PARAMETROS DEL PERFIL IgG EN L.C.R. Y PRUEBAS PARACLINICAS EN LOS

22 PACIENTES CON SOSPECHA CLINICA DE ESCLEROSIS MULTIPLE.

Nº	Poser	IgG/Al _{LCR}	Tibbling/Link	Tourtellotte	Schuller	B.O.	P.C.
1	C2	E	E	E	E		
2	--						
3	C2						
4	C1				E	E	
5	C1	E					
6	C2	E			E	E	+ (R.N.M.)
7	C2				E	E	
8	--						
9	C2				E		
10	C1						+ P.E.M. + R.N.M.
11	C2				E	E	
12	C1	E	E	E			
13	C2						

TABLA 6 (Continuación).

Nº	Poser	IgG/Al _{LCR}	Tibbling/Link	Tourtellotte	Schuller	B.O.	P.C. + P.E.M. R.N.M.
14	C1	E			E	E	
15	C2						
16	C2			E	E	E	
17	C2				E		
18	C1						
19	C1					E	
20	C2						
21	C1	E	E	E	E		
22	C1	E	E	E	E	E	+ P.E.M. R.N.M.
		7/22	4/22	5/22	11/22	8/22	4/22
		(31.8%)	(18.2%)	(22.7%)	(50%)	(36.4%)	(18.2%)

E.- Elevado.

P.E.M. Potenciales evocados multimodales.

R.N.M. Resonancia nuclear magnética.

inicialmente; los parámetros del perfil IgG alterados en cada uno de ellos así como la positividad de las pruebas paraclínicas, entendida esta positividad como demostración de lesión en el S.N.C. que no ha producido signos pero puede haber causado o no síntomas en el pasado.

Se puede observar el porcentaje de positividad de cada parámetro del perfil IgG o prueba paraclínica por separado, siendo el más positivo o alterado la fórmula de Schuller, 11 de 22 (50%) y el menos positivo o alterado el índice de Tibbling/Link, 4 de 22 (18.2%), similar a las pruebas paraclínicas, 4 de 22 (18.2%).

En la Tabla 7, valoramos la utilidad de los distintos parámetros del perfil IgG del L.C.R. mostrando el porcentaje de pacientes con sospecha clínica de E.M. que pasan de definidas, yendo de los parámetros más específicos a los menos específicos. Observamos que por los parámetros en conjunto con una especificidad superior al 82% pasan 11 de 22 (50%) y considerando algún parámetro alterado (especificidad 59%) lo hacen 3 más, esto es, 14 de 22 (63.6%).

En cuanto a las pruebas paraclínicas: Potenciales evocados multimodales (P.E.M.), Tomografía axial computarizada (T.A.C.), Resonancia nuclear magnética (R.N.M.); tan sólo pasarían a definidas 3 de 22 (13.6%), siendo el paciente nº 10, el único que pasaría por paraclí-

TABLA 7.

UTILIDAD DEL PERFIL IgG DEL L.C.R. Y PRUEBAS PARA CLINICAS DE ESCLEROSIS MULTIPLE. PORCENTAJE QUE PASAN POR LAS DISTINTAS PRUEBAS A E.M. DEFINIDA.

B.O.	B.O. y/o Tibbling/Link	B.O. y/o Tourtellote	B.O. y/o Schuller	Algún parámetro IgG.
8/22	11/22	11/22	12/22	14/22
(36.4%)	(50%)	(50%)	(54.5%)	(63.6%)
P.C.	P.C. y/o B.O.	P.C. y/o B.O. y/o Tib/Link.	P.C. y/o algún parámetro IgG	
3/22	9/22	12/22	15/22	
(13.6%)	(40.9%)	(54.5%)	(68%)	

P.C. Pruebas paraclínicas.

nica, al tener negativos todos los parámetros del perfil IgG y presentar 2 brotes y 1 evidencia clínica (C1). De los otros 3 pacientes con pruebas paraclínicas positivas (nº 6, 14 y 22), pasarían a definida por paraclínica o parámetro del perfil IgG alterado el nº 14 y 22, por presentar dos brotes y una evidencia clínica (C1), pero el nº 6 sólo pasaría por laboratorio por presentar 1 brote y 2 evidencias clínicas (C2). Destaca entre las pruebas paraclínicas la negatividad del TAC.

En la Tabla 8, presentamos la clasificación de todos los pacientes con Esclerosis múltiple clínicamente definida (E.M.C.D.) y sospecha clínica de Esclerosis múltiple según Poser y cols., antes y después de aplicar los parámetros del perfil IgG del L.C.R. y pruebas paraclínicas, observando como de los 22 casos con sospecha clínica de E.M. (9 en el grupo C1; 11 en el grupo C2 y 2 no clasificables), 15 de 22 (68%) pasan a definidas: 1 a Esclerosis múltiple clínicamente definida (E.M.C.D. A2); 7 a Esclerosis múltiple definida por apoyo del laboratorio (E.M.D.A.L.- B1), y 7 a Esclerosis múltiple definida por apoyo del laboratorio (E.M.D.A.L.- B2). No pasan a definidas 7:1 permanece como Esclerosis múltiple clínicamente probable (E.M.C.P.- C1); 4 como Esclerosis múltiple clínicamente probable (E.M.C.P.- C2) y los dos pacientes con 1 brote y una evidencia clínica permanecen como sospecha de E.M.

TABLA 8.

CLASIFICACION INICIAL Y FINAL DE LOS CASOS DE ESCLEROSIS MULTIPLES DEFINIDA Y CON
SOSPECHA, TRAS LA APLICACION DE LAS PRUEBAS PARACLINICAS Y LOS PARAMETROS DE IgG

CATEGORIA	<u>EN EL L.C.R., SEGUN POSER Y COLS.</u>					Nº de casos	
	Brotos	Evidencia clínica		Evidencia paraclínica	L.C.R. B.O./IgG	Inicial	Final
A. Clínicamente Definida							
E.M.C.D.- A 1	2	2				8	8
E.M.C.D.- A2	2	1	y	1		0	1
B. Definida por apoyo laboratorio							
E.M.D.A.L.- B1	2	1	ó	1	+	0	7
E.M.D.A.L.- B2	1	2			+	0	7
E.M.D.A.L.- B3	1	1	y	1	+	0	0

TABLA 8 (Continuación).

CATEGORIA	Brotos	Evidencia clínica	Evidencia paraclínica	L.C.R. B.O./IgG	Nº de casos	
					Inicial	Final
C. Clínicamente probable						
E.M.C.P.- C1	2	1			9	1
E.M.C.P.- C2	1	2			11	4
E.M.C.P.- C3	1	1	y	1	0	0
D. Probable por apoyo laboratorio						
E.M.P.A.L.- D1	2			+	0	0
<hr/>						
Casos con 1 brote y 1 evidencia clínica					2	2
<hr/>						
Total					30	30

4. Secreción intratecal de IgG en pacientes con alteración de la Barrera Hematoencefálica. (Tabla nº 9).

Estudiamos aquí el comportamiento del cociente IgG/Alb_{LCR} , índice de Tibbling/Link y las fórmulas de Tourtellotte y Schuller y cols. que cuantifican la secreción intratecal de IgG, en los pacientes que tenían alterada la Barrera hematoencefálica determinada por presentar un cociente Alb_{LCR}/Alb_{suero} superior a 0.006, obtenido de la media ± 2 D.E. en el grupo control.

En la Tabla 9, observamos que donde estaba más alterada la Barrera era en el grupo 4, pacientes con patologías neurológicas mediada inflamatoria y/o inmunológicamente, 7 de 9 pacientes (77.7%): Encefalitis 3; Guillain-Barré 2; Vasculitis 2. En el grupo 5, pacientes con patología neurológica no mediada inflamatoria y/o inmunológicamente estaba alterada en 4 de 13 pacientes (30.8%): E. de Binswanger 1; Neurinoma medular 1; Mielopatía cervical 1; metástasis cervical 1.

En el grupo final de 23 pacientes con E.M. definida estaba alterada la barrera en 5 (21.7%), y en el grupo control tan sólo en 2 pacientes (11.8%).

La IgG en L.C.R. estaba elevada en todos los pacientes con daño de Barrera excepto en los 2 pacientes del grupo control.

TABLA 9.

PORCENTAJE DE PACIENTES CON ALTERACION DE LA BARRERA HEMATOENCEFALICA EN LOS DISTINTOS GRUPOS Y NUMERO DE ELLOS QUE PRESENTABAN SECRECION INTRATECAL DE IgG SEGUN EL COCIENTE

IgG/ALB_{LCR}, INDICE DE TIBBLING/LINK Y FORMULAS.

GRUPO	Barrera H.E. alterada	IgG/Alb _{LCR}	Tibbling/Link	Tourtellotte	Schuller
1	2/17 (11.8%)	0	0	0	0
E.M.D.	5/23 (21.17%)	2	2	3	5
4	7/9 (77.7%)	6	5	7	7
5	4/13 (30.7%)	2	2	3	2
Total	18/62 (29%)	10	9	13	14

Grupo 1.- Controles.

E.M.D. Esclerosis múltiple definida.

Grupo 4.- Patología neurológica mediada inflamatoria y/o inmunológicamente.

Grupo 5.- " " " " no mediada " " " " "

El índice Tibbling/Link y el cociente IgG/Alb_{LCR} eran los que mostraban secreción intratecal en menor número de pacientes, 9 de 18 y 10 de 18, respectivamente. Detectaban secreción intratecal en mayor número de pacientes la fórmula de Schuller, 14 de 18 y la de Tourtello-tte, 13 de 18 pacientes.

En los 5 pacientes con E.M. definida que presentaban daño de Barrera, 4 tenían Bandas Oligoclonales en L.C.R., pero no en suero, demostrando secreción intratecal de IgG y descartando que la IgG procediera exclusivamente de la sangre a través de una Barrera hematoencefálica alterada.

Tres de los 18 pacientes con daño de Barrera no mostraban secreción intratecal de IgG por ninguna de las fórmulas, cociente o índice: uno con mielopatía cervical por cervicoartrosis y los 2 del grupo control.

5. Estudio de la Proteína básica de mielina (P.B.M.) del L.C.R., en el grupo final de 23 pacientes con Esclerosis múltiple definida, en sus subgrupos así como en los otros grupos de pacientes. (Tabla nº 10).

Hemos agrupado las formas evolutivas mixtas y progresivas de la E.M., bajo el epígrafe de progresivas, pues si bien son formas distintas de evolución, en el momento del estudio las formas mixtas estaban en fase progresiva.

En la Tabla 10, se observa como un alto porcentaje de pacientes con Esclerosis múltiple definidas (69.6%) y en las formas evolutivas por brotes o progresivas (75% y 63% respectivamente), tenían niveles elevados de P.B.M. en el L.C.R., indicativo de destrucción de mielina. Pero también un alto porcentaje de pacientes con otras patologías neurológicas tenían elevada la P.B.M. Así en el grupo 4, patología neurológica mediada inflamatoria y/o inmunológicamente la tenían elevada un 55.5%, 5 de 9 pacientes: vasculitis 3; encefalitis 2 pacientes. Los dos pacientes con Guillain Barré tenían valores normales. En el grupo 5, patología neurológica no mediada inflamatoria y/o inmunológicamente, estaba elevada en 9 de 13 pacientes (69%): E. de Binswanger 4; Mielopatía cervical 2; Accidente vascular cerebral 1; Neurinoma 1; Metástasis cerebral 1.

6. Estudio de los distintos parámetros del perfil IgG en L.C.R., en las formas evolutivas por brote y progresivas de los 23 pacientes con Esclerosis múltiple definida. (Tabla nº 11).

Aquí estudiamos el porcentaje de pacientes con parámetros alterados en las distintas formas evolutivas, así como la asociación de estos parámetros con las formas evolutivas.

Como se observa en la Tabla 11, los porcentajes

TABLA 10.

PORCENTAJE DE PACIENTES CON NIVELES ELEVADOS DE PROTEINA
BASICA DE MIELINA (P.B.M.) EN EL L.C.R. EN LOS DISTINTOS
GRUPOS ESTUDIADOS.

	<u>P.B.M. \geq 1.21 ng/ml</u>	
Grupo 1	1/17	(5.9%)
E.M.D. total	16/23	(69.6%)
E.M.D. por brotes	9/12	(75.0%)
E.M.D. progresiva	7/11	(63.6%)
Grupo 4	5/9	(55.5%)
Grupo 5	9/13	(69.0%)

Grupo 1.- Controles.

E.M.D.- Esclerosis múltiple definida.

Grupo 4.- Patología neurológica mediada inflamatoria y/o
 inmunológicamente.

Grupo 5.- Patología neurológica no mediada inflamatoria
 y/o inmunológicamente.

TABLA 11.

PORCENTAJE DE ALTERACION DE LOS DISTINTOS PARAMETROS DEL
 PERFIL IgG EN L.C.R. EN LAS FORMAS EVOLUTIVAS POR BROTES
 Y PROGRESIVAS EN LOS 23 PACIENTES CON ESCLEROSIS MULTIPLE
 DEFINIDA (E.M.D.)

	<u>E.M.D. POR BROTES</u>		<u>E.M.D. PROGRESIVA</u>	
IgG/Alb _{LCR}	7/12	(58.3%)	7/11	(63.6%)
Tibbling/Link	4/12	(33.3%)	5/11	(45.4%)
Tourtellotte	4/12	(33.3%)	7/11	(63.6%)
Schuller	9/12	(75.0%)	9/11	(81.8%)
B.O.	9/12	(75.0%)	6/11	(54.5%)

de alteración son superiores en las formas progresivas que en las formas por brotes, en todos los parámetros excepto en la B.O. que sucede al contrario. Sin embargo no alcanzan significación estadística, mediante el test chi-cuadrado (X^2) para datos paramétricos.

7. Estudio de las correlaciones, en el grupo final de 23 pacientes con Esclerosis múltiple definida. (Tabla nº 12).

Aquí estudiamos las posibles correlaciones existentes entre los distintos parámetros de secreción intratecal de IgG, Banda Oligoclonal, Proteína básica de mielina (P.B.M.) con la edad, sexo, formas evolutivas, tiempo de evolución o duración de la enfermedad, grado de incapacidad según la escala de Kurtzke; y entre los distintos parámetros entre sí, en el grupo final de 23 pacientes con Esclerosis múltiple definida, así como en los subgrupos según su forma evolutiva por brotes o progresiva. No existía correlación con la edad, sexo ni forma evolutiva.

En la Tabla 12, expresamos y aquí hacemos mención tan sólo de las correlaciones estadísticamente significativas, indicando si es en el grupo total (T) o en las formas evolutivas por brotes (B) o progresivas (P).

El tiempo de evolución estaba correlacionado posi-

TABLA 12.

COEFICIENTE DE CORRELACION (r) DE LOS DISTINTOS PARAMETROS ESTUDIADOS EN EL GRUPO TOTAL (T) DE 23 PACIENTES CON ESCLEROSIS MULTIPLE DEFINIDA Y EN LOS SUBGRUPOS POR BROTOS (B) Y PROGRESIVAS (P).

	T.Evolución	Incapacidad	Tibbling/Link
Tibbling/Link	--	--	
Tourtellotte	T 0.490*	--	[T 0.655** B 0.669* P 0.738*
	B 0.0886**		
Schuller	T 0.416*		[T 0.648** B 0.738** P 0.704**
	B 0.887**	B 0.590*	
IgG/Alb		--	[T 0.785** B 0.952** P 0.756**
	B 0.607*		
P.B.M.	--	T 0.461*	--
		P 0.703*	
Nº B.O.	--	T 0.443*	--
		P 0.711*	

TABLA 12 (Continuación).

	Tourtellotte	Schuller	IgG/Alb	P.B.M.
Tibbling/Link				
Tourtellotte				
Schuller	T 0.947**			
	B 0.969**			
	P 0.916**			
IgG/Alb	T 0.769**	T 0.822**		
	B 0.749**	B 0.847**		
	P 0.822**	P 0.945**		
P.B.M.	--	--		
Nº B.O.	--	T 0.511*	--	
		B 0.630*		P 0.702*

* P < 0.05

** P < 0.001

tivamente con la cuantía de secreción intratecal de IgG según la fórmula de Tourtellotte, en el grupo total ($r = 0.490$; $p < 0.05$) y en las formas por brotes ($r = 0.886$; $p < 0.001$); también según la fórmula de Schuller, en el grupo total ($r = 0.416$; $p < 0.05$) y en las formas por brotes ($r = 0.887$; $p < 0.001$); así como en el cociente IgG/Alb_{LCR} en las formas por brotes ($r = 0.607$; $p < 0.05$).

El grado de incapacidad según la escala de Kurtzke, estaba correlacionada positivamente con la cuantía de la secreción intratecal de IgG según la fórmula de Schuller en las formas por brotes ($r = 0.590$; $p < 0.05$). También existía correlación positiva con los niveles de Proteína básica de mielina (P.B.M.) en el grupo total ($r = 0.461$; $p < 0.05$) y en las formas progresivas ($r = 0.703$; $p < 0.05$). Así como con el número de Bandas Oligoclonales en el grupo total ($r = 0.443$; $p < 0.05$) y en las formas progresivas ($r = 0.711$; $p < 0.05$).

La cuantía de la secreción intratecal de IgG por los distintos parámetros se correlacionaban positivamente entre sí de modo significativo ($p < 0.05$; $p < 0.001$) tanto en el grupo total como en las distintas formas evolutivas (Tabla 12).

La cuantía de la secreción intratecal de IgG por la fórmula de Schuller se correlacionaba positivamente

con el número de Bandas Oligoclonales en el grupo total ($r = 0.511$; $p < 0.05$) en las formas por brotes ($r = 0.630$; $p < 0.05$).

Existía una asociación significativa entre la positividad o no de la secreción intratecal de IgG según la fórmula de Schuller y la presencia o ausencia de Bandas Oligoclonales en L.C.R. ($X^2 = 5.64$; $p < 0.02$) en el grupo total.

Los niveles de Proteína básica de mielina en L.C.R. estaban correlacionados positivamente con el número de Bandas Oligoclonales en las formas progresivas ($r = 0.702$; $p < 0.05$).

8. Estudio aproximado de costes de las distintas pruebas paraclínicas y parámetros de laboratorio estudiados en L.C.R. y suero. (Tabla nº 13).

El coste de las pruebas paraclínicas en sus distintas modalidades, es el que pagaría un usuario actualmente del Servicio Andaluz de Salud.

El coste de las pruebas de laboratorio, se ha realizado teniendo en cuenta el coste de los reactivos, número de muestras, sin tener en cuenta el coste de personal ni aparatos, pues esto es difícil de calcular ya que el personal no realiza exclusivamente estas pruebas y

los aparatos o instrumentos utilizados son de uso común y habitual para otras pruebas.

Hechas estas salvedades, que si se pudieran calcular elevaría algo el coste de las pruebas de laboratorio, la diferencia que podemos observar en la Tabla 13, es manifiesta.

TABLA 13.

ESTUDIO APROXIMADO DE COSTES DE LAS DISTINTAS PRUEBAS
PARACLINICAS Y PARAMETROS DE LABORATORIO ESTUDIADOS
EN L.C.R. Y SUERO.

PRUEBAS PARACLINICAS

Potenciales evocados multimodales	18.000 ₪
Potencial evocado visual	6.000
" " " " auditivo	6.000
" " somatosensor.	6.000
Tomografía Axial Computarizada	22.000 ₪
Resonancia Nuclear Magnética	48.000 ₪
	88.000 ₪

PARAMETROS DE LABORATORIO

LCR

Albúmina	390 ₪	
IgG	390 ₪	
P.B.M.	3.000 ₪	
Electroforesis	505 ₪	
	4.285 ₪	4.285 ₪

SUERO

Albúmina	390 ₪	
IgG	390 ₪	
Electroforesis	505 ₪	
	1.285 ₪	1.285 ₪
		5.570 ₪

DISCUSSION.

La celularidad del L.C.R., aunque no ha sido objeto de nuestro estudio, está en consonancia con lo referido en la literatura en cuanto a la Esclerosis múltiple y a los otros grupos estudiados (57, 58).

Nuestros límites, superiores de IgG y albúmina en L.C.R. en controles son similares a los referidos por otros autores (64, 165), utilizando para su cuantificación inmuno difusión radial o laser-inmunonefelometría y como controles cefaleas de tensión y desórdenes psico-neuróticos.

Los límites superiores del cociente IgG/Alb en L.C.R. e índice de Tibbing/Link, son casi idénticos, 0.19 versus 0.15 y 0.59 versus 0.58 a los referidos por Tibbling y cols. (64) en un grupo de 92 controles constituidos por sujetos con cefaleas de tensión y desórdenes psico-neuróticos ligeros, o al referido por Confavreux y cols.

(58) en un grupo control con patología similar, 0.57. Sin embargo son inferiores a los expresados en otros trabajos cuyo grupo control incluía distintos tipos de patología neurológica; entre ellas patología vascular, epilepsia, enfermedades degenerativas, etc., poniendo el límite en 0.27-0.28 para el cociente IgG/Alb_{LCR} y en 0.66 para el índice de Tibbling/Link (72, 166); incluso algún grupo pone como límite para el índice de Tibbling/Link en 0.85, al incluir en el grupo control enfermedades inflamatorias del S.N.C. (71).

La secreción intratecal de IgG que obtenemos según la fórmula de Tourtellotte (57), con un límite de 0 mg/día es inferior al que refiere dicho autor, que es + 3.3 mg/día obtenido en 70 sujetos normales. Sin embargo es cercano al que refiere Livrea y cols. (79) de + 1.09 mg/día en controles con patología neurológica no inflamatoria o al referido por Confavreux y cols. (58) de -0.87 mg/día en un grupo control de 29 sujetos con cefalea de tensión, migraña y desórdenes psiconeuróticos ligeros.

La secreción intratecal según la fórmula de Schuller y cols. (85), el límite de 0 mg/l es el que da el propio autor, con todas las precisiones a la fórmula que ya hemos comentado en la introducción y nosotros siguiendo éstas, hemos obtenido 0 mg/l en todos los controles excepto en uno, que siguiendo al autor se considera pato-



lógico y por lo tanto falso positivo.

El límite de los niveles en L.C.R. de la Proteína básica de mielina (P.B.M.) de 1.21 ng/ml, es inferior al referido por otros autores (123-127), probablemente debido a la mejora de la sensibilidad de los actuales radioinmunoensayos, con técnica de doble anticuerpo, con niveles de detección de 0.5 ng/ml, muy inferiores a los hasta ahora referidos de 2 ng/ml.

Lo anteriormente expuesto no es útil para la obtención de unos valores de "normalidad" en nuestro laboratorio, que están en estrecha concordancia con los referidos en la literatura.

La técnica utilizada por nosotros para la detección de Bandas Oligoclonales (B.O.) en L.C.R., consistente en electroforesis de alta resolución en placa de agarosa y tinción de plata en muestra no concentrada de L.C.R., en cuantía de 5 microlitros, no ha sido usada hasta la actualidad en estudios clínicos, tan sólo se ha utilizado en estudios bioquímicos (101, 102) para investigar su resolución en comparación con muestras concentradas de L.C.R. o con otras técnicas de tinción (azul de Co-massie) y debido a los excelentes resultados obtenidos, relativa sencillez de la técnica, estar comercializada y bajo coste, han sido las razones para su uso.

La sensibilidad en las Esclerosis múltiple clínicamente definida (E.M.C.D.) es de 87.5%, en el rango de la mayoría de las otras técnicas hasta ahora utilizadas; y la especificidad del 10% es superior a las hasta ahora obtenidas, como posteriormente comentaremos.

Las técnicas que se venían usando en los estudios clínicos era: L.C.R. concentrado y electroforesis en placa de agarosa (72, 75, 94, 104, 150) con sensibilidad entre 83-97%; L.C.R. no concentrado y electroforesis en placas de poliacrilamida gel y tinción con azul de Comassie (70, 71, 114) con una sensibilidad entre 56-95%; y L.C.R. concentrado o no y técnica de isoelectroenfoque en placa de agarosa o poliacrilamida gel (70, 79, 94, 106) con sensibilidad entre 85-100%.

La ventaja de la técnica utilizada por nosotros sobre la que se utiliza L.C.R. concentrado, es que necesita menos cantidad de L.C.R., basta con 5 microlitros y la otra 2.5 mililitros (ml); y evita la posible alteración de las proteínas durante la fase de concentración del L.C.R. (101). Sobre la placa de poliacrilamida gel, la de agarosa es menos tóxica y proporciona bandas más nítidas (94); y sobre la tinción con azul de Comassie, la tinción de plata es de 50-100 veces más sensible en la detección de bandas (102). Por último la ventaja sobre la técnica e isoelectroenfoque, es la sencillez y facilidad de interpretación de las bandas; y aunque es menos

sensible es más específica (72, 104).

La comparación del porcentaje de anormalidad de los distintos parámetros del perfil IgG en L.C.R. estudiados en nuestra serie, es difícil de realizar con otros trabajos, debido a los distintos valores de normalidad motivados por la diferencia de patología en los grupos controles, así como a las distintas patologías incluidas en los grupos con otras enfermedades neurológicas; a las diferentes técnicas en la detección de B.O., ya comentadas; y a los distintos criterios diagnósticos en la definición de Esclerosis múltiple. No existiendo hasta la actualidad, según nuestro conocimiento, ningún trabajo realizado utilizando exclusivamente los criterios de Poser y cols. (36), ni determinando la secreción intratecal de IgG por las cuatro fórmulas al mismo tiempo junto con las Bandas Oligoclonales. Teniendo en cuenta estas precisiones intentaremos una relativa comparación con algunas series que han estudiado a los pacientes distribuyéndolos por grupos parecidos a los nuestros: Esclerosis múltiple clínicamente definida (E.M.C.D.); patología neurológica mediada inflamatoria y/o inmunológicamente y otras enfermedades neurológicas que incluyen patologías parecidas a las de nuestros grupos controles y con patología neurológica no mediada inflamatoria y/o inmunológicamente.

Como puede apreciarse en la Tabla 14, existe simi-

TABLA 14.

COMPARACION RELATIVA CON OTRAS SERIES.

<u>E.M.C.D.</u>	IgG/Alb _{LCR}	Tibbling/ Link	Tourtellotte	Schuller	B.O.
Presente serie	87.5%	75.0%	75.0%	87.5%	87.5%
Link y cols. (75)	80.0%	86.0%	--	--	88.0%
Hersey y cols.(72)	61.0%	91.0%	78.0%	--	83.0%
Caroscio " "(166)	59.0%	94.0%	88.0%	--	--
Confravreux y cols. (58)	--	82.0%	84.0%	--	--
Schuller y cols(78)	--	54.0%	50.0%	79.0%	--
<u>Patología inflamato-</u>					
<u>ria y/o inmunológica.</u>					
Presente serie	77.8%	55.5%	77.8%	88.9%	0%
Hersey y cols.	42.0%	43.0%	--	--	27%
Caroscio y cols.	14.0%	57.0%	29.0%	--	
Confravreux y cols.	--	46.0%	46.0%	--	
<u>Otras enfermedades</u>					
<u>neurológicas.</u>					
Presente serie	17.0%	7.0%	10.0%	23.0%	0%
Link y cols.	--	11.0%	--	--	7%
Hersey y cols.	6.0%	3.5%	3.5%	--	--
Caroscio y cols.	10.0%	21.0%	12.0%	--	--
Confavreux y cols.	--	9.0%	14.0%	--	--

E.M.C.D.: Esclerosis múltiple clínicamente definida.

litud en algunos parámetros con algunas series y sustanciales diferencias en otros parámetros por los motivos antes reseñados. Globalmente destaca el alto porcentaje de alteraciones en los pacientes con E.M.C.D. y con patología neurológica mediada inflamatoria y/o inmunológicamente en contraste con los pacientes "con otras enfermedades neurológicas".

Sin embargo es clara la discordancia en el grupo con patología neurológica mediada inflamatoria y/o inmunológicamente con la serie de Hershey y cols. (72), pero menos discordante con la serie de Ebers y cols. (104), no mostrada en la tabla, con un 4% en este tipo de patología.

En cuanto a los otros parámetros nuestros resultados son relativamente similares a los de Link y cols. (75) y Confavreux y cols. (58) que son los que más se asemejan a nuestros límites de normalidad en los distintos parámetros estudiados.

La misma dificultad encontramos a la hora de comparar la sensibilidad y la especificidad de los distintos parámetros ya que es consecuencia de lo anterior.

Ya hemos hecho mención a la alta sensibilidad de la B.O. comparable con otros estudios en E.M.C.D. y remarcamos ahora la alta especificidad (100%) comparable a

la obtenida por Ebers y cols. (104) del 92%, en 450 pacientes con otra patología neurológica distinta a la Esclerosis múltiple, encontrando un 4% de falsos positivos en patología neurológica mediada inflamatoria y/o inmunológicamente y otro 4% de falsos positivos en pacientes con "otras enfermedades neurológicas".

Pero otros autores encuentran mayor porcentaje de falsos positivos en el grupo de patología neurológica mediada inflamatoria y/o inmunológicamente (72, 114) debido en parte al distinto tipo de patología incluida; en concreto Chu y cols. (114) incluyen 40 casos con Panencefalitis esclerosante subaguda con positividad en el 90% de los pacientes. Pero hay que tener en cuenta que en estas patologías la presencia de B.O., tiende a desaparecer con el tiempo (114, 115); pueden ser absorbidas por específicos (88) y disminuyen o desaparecen tras tratamiento con corticoesteroides (115); hecho que no acontece en el caso de la Esclerosis múltiple (88).

Otra posible razón de la discrepancia de nuestros resultados en este grupo, es el alto porcentaje 77.7%, de pacientes en nuestra serie, con alteración de la Barrera hematoencefálica que podría permitir el paso de IgG policlonal del suero e interferir con los oligoclonos del L.C.R. en su demostración en la electroforesis como refiere Tourtellotte y cols. (80).

Aunque en nuestros resultados obtengamos una especificidad del 100%, no podemos concluir que la presencia de B.O. en L.C.R. es diagnóstica de E.M., sino tan sólo sugestiva, pues el diagnóstico de E.M. sigue siendo clínico, pero apoya el diagnóstico de forma muy importante.

En cuanto a la sensibilidad de los otros parámetros del perfil IgG en L.C.R., los más sensibles son el cociente IgG/Alb_{LCR} y la fórmula de Schuller, en concordancia con Thompson y cols. (70) y Schuller y cols. (78) respectivamente, pero en discordancia con otros autores (72, 166) que encuentran el cociente IgG/Alb_{LCR} como menos sensible, pudiendo ser debido a que el límite de normalidad del cociente por ellos referidos es muy superior al nuestro (0.28 versus 0.19). El índice de Tibbling/Link y la fórmula de Tourtellotte muestran similar sensibilidad en concordancia con algunos autores (58, 78, 52), encontrando otros más sensible el índice de Tibbling/Ling (72, 166) y un grupo refiere como más sensible la fórmula de Tourtellotte (79).

A la hora de considerar la especificidad de estos parámetros, hay autores que incluyen como grupo sin Esclerosis múltiple a controles y/o pacientes con patología neurológica no mediada inflamatoria y/o inmunológicamente (72, 82) por lo que la especificidad es mayor que en aquellos otros autores que incluyen además pacientes

con patología neurológica mediada inflamatoria y/o inmunológicamente (58, 166). Nuestros resultados se asemejan más a los referidos por éstos últimos al haber incluido este tipo de patología.

El menos específico es la fórmula de Shuller, que no podemos comparar por no referirlo el propio autor que es el único que hasta la actualidad, la ha utilizado. A continuación encontramos el cociente IgG/Alb_{LCR} , en discordancia con los autores que antes lo encontraban como el menos sensible y ahora lo refieren como más específico (72, 166). En cuanto al índice de Tibbling/Link y fórmula de Tourtellothe, encontramos más específico el índice, como lo refiere Confavreux y cols. (58):, encontrando otros autores similar especificidad (72, 82) y otro grupo encuentra más específica la fórmula de Tourtellothe que el índice (166).

El coeficiente de correlación en el grupo final de E.M. definida, entre la cuantía de secreción intratecal de IgG por las fórmulas de Tibbling/Link y Tourtellothe es similar en cuanto a su valor y significación estadística a los encontrados por Tourtellothe y cols. (82) y Lefvert y Link (83) y entre éstas y la fórmula de Schuller es similar a la encontrada por Shuller y cols. (78), sugiriendo que las tres fórmulas cuantifican la IgG segregada intratecalmente y que sus diferencias en el porcentaje de anormalidad puede deberse entre otras

razones a las distintas bases matemáticas en las que se basan.

Existe una asociación entre la positividad de secreción intratecal y la presencia de B.O. en L.C.R. en el grupo de E.M.C.D., que no alcanza significación estadística por el escaso número de pacientes, asociación ya referida por Tourtellotte y cols. (82) y Schuller y cols. (78). En el grupo final de E.M. definida existe una asociación estadísticamente significativa ($X^2 = 5.64$; $p < 0.02$) entre la positividad de secreción intratecal mediante la fórmula de Schuller y la presencia de B.O. en L.C.R.

De lo anteriormente expuesto y comentado, podemos concluir que la B.O. es el parámetro más útil a estudiar en los pacientes con E.M. por su alta sensibilidad y especificidad y entre los parámetros cuantitativos de la secreción intratecal de IgG, los más útiles son el índice de Tibbling/Link y la fórmula de Tourtellotte, a pesar de una especificidad inferior debido fundamentalmente al alto porcentaje de alteración en la patología neurológica mediada inflamatoria y/o inmunológicamente.

La secreción intratecal de IgG en presencia de daño o alteración de la Barrera hematoencefálica es un tema polémico, pues se plantea si es posible determinar que

proporción de IgG es debida al paso desde la sangre y cuál a la secreción intratecal. Diversos autores han introducido en sus fórmulas factores de corrección para tratar de cuantificarla aún en presencia de daño de Barrera. Estas fórmulas que llevan el nombre de sus autores son la de Tibbling/Link (64); Tourtellotte (76, 77) y la de Schuller (85).

En nuestro estudio hemos encontrado alto porcentaje de pacientes con alteración de la Barrera en los grupos con patología neurológica mediada inflamatoria y/o inmunológicamente (77.7%) y con patología neurológica no mediada inflamatoria y/o inmunológicamente (30.7%), ya referidos por Osenbruck y cols. (165); y un porcentaje similar al referido por Tourtellotte y cols. (80) en la Esclerosis múltiple definida (21.7%).

La interpretación de los resultados no es fácil pues se puede hacer diciendo que la fórmula de Tibbling/Link es la que distingue mejor entre secreción intratecal y daño de la Barrera pues es la que detecta menor número de pacientes con secreción intratecal, 9 de 18 casos; o por el contrario concluir que es poco sensible para cuantificar la secreción intratecal de IgG cuando existe daño de Barrera, siendo más sensible la de Tourtellotte y la de Schuller detectándola en 13 de 18 y 14 de 18 casos respectivamente, como sugieren Livrea y cols. (79).

Cinco de 23 pacientes con E.M. definida presentaban daño de Barrera y secreción intratecal de IgG positiva (21.7%). La fórmula de Schuller mostraba secreción intratecal en los 5 pacientes, la de Tourtellotte en 3 y la de Tibbling/Link en 2. En 4 de los 5 pacientes se detectó la presencia de B.O. en L.C.R., pero no en suero, demostrando secreción intratecal de IgG y descartando que procediera exclusivamente de la sangre a través de una Barrera alterada. Sólo un caso que mostraba secreción intratecal únicamente por la fórmula de Schuller no presentaba B.O. en L.C.R., que se podría interpretar como interferencia, de la IgG sérica policlonal que haya podido atravesar la barrera dañada, en la electroforesis para la detección de IgG oligoclonal secretada intratecalmente como refiere Tourtellotte y cols. (80) o como secreción intratecal de IgG policlonal.

Esto nos hace sugerir que al menos en el caso de la E.M. con secreción intratecal de IgG positiva y daño de Barrera, que es un porcentaje bajo (21.7%), la presencia de B.O. en L.C.R., pero no en suero nos permite asegurar la existencia de secreción intratecal a pesar del daño de Barrera, siendo más dificultosa la interpretación de los resultados en caso de B.O. negativa.

El tema central de nuestro estudio es la contribución de los distintos parámetros de laboratorio a la definición de un grupo de pacientes con sospecha clínica

de E.M., basándonos en los criterios diagnósticos de Poser y cols. (36) que nos permiten valorar la utilidad de los parámetros de laboratorio y pruebas paraclínicas, al pasar estos pacientes con sospecha de E.M. a E.M. clínicamente definida o con ayuda del laboratorio.

Así de un grupo de 22 pacientes con sospecha clínica de E.M., llegamos tras la aplicación de los parámetros del perfil IgG a un diagnóstico de E.M. definida por apoyo de laboratorio (E.M.D.A.L.) en 14 pacientes lo que supone un 63.6%. Si valoramos su contribución, basados en la especificidad de cada uno de los parámetros, obtenemos un porcentaje de 50% (11 de 22 pacientes), con parámetros con especificidad superior al 82%, como son B.O. y el índice de Tibbling/Link y 3 pacientes más (13.6%) pasarían a E.M.D.A.L. por presentar alterado alguno de los otros parámetros menos específicos como son cociente IgG/Alb_{LCR} y/o fórmula de Schuller. Pero el modo definitivo de valorar esta contribución al diagnóstico es con el desarrollo de E.M. clínicamente definida con el paso del tiempo

A todos estos pacientes con sospecha clínica de E.M., como parte del protocolo de estudio que hasta ahora se venían realizando se les había practicado pruebas paraclínicas: Potenciales evocados multimodales, T.A.C. y R.N.M. Esto nos ha permitido valorar su utilidad al manifestar lesiones clínicamente silentes que hubieran

permitido el diagnóstico de E.M. clínicamente definida (A2) en tres pacientes (13.6%). Dos con positividad de la R.N.M. y P.E. y uno con sólo R.N.M. positiva. La T.A.C. se ha manifestado altamente insensible al no mostrar lesión subclínica que permitiera el diagnóstico de E.M.C.D (A2) en ningún caso. Otros autores también refieren esta prueba como la menos sensible (146, 168). Pero de estos 3 casos, tan sólo 1 tenía positivo los parámetros de laboratorio; por el contrario 2 presentaban positividad de la B.O. y al menos otros dos parámetros de laboratorio. Por lo que si se hubiera iniciado el estudio por el laboratorio, después de la clínica, no hubiera sido necesario para su definición el uso de las pruebas paraclínicas nada más que en un caso.

Esta aproximación a la definición de la E.M. no ha sido abordada hasta la actualidad desde nuestra perspectiva basada fundamentalmente en las pruebas de laboratorio, secreción intratecal de IgG y B.O. Pero recientemente en Febrero de 1988, ha aparecido un trabajo en Neurology del grupo de Paty y cols. (168) estudiando un grupo de 200 pacientes con sospecha de E.M., utilizando los criterios de Schumacker para la E.M. clínicamente definida y parcialmente los de Poser y cols. para la E.M.D.A.L., sin precisar las distintas categorías. Estos autores se basan fundamentalmente en las pruebas paraclínicas: R.N.M., P.E. visuales y somatosensoriales y T.A.C., añadiendo en su valoración como única prueba

de laboratorio la B.O. Valoran las pruebas paraclínicas indicando en el caso de los P.E. si están alterados; en la T.A.C. si muestra lesiones en la sustancia blanca sugestivas de E.M. y en la R.N.M. las refieren como altamente sugestivas de E.M. si encuentran 4 lesiones o 3 lesiones y una periventricular, sin especificar si tienen o no correlación con la clínica del paciente, es decir si ponen de manifiesto lesiones subclínicas y de por sí determinan el diagnóstico de E.M.C.D. A2.

Con esta aproximación al problema ellos obtienen una definición de E.M. por apoyo del laboratorio en 85 de 200 pacientes (42.5%), cercano al 50% obtenido por nosotros con solo parámetros de laboratorio con especificidad superior al 82% y bastante similar al 40.9% cuando utilizamos sólo pruebas paraclínicas y B.O. Durante la realización de estudio, menos de 1 año, 19 pacientes desarrollaron E.M.C.D. por los criterios de Schumacker, de los cuales 18 (95%) tenían R.N.M. altamente sugestiva y 14 (74%) B.O. positivas en L.C.R.

Sanders y cols. (106) han estudiado la contribución de los tests no clínicos: P.E., T.A.C., electronistagmografía, índice de Tibbling/Link y B.O., en la definición de 89 pacientes con sospecha de E.M., utilizando los criterios de McAlpine y otros desarrollados por los autores, adaptados de los criterios de Poser y cols. Obtienen un 27% de E.M. definida utilizando los criterios de

McAlpine y un 72% usando sus criterios, si se acepta como evidencia de lesión subclínica en el S.N.C. la anormalidad en los tests antes mencionados.

Algunos autores han realizado estudios prospectivos en pacientes con sospecha de E.M., para determinar el valor predictivo de la presencia de B.O. en L.C.R. sobre el desarrollo posterior de E.M. clínicamente definida.

Así Moulin y cols. (167) estudiaron 183 pacientes con E.M. posible según los criterios de Rose y los siguieron durante un periodo aproximado de 3 años para observar el porcentaje de pacientes con B.O. positiva o negativa que pasaban a definida: 83 de 183 (45%) eran B.O. positiva y 100 de 183 (55%) B.O. negativa. De los 83 pacientes con B.O. positiva, 20 (24%) pasaron a definida y de los 100 con B.O. negativa, 9 (9%) pasaron a E.M. definida siendo significativa la diferencia ($p < 0.01$) e indica el valor predictivo de la B.O. en el ulterior desarrollo de E.M. definida.

Thompson y cols. (70) estudiaron la evolución de 47 pacientes con sospecha de E.M. según los criterios de McDonald y Halliday durante un periodo de 1-5 años (media 2.3 años). Observando que de 26 pacientes con B.O. positiva, 14 (54%) tenían nuevos brotes y la mayoría desarrollaron E.M. definida. Mientras que de 21 pacientes con B.O. negativa tan sólo 2 cursaron con nue-

vos brotes, sin especificar si desarrollaron E.M. definida. Concluyendo que la presencia de B.O. en los pacientes con sospecha de E.M. se asociaba con posterior actividad de la enfermedad.

Hemos encontrado una correlación significativamente estadística en los 23 pacientes con diagnóstico final de E.M. definida, entre el tiempo de evolución y la cantidad de IgG secretada intratecalmente por las fórmulas de Tourtellotte y Schuller en el grupo total y en las formas por brotes; y con el cociente IgG/Alb_{LCR} solo en las formas por brotes. Indicando que a mayor duración de la enfermedad más síntesis de IgG, sugiriendo una mayor producción de anticuerpos IgG a una más larga exposición a un estímulo antigénico de causa aún desconocida.

También Tourtellotte y cols. (80) refiere secreción intratecal de IgG más elevada en pacientes con E.M. definida en las formas por brotes y en los de más larga evolución sin especificar el grado de significación. Sin embargo otros autores no encuentran la existencia de correlación (70, 72, 79, 114).

El grado de incapacidad según la escala de Kurtzke se correlaciona positivamente, en las formas por brotes con la cuantía de secreción intratecal de IgG según la fórmula de Schuller, pero no por las otras fórmulas.

En las formas progresivas se correlaciona con al número de Bandas Oligoclonales, pero no con la presencia de bandas. La mayoría de los autores no han estudiado este aspecto y los que lo han realizado, sin separar las diferentes formas evolutivas, no han encontrado correlación (70, 169). No hallamos una explicación adecuada para estos resultados.

La Proteína básica de mielina (P.B.M.) en nuestro estudio, que no ha sido realizado con la finalidad de valorar sus alteraciones dependiendo de la fase de actividad de la E.M., sino para analizar su valor en diferenciar grupos de enfermedades y su correlación con los otros parámetros del perfil IgG estudiados, hemos comprobado su elevada inespecificidad como otros autores (123-126); al igual que la ausencia de correlación de la P.B.M. con los otros parámetros (123). Sin embargo hemos encontrado una correlación positiva estadísticamente significativa entre los niveles de P.B.M. en L.C.R. y el grado de incapacidad según la escala de Kurtzke en el grupo total de pacientes con E.M. definida y en las formas evolutivas progresivas y cercano a la significación a las formas por brotes, hecho que no ha sido referido en la literatura y tan sólo Thompson y cols. (35) han observado una asociación con el grado de incapacidad en un grupo de pacientes con E.M. en remisión, no en brote. Esto nos hace sugerir la existencia de una mayor destrucción de mielina en los pacientes con E.M. más

incapacitados funcionalmente.

De lo expuesto anteriormente nosotros aconsejamos, además por su alto coste (3.000 ₧), la no utilización como parámetros de laboratorio en la clínica diaria en el diagnóstico de E.M.

En cuanto al estudio aproximado de costes observamos una gran diferencia entre las pruebas paraclínicas y las de laboratorio, siendo éstas fácilmente realizables, necesitan poco volumen de L.C.R. (500 microlitros), si excluimos la cuantificación de P.B.M., y proporcionan un alto rendimiento diagnóstico, a pesar de que para su determinación se precisa la punción lumbar. Esta diferencia de coste se mantiene si excluimos la P.B.M. entre los parámetros de laboratorio y la T.A.C. entre las pruebas paraclínicas, por falta de especificidad y sensibilidad respectivamente.

Teniendo en cuenta lo antes expuesto, sugerimos que después del estudio clínico, debería solicitarse el apoyo del laboratorio y posteriormente, en caso necesario, las pruebas paraclínicas comenzando por los P.E. debido a su coste y accesibilidad, realizando aquellos que puedan manifestar lesiones subclínicas en las vías distintas a las afectadas clínicamente, dejando para el final la R.N.M.

Por último si observamos la Tabla 8 con la clasificación según Poser y cols. de nuestros casos de E.M., antes y después de la práctica de los diversos estudios para su definición y consideramos lo referido a los costes, hemos desarrollado un esquema inédito de aproximación al diagnóstico en pacientes con sospecha clínica de E.M. que presentamos en la Figura 3.

Se puede apreciar que habiendo descartado otras causas que pudieran justificar los síntomas y signos de un enfermo, en el caso de un paciente con 1 brote y 1 evidencia clínica, que no estaría en la clasificación de Poser y cols., sugeriríamos primero la práctica de punción lumbar y estudio de los parámetros de secreción intratecal de IgG y si fueran positivos indicaríamos una prueba paraclínica, comenzando por la realización de P.E. y si mostraran lesión subclínica pasaría a E.M. definida (B3). Si fuera el L.C.R. negativo y las pruebas paraclínicas positivas pasaría a E.M. probable (C3). En el supuesto de la E.M. probable por apoyo de laboratorio (E.M.P.A.L., D1), 2 brotes, sin evidencia clínica y L.C.R. positivo, exigiría una evidencia paraclínica para pasar a E.M.D.A.L. B1 y de nuevo sugeriríamos los P.E.

En el caso de la E.M. clínicamente probable, como son la mayoría de nuestros casos, en sus categorías C1 y C2 (20 casos), está claro que la prueba inicial debe-

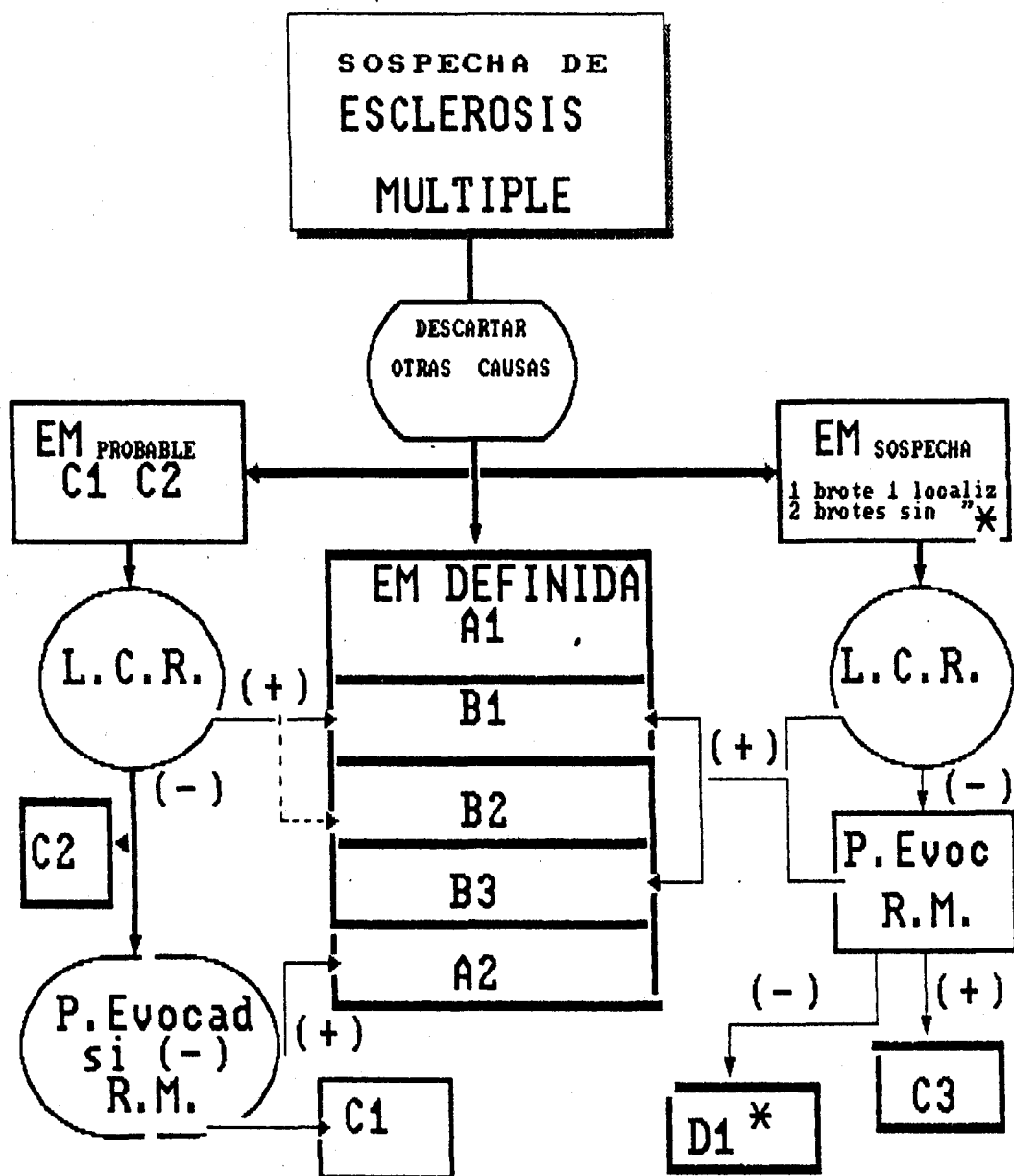


Figura 3. Esquema de aproximación al diagnóstico en pacientes con sospecha clínica de Esclerosis Múltiple.

ría ser el L.C.R., pues con su positividad pasarían a definida por apoyo de laboratorio B1, B2, como ha sucedido en el 63.6% de los pacientes. Y si tenemos en cuenta el alto porcentaje que de ellos pueden pasar en 1 año a clínicamente definida, 74% según Paty y cols. (168) lo aconsejan aún más.

Tan sólo en la categoría C1, sería opcional utilizar inicialmente el L.C.R. o las pruebas paraclínicas y como hemos visto en nuestro trabajo, en tan sólo 1 paciente hubiera sido preciso el uso del test paraclínico pues los otros hubieran pasado a definida B1 por el laboratorio. Además la opción de utilizar la R.N.M. se ve limitada por su alto coste e inespecificidad en pacientes por encima de los 40 años (168).

CONCLUSIONES.

PRIMERA.- La presencia de Banda Oligoclonal en L.C.R. no concentrado, mediante la técnica de electroforesis de alta resolución en placa de agarosa y tinción de plata, en la Esclerosis múltiple clínicamente definida (E.M.C.D.) es el parámetro más específico (100%) y altamente sensible (87.5%). Necesitando tan sólo 5 microlitros para su determinación.

SEGUNDA.- El índice de Tibbling/Link y la fórmula de Tourtellotte como parámetros de cuantificación de la secreción intratecal de IgG en la E.M.C.D., aunque son los menos sensibles (75%) son los más específicos: 82 y 74% respectivamente.

TERCERA.- El cociente IgG/Alb en L.C.R. y la fórmula de Schuller como parámetros de cuantificación de la secreción intratecal de IgG en la E.M.C.D. son altamente sensibles (87.5%), pero son los más inespecíficos: 69

y 61% respectivamente.

CUARTA.- Ante la presencia de daño de la Barrera hematoencefálica, las fórmulas de Shuller y de Tourtelotte detectan secreción intratecal de IgG en mayor número de pacientes (14/18 y 13/18) respectivamente. Siendo el índice de Tibbling/Link el que muestra secreción intratecal de IgG en menor número de pacientes (9/18).

QUINTA.- El perfil de IgG en L.C.R. es muy útil en la definición de pacientes con sospecha de clínica de Esclerosis múltiple, pues el 63.6% de ellos pasan a Esclerosis múltiple definida por apoyo del laboratorio (E.M.D.A.L.), según los criterios de Poser y cols. Alcanzando esta definición un 50% de pacientes con pruebas de laboratorio con especificidad superior al 82%. Aunque sólo el desarrollo de E.M.C.D. con el tiempo, nos permitirá confirmar su utilidad.

SEXTA.- Aunque no ha sido el objeto fundamental de nuestro estudio ni fue diseñado para ello, las pruebas paraclínicas hubieran contribuido a la definición de pacientes con sospecha clínica de E.M. en el 13.6%. Destacando por su escasa utilidad la Tomografía axial computarizada (T.A.C.).

SEPTIMA.- La determinación de los niveles de Proteína básica de mielina en L.C.R. se manifiesta como altamen-

te inespecífica en el diagnóstico de E.M. Por lo que no creemos necesaria su utilización en la clínica diaria.

OCTAVA.- El grupo final de 23 pacientes con Esclerosis múltiple definida lo hemos considerado a efectos de correlaciones estadísticas en un grupo total y dos subgrupos constituidos por las formas evolutivas por brotes y por las formas progresivas. El tiempo de evolución se correlaciona positivamente con significación estadística con la cuantía de secreción intratecal de IgG en el grupo total ($p < 0.05$) y en las formas por brotes ($p < 0.001$), según las fórmulas de Tourtellotte y de Schuller, así como en el cociente IgG/Alb_{LCR} sólo en las formas por brotes ($p < 0.05$). Sugiriendo una mayor producción de IgG en respuesta a una más larga exposición a un posible estímulo antigénico de causa aún desconocida.

NOVENA.- El grado de incapacidad según la escala de Kurtzke se correlaciona positivamente con significación estadística con la cuantía de secreción intratecal de IgG según la fórmula de Schuller en las formas por brotes ($p < 0.05$) y con el número de Bandas Oligoclonales en el grupo total y en las formas progresivas ($p < 0.05$), sin que encontremos una explicación adecuada para ello.



DECIMA.- En el grupo total y en las formas progresivas existe una correlación positiva estadísticamente significativa ($p < 0.05$), entre el grado de incapacidad según la escala de Kurtzke y los niveles de P.B.M. en L.C.R., sugiriendo una mayor destrucción de mielina en los pacientes más incapacitados funcionalmente.

UNDECIMA.- El estudio aproximado de costes manifiesta una clara diferencia, siendo más económicas las pruebas de laboratorio (5.570 ₧) que las paraclínicas (88.000 ₧). Si excluimos la P.B.M. de las pruebas de laboratorio por su inespecificidad y la T.A.C. de las paraclínicas por su escasa utilidad, sigue siendo notable la diferencia (2.570 ₧ versus 66.000 ₧).

DUODECIMA.- El bajo coste junto a lo antes referido sobre la utilidad de los parámetros de laboratorio y pruebas paraclínicas en la definición de E.M., nos hace sugerir el esquema de aproximación al diagnóstico de la E.M., presentado en la Figura 3.

Básicamente consiste en comenzar con el estudio clínico en los pacientes con sospecha de E.M., continuar con las pruebas de laboratorio y finalizar, en caso necesario con las pruebas paraclínicas.

RESUMÉN.

La Esclerosis múltiple (E.M.) es una de las más frecuentes enfermedades desmielinizantes, con una alta prevalencia en el norte de Europa 30-80/100.000 habitantes. Hasta 1986, los escasos datos epidemiológicos existentes en España daban una prevalencia inferior a 7/100.000, una de las más bajas de Europa, siendo este hecho quizás una de las razones de la escasez de estudios sobre la E.M. en nuestro país. Recientemente un estudio epidemiológico realizado en la provincia de Málaga, arrojaba una prevalencia de 10.9/100.000 habitantes.

Desde 1868 en que Charcot reconoció las características clínicas y patológicas de esta enfermedad ha sido extensamente estudiada; pero a pesar de haber aprendido mucho y aparecer numerosas teorías, la causa y patogenia permanecen desconocidas; no existiendo medidas preventivas, ni terapéuticas definitivas.

La clínica de la E.M. es muy variable, existiendo formas evolutivas por brotes, formas por brotes seguida de evolución progresiva, formas progresivas desde el comienzo y formas malignas o agudas en las que el enfermo fallece antes de los 5 años. Se puede añadir la forma benigna en la que la evolución generalmente por brotes no dejaría sino mínimas secuelas que alterarían muy poco la vida del enfermo y la forma asintomática sin expresividad clínica en vida y el diagnóstico es un hallazgo necrópsico.

Suele comenzar entre la 2ª y 5ª década de la vida, siendo comunes las alteraciones sensitivas, visuales y motores.

Esta variabilidad clínica es fuente de frustración para el paciente, familiares y también para el médico, porque puede confundir el diagnóstico y dificulta la investigación y la interpretación de los ensayos terapéuticos.

El diagnóstico se basa en la clínica, surgiendo a lo largo de los años diversos criterios diagnósticos fundamentados la mayoría en datos clínicos, pero recientemente debido al desarrollo alcanzado en los métodos de laboratorio y técnica, radiológicas y electrofisiológicas, se abre una nueva perspectiva para la sustentación del diagnóstico clínico y sobre todo para poder diagnos-

ticar con relativa seguridad formas más precoces o incipientes de E.M., con la implicación que ello comporta para el estudio epidemiológico y más aún para el posible tratamiento en fase inicial cuando se descubre alguno eficaz.

Utilizando estos datos obtenidos de las pruebas paraclínicas --Potenciales evocados multimodales, Tomografía axial computarizada, Resonancia nuclear magnética-- y de laboratorio --Secreción intratecal de IgG y/o Bandas Oligoclonales--, Poser y cols. han establecido unos criterios diagnósticos que podrían permitir adelantar el diagnóstico de E.M. definida con cierta seguridad, en aquellos pacientes que no cumplen los criterios de E.M. clínicamente definida.

Hasta la actualidad se han venido valorando la positividad de estas pruebas paraclínicas y de laboratorio, en pacientes con E.M. definida, probable y posible, así como en pacientes con otro tipo de enfermedades neurológicas.

Los porcentajes varían dependiendo de los criterios diagnósticos seguidos, de las técnicas utilizadas y de los valores obtenidos como límite de normalidad. Destacando su positividad en la E.M. clínicamente definida.

No existe hasta la actualidad ningún estudio que

haya utilizado exclusivamente los criterios de Poser y cols., realizado un perfil de secreción intratecal de IgG en L.C.R. mediante el cociente IgG/Alb_{LCR} , índice de Tibbling/Link, fórmula de Tourtellotte, fórmula de Schuller y detección de Banda Oligoclonal en L.C.R. no concentrado utilizando electroforesis de alta resolución en agarosa y tinción de plata y a los datos obtenidos de las pruebas paraclínicas antes mencionadas, en pacientes con sospecha de clínica de E.M. para valorar su utilidad en la definición de E.M.

Ha sido el objeto de nuestro trabajo, obtener unos valores de normalidad, conocer la sensibilidad y especificidad de los distintos parámetros cuantitativos y cualitativos de la secreción intratecal de IgG, para valorar su utilidad en la ayuda a la definición de E.M. en un grupo de pacientes con sospecha de E.M. a los que se les había practicado pruebas paraclínicas como parte del protocolo que se venía siguiendo. Así como valorar la utilidad de la Proteína básica de mielina en L.C.R. y por último realizar un estudio aproximado de costes y un esquema de aproximación al diagnóstico de E.M., basados en todos los datos anteriores.

Hemos estudiado 69 pacientes distribuidos en 5 grupos:

1.- 14 con radiculopatía lumbosacra y 3 con hiper-

tensión intracraneal benigna (grupo control).

2.- 8 pacientes con Esclerosis múltiple clínicamente definida.

3.- 22 pacientes con sospecha clínica de Esclerosis múltiple.

4.- 9 pacientes con patología neurológica mediada inflamatoria y/o inmunológicamente.

5.- 13 pacientes con patología neurológica no mediada inflamatoria y/o inmunológicamente.

Se determinó IgG y albúmina en L.C.R. y suero mediante laserinmunonefelometría.

Para la detección de Bandas Oligoclonales se realizó electroforesis de alta resolución, antes mencionada. Radioinmunoensayo con doble anticuerpo para la P.B.M. en L.C.R.

Los valores de normalidad se fijaron en la media \pm dos desviaciones estandard de los obtenidos en el grupo control.

La presencia de B.O. en L.C.R. es el parámetro más específico (100%) de todos los estudiados y altamente

sensible (87.5%), siendo la técnica utilizada para su detección relativamente sencilla, rápida y de coste aceptable.

Entre los parámetros cuantitativos, son más útiles por su especificidad, el índice de Tibbling/Link (82%) y la fórmula de Tourtellotte (74%), aunque más sensible son el cociente IgG/Alb_{LCR} y fórmula de Schuller (87.5%), pero menos específicos.

En presencia de daño de Barrera, la fórmula de Tourtellotte y Schuller detectan secreción intratecal en mayor número de pacientes, 13 de 18 y 14 de 18 respectivamente que el índice de Tibbling/Link y cociente IgG/Alb_{LCR} , 9 de 18 y 10 de 18 respectivamente.

La P.B.M. se manifiesta como parámetro inespecífico y caro, por lo que no creemos necesaria su utilización en el diagnóstico de E.M.

Utilizando parámetros de laboratorio con especificidad superior al 82%, 50% de los pacientes con sospecha de E.M., pasan según los criterios de Poser y cols. a E.M. definida por apoyo del laboratorio (E.M.D.A.L.) y un 13.6% más al aplicar otros parámetros con menor especificidad, lo que hace un total de 63.6%, 14 de 22 pacientes.

Las técnicas paraclínicas que no han sido objeto directo de nuestro trabajo, hubieran contribuido a la definición de E.M. en 3 de 22 pacientes (13.6%) y hubieran sido necesarias tan sólo en 1 paciente si se hubiera iniciado el estudio por los parámetros de laboratorio después de la clínica.

Hemos encontrado una correlación positiva con significación estadística entre el tiempo de evolución y la cuantía de secreción intratecal de IgG en L.C.R., en el grupo total de 23 pacientes con E.M. definida ($p < 0.05$) y en las formas evolutivas por brotes ($p < 0.001$) según la fórmula de Tourtellotte y Schuller y por el cociente IgG/Alb_{LCR} en las formas por brotes ($p < 0.05$). Sugiriendo mayor producción de IgG en respuesta a una más larga exposición a un posible estímulo antigénico de causa aún desconocida.

También hemos encontrado una correlación positiva con significación estadística entre el grado de incapacidad según la escala de Kurtzke y la cuantía de secreción intratecal de IgG según la fórmula de Schuller ($p < 0.05$) en las formas evolutivas por brotes y con el número de Bandas Oligoclonales en el grupo total y en las formas progresivas ($p < 0.05$), sin encontrar una explicación adecuada para ello. Sin embargo el grado de incapacidad está correlacionado con los niveles de P.B.M. en L.C.R. con significación estadística ($p < 0.05$)

en el grupo total y en las formas progresivas sugiriendo una mayor destrucción de mielina en los pacientes más incapacitados funcionalmente.

El estudio aproximado de coste muestra una clara diferencia entre las pruebas de laboratorio y las paraclínicas, que persiste al excluir la determinación de la P.B.M. y la T.A.C. por su escasa utilidad.

Por último, basándonos en todo lo anteriormente expuesto sugerimos un esquema de aproximación al diagnóstico de la E.M., que básicamente consiste en comenzar con el estudio clínico, continuar con las pruebas de laboratorio y finalizar, en caso necesario, con las pruebas paraclínicas.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- CHARCOT, J.M.: Histologie de la sclérose en plaques. Gaz Hôp. (Paris); 41: 554-556, 1868.
- 2.- McALPINE, D., LUMSDENCE, ACHESON, E.D.: A multiple sclerosis: a reappraisal. Edinburg: Churchill Livingstone, 1965.
- 3.- ADAMS, R.D., SIDMAN, R.L.: Introduction to neuropathology. New York: Mc Graw-Hill, 1968.
- 4.- PRINEAS, J.W., WRIGHT, R.G.: Macrophages, lymphocytes and plasma cells in the perivascular compartment in chronic multiple sclerosis. Lab. Invest. 38: 409-421, 1978.
- 5.- PRINEAS, J.W.: Pathology of the early lesion in multiple sclerosis. Hum. Pathol. 6: 531-554, 1975.

- 6.- PRINEAS, J.W., CONNELL, F.: The fine structure of chronically active multiple sclerosis plaques. *Neurology (Minneapolis)*; 28: 68-75, 1978.
- 7.- RAINE, C.S., SCHEINBERG, L., WALTZ, J.M.: Multiple sclerosis: oligodendrocyte survival and proliferation in an active established lesion. *Lab. Invest.* 45: 534-546, 1981.
- 8.- McFARLIN, D.E., McFARLAND; H.F.: Multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 307: 1183-1188, 1982.
- 9.- GONZALEZ-SCARANO, F., SPIELMAN, R.S., NATHANSON, N.: *Epidemiology: En Multiple sclerosis*. Eds. McDonald, W.I. y Silberberg, D.H. Butterworths. London, 37-55, 1986.
- 10.- KURTZKE, J.F.: Epidemiología contributions to multiple sclerosis: an overview. *Neurology*; 30: 61-79, 1980.
- 11.- KURTZKE, J.F.: The geographic distribution of multiple sclerosis: an update with special reference to Europe and the Mediterranean region. *Acta Neurol. Scand.*, 62: 65-80, 1980.
- 12.- ROSATI, G., AIELLO, I., PIRASTRU, M.I.: Sardinia, a light-risk area for multiple sclerosis: A preva-

lence and incidence study in the district of Alghera. *Ann. Neurol.* 21: 190-194, 1987.

- 13.- SOSA, M., BETANCOR, P., ROSAS, C.: La esclerosis múltiple en la provincia de Las Palmas. *Arch. de Neurobiol.* 46: 161-166, 1983.
- 14.- MIRO, J., REBOLLO, M., COMBARROS; O., POLO, J.M., LENO, C., BERCIANO, J.: Esclerosis múltiple en Cantabria. Estudio retrospectivo de 30 casos. *Rev. Clin. Esp.*, 175: 153-156, 1984.
- 15.- FERNANDEZ, O., IZQUIERDO, G., CAMPOS; V.M., PASTOR, M.: Epidemiología de la esclerosis múltiple en la provincia de Málaga (España). Un estudio de prevalencia. *Neurología*, 1: 3-5, 1986.
- 16.- EBERS, G.C., BULMAN; D.E., SADOVNICK, A.D., PATY, D., WARREN, S., HADER, W., MURRAY, T.: A population-based study of multiple sclerosis in twins. *N. Engl. J. Med.*, 315: 1638-1642, 1986.
- 17.- KURTZKE, J., HYLLESTED, J.: Multiple sclerosis in the Faroe Islands. I. Clinical and epidemiological features. *Ann. Neurol.* 5: 6-21, 1979.
- 18.- KURTZKE, J., GUDMUNDSSON, K., BERGMANN, S.: Multiple sclerosis in Iceland. I. Evidence of a postwar

epidemie. Neurology 32: 143-150, 1982.

- 19.- POSER, C.M.: Pathogenesis of multiple sclerosis. Acta Neuropathol. 71: 1-10, 1986.
- 20.- CARTERS, S., SCIARA; D., MERRIT, M.: The course of multiple sclerosis determined by autopsy proven cases. Res. Publ. Assoc. Nerv. Ment. Diss. 28: 471-511, 1950.
- 21.- MULLER, R.: Studies on disseminated sclerosis with special reference to symptomatology, course and prognosis. Acta Med. Scand, 133, 1-214, 1949.
- 22.- ALLISON, R.S.: Survival in disseminated sclerosis. A clinical study of a series of cases first seen twenty years ago. Brain 73: 103-120, 1950.
- 23.- KURTZKE, J.F.: On the evaluation of disability in multiple sclerosis. Neurology, 11: 686-696, 1950.
- 24.- LEIBOWITZ, U., ALTER, M., HALPERN, L.: Clinical studies on multiple sclerosis in Israel. III. Clinical and prognosis related to age at onset. Neurology 14: 926-932, 1964.
- 25.- McALPINE, D.: The benign form of multiple sclero-

- sis. Results of a long term study. Brit. Med. J., 2: 1029-1032, 1964.
- 26.- FOG, T., LINNEMANN, F.: Course of multiple sclerosis in 73 cases with computed designed curves. Act. Neurol. Scand. Suppl. 47: 1-95, 1970.
- 27.- RAISER, M., GERAUD, J., RASCOL, A., BENAZET, A., SEGRI, M.: L'evolution de la sclerose en plaques (étude de 203 observations suivies au dé là de 10 ans). Rev. Neurol., 124: 479-486, 1971.
- 28.- McAlpine, D., LUMSDEN, C., ACHESON, E.: Multiple sclerosis. A reappraisal. New York. Churchill Livingstone, 1972.
- 29.- CONFAVREUX, C., AIMARD; G., DEVIC, M.: Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computarizad data processing of 349 patients. Brain, 103: 281-300, 1980.
- 30.- PATZZOLD, U., POCKLINGTON, P.: Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 patients from 1976-1980. Acta Neurol. Scand. 65: 248-266, 1982.
- 31.- POSER, S., WICKSTROM, J., BAUER, H.: Clinical data and the identification of special forms of multi-

- ple sclerosis in 1271 cases studies with a standardized documentation system. J. Neurol. Sci. 40: 159-168, 1979.
- 32.- GEORGI, W.: Multiple sklerose, pathologische befunde multipler sklerose bei klinisch nicht diagnostizierten. Schweiz Med. Wochenshert. 91: 601-607, 1961.
- 33.- CASTAIGNE, P., ESCOVROLLE, R., HAUW, J., GRAY, F., LYON-CAEN, O.: Les scleroses en plaques asymptomatiques. Rev. Neurol. 131: 729-739, 1981.
- 34.- PHADKE, J., BEST, P.: Atypical and clinically silent multiple sclerosis: A report of 12 cases discovered unexpectedly at necropsy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 46: 412-420, 1983.
- 35.- THOMPSON, A., HUTCHINSON, M., BRAZIL, J., FEIGHERY, C., MARTIN, E.: A clinical and laboratory study of benign multiple sclerosis. Q.J. Med. 225: 69-80, 1986.
- 36.- POSER, C., PATY, D., SCHEIBERG, L., McDONALD, W., DAVIS, F., EBERS, G., JOHNSON, K., SIBLEY, W., SILBERBERG, D., TOURTELLOTTE, W.: New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. Ann. Neurol. 13: 227-231, 1983.

- 37.- SCHUMAKER, G., BEEBE, G., KIBLER, R., KURLAND, L., KURTZKE, J., McDOWELL, F., NAGLER, B., SIBLEY, W., TOURTELLOTE, W., WILLMON, T.: Problems of experimental trials in multiple sclerosis. Report by the panel on evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. Ann. N.Y. Acad. Sci. 122: 552-568, 1965.
- 38.- ROSE, A., KUZMA, J., KURTZKE, J., NAMERON, N., SIBLE, W., TOURTELLOTE, W.: Cooperative study in the evaluation of therapy in multiple sclerosis. Neurology 20 (Suppl. 2): 1-59, 1970.
- 39.- BROWN, J., BEEBE, G., KURTZKE, J., LOEWENSON, R., SILBERBERG, D., TOVERTELLOTE, W.: The design of clinical studies to asses therapeyutic efficacy in multiple sclerosis. Neurology, 29: 3-23, 1979.
- 40.- BABINSKI, J.: Etude anatomique et clinique sùr la sclerose en plaques. Masson (París), 1885.
- 41.- KURTZE, J.: Symptomatology of multiple sclerosis. In: Multiple sclerosis and of her demyelinating diseases. Handbook of clinical neurology n° 9. Vincken. North Holland (Amsterdam), 1970.
- 42.- MILLER, H., SIMPSON, C., YEATES, W.: Bladder dys-

function in multiple sclerosis. Brit. Med. J. 1: 1265-1269, 1965.

- 43.- ABB, L., SCHALTEBRAND, G.: Statistische untersuchungen zum problem der multiple sklerose II. Mitteilung des krankheitsbild der multiple sklerose. Dtsch. Z. Nervenheilk, 174: 199-218, 1956.
- 44.- EBERS, G.: Optics neuritis and multiple sclerosis. Arch. Neurol. 42: 702-704, 1985.
- 45.- KURTZKE, J.: Optic neuritis or multiple sclerosis. Arch. Neurol. 42: 704-710, 1985.
- 46.- POSER, C., PRESTHUS, J., HORDDAL, O.: Clinical characteristics of antopsy proven cases of multiple sclerosis. Neurology 16: 701-798, 1966.
- 47.- RABINS, P., BROOKS, B., O'DONELL, P., PEARLSON, G., MOBERG, P., JUBELT, B., COYLE, P., DALOS, N., FOLSTEIN, M.: Structural brain correlates of emotional disorders in multiple sclerosis. Brain 109: 585-597, 1986.
- 48.- JOFFE, R., LIPPERT, G., GRAY, T., SAWA, G., HORWATH, Z.: Mood disorder and multiple sclerosis. Arch. Neurol. 44: 376-378, 1987.

- 49.- HUBER, S., PAULSON, G., SHUTTLEWORTH, E., CHAKERES, D., CLAPP, L., PAKALNIS, A., WEISS, K., RAMMOHAN, K.: Magnetic Resonance imaging correlates of dementia in multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 44: 732-736, 1987.
- 50.- RAMON Y CAJAL, S., TELLO y MUÑOZ, J.: *Manual de Anatomía Patológica y nociones de bacteriología patológica.* Tipografía Artística (Madrid), pp. 706-07, 1930.
- 51.- POSER, C.: The peripheral nervous system in multiple sclerosis. A review and pathogenetic hypothesis. *J. Neurol. Sci.* 79: 83-90, 1987.
- 52.- ROSE; A., ELLISON, G., MYERS, L., TOURTELLOTTE, W.: Criteria for the clinical diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology*, 26: 20-22, 1976.
- 53.- McDONALD, W., HALLIDAY, A.: Diagnosis and classification of multiple sclerosis. *Brit. Med. Bull.* 33 (1): 4-8, 1977.
- 54.- BAUER, H.: *Concerning the diagnostic criteria for multiple sclerosis research.* New York. Springer Publishing Co. Inc. pp. 555-563, 1980.
- 55.- IZQUIERDO, G., HAUW, J., LYON-CAEN, D., MARTHEAU,

- R., ESCOUROLLE; R., BUGE, A., CASTAIGNE, P., LHERMITTE, F.: Value of multiple sclerosis diagnostic criteria. 70 autopsy-confirmed cases. Arch. Neurol. 42: 848-850, 1985.
- 56.- McDONALD, W., SILBERBERG, D.: The diagnosis of multiple sclerosis. En: Multiple sclerosis. Eds. McDonald W. y Silberberg, D. Butterworths. London. pp. 1-10, 1986.
- 57.- TOURTELLOTTE, W.: Cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. En: Handbook of clinical neurology. Vinken, P. y Bruin, G. (Eds) North-Hollans Publishing Company. Amsterdam, pp. 324-383, 1970.
- 58.- CONFAVREUX, C., CAUDIE, C., TOURAINÉ, F., VENTRE, G., DEVIC, A.: Plasma cells in cerebrospinal fluid and multiple sclerosis: diagnostic yield and clinicobiological correlations. Acta Neurol. Scand. 74:432-438, 1986.
- 59.- POLMAN, C., GROT, C., KOETSIER, J., SMINIA, T., VEERMAN, A.: Cerebrospinal fluid cells in multiple sclerosis and other neurological diseases: an immunocytochemical study. J. Neurol. 234: 19-22, 1987.
- 60.- HAUSER, S., REINHERZ, E., HOBAN, C., SCHLOSSMANN, S.: VEINER, H.: CSF cells in multiple sclerosis: monoclonal antibody analysis and relationship to

- peripheral blood T-cell subsets. *Neurology* 33: 575-579, 1983.
- 61.- HOMMES, O., BRINKMAN, C.: T-cell subsets in spinal fluid of multiple sclerosis patients. *J. Neuroimmunol.* 6: 123-130, 1984.
- 62.- ZAFFARONI, M., CAPUTO, D., GHEZZI, A., CAZZULLO, C.: T-cell subsets in multiple sclerosis: relationship between peripheral blood and CSF. *Acta Neurol. Scand.* 71: 242-248, 1985.
- 63.- CUTLER; R., DEVEL, R., BARLOW, C.: Albumin exchange between plasma and cerebrospinal fluid. *Arch. Neurol.* 17: 261-265, 1967.
- 64.- TIBBLING, G., LINK, H., OHMAN, S.: Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders. I. Establishment of reference values. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 37: 385-390, 1977.
- 65.- KABAT, E., FREEDMAN, D., MURRAY, J., KANAUB, V.: A study of the crystalline albumin, gammaglobulin and total protein in the cerebrospinal fluid of 100 cases of multiple sclerosis and in other diseases. *Am. J. Med. Sci.*, 219: 55-64, 1950.
- 66.- TOURTELLOTE, W., PARKER, J. Multiple sclerosis:

Brain IgG and albumin. *Nature*. 214: 583-686, 1967.

- 67.- SANDBERG-WOLLHEIM, M.: Immunoglobulins synthesis in vitro by cerebrospinal fluid cells in patients with multiple sclerosis. *Scand. J. Immunol.* 3: 717-730, 1974.
- 68.- WALSH, M., TOURTELLOTE, W., POTVIN, A., POTVIN, J.: The cerebrospinal fluid in multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and management. London, Chapman and Hall, pp. 275-358, 1983.
- 69.- LINK, H., TIBLING, G.: Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders. II. Relation of the concentration of the proteins in serum and cerebrospinal fluid. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 37: 391-396, 1977.
- 70.- THOMPSON, A., HUTCHINSON, M., MARTIN, E., MANSFIELD, M., WHELAN, A., FEIGHERY, C.: Suspected and clinically definitive multiple sclerosis: the relationship between CSF immunoglobulins and clinical course. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 48: 989-994, 1985.
- 71.- PERKIN, G., SETHI, K., MULLER, B.: IgG ratios and oligoclonal IgG in multiple sclerosis and other neurological disorders. *J. Neurol. Sci.* 60: 325-336, 1983.

- 72.- HERSHEY, L., TROTTER, J.: The use and abuse of the CSF IgG profile in the adult: A practical evaluation. *An. Neurol.* 8: 426-434, 1980.
- 73.- JOHNSON, K.: CSF and blood assays of diagnostic usefulness in multiple sclerosis. *Neurology* 30 (2): 106-109, 1980.
- 74.- DELPECH, B., LICHTBLAU, E.: Etude quantitative des immunoglobulines G et de l'albumine du liquide cephalo-rachidien. *Clin. Chim. Acta.* 37: 15-20, 1972.
- 75.- LINK, H., TIBBLING, G.: Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders. III. Evaluation of IgG synthesis within the central nervous system in multiple sclerosis. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 37: 395-401, 1977.
- 76.- TOURTELLOTTE, W.: On cerebrospinal fluid IgG quotients in multiple sclerosis and ofther diseases. A review and a new formula to estimate the amount of IgG synthesized per day by the central nervous system. *J. Neurol. Sci.* 10: 279-304, 1970.
- 77.- TOURTELLOTTE, W.: What is multiple sclerosis?. Laboratory criteria for diagnosis. En: Davison, A., Humphrey, J., Liversedge, A. (Eds): *Multiple sclero-*

sis research. New York. Elsevier. pp. 9-26, 1975.

- 78.- SCHULLER; E., BENABDALLAH, S., SAGAR, H., REBOUL, J., TOMPE, L.: IgG synthesis within the central nervous system. Comparison of three formulas. Arch. Neurol. 44: 600-604, 1987.
- 79.- LIVREA, P., TROJANO, M., SIMONE, I., ZIMATORE, G., LAMONTANARA; G., LEANTE; R.: Intrathecal IgG synthesis in multiple sclerosis. Comparison between focusing and quantitative estimation of CSF IgG. J. Neurol. 224: 159-169, 1981.
- 80.- TOURTELLOTTE, W., MA, B.: Multiple sclerosis: The blood-brain barrier and the measurement of the novo. C.N.S. IgG synthesis. Neurology (part. 2): 28 (9): 76-83, 1978.
- 81.- HISCHE, E., Van Der HELM, H.: Rate of synthesis of IgG within the blood-brain barrier and the IgG index compared in the diagnosis of multiple sclerosis. Clin. Chem. 33: 113-114, 1987.
- 82.- TOURTELLOTTE, W., STAUGATIS, S., WALSH, M., SHAPSHAK, P., BAUMEHEFNER, R., POTVIN, A, SYNDULKO, K.: The basis of intra-blood brain-barrier IgG synthesis. Ann. Neurol. 17: 21-27, 1985.

- 83.- LEFVERT, A., LINK: IgG production within the central nervous system: A critical review of proposed formulae. *Ann. Neurol.* 17: 13-20, 1985.
- 84.- WHITAKER, J.: Quantification of the synthesis of IgG within the central nervous system. *Ann. Neurol.* 17: 11-12, 1985.
- 85.- SCHULLER, E., SAGAR, H.: Local synthesis of CSF immunoglobulins: A neuroimmunological classification. *J. Neurol. Sci.* 51: 361-370, 1981.
- 86.- LATERRE, E.: Les proteines du liquide cerebro-rachidien a l'etat normal et pathologique. Edition Arsacia, Brussels, 1964.
- 87.- LINK, H.: IgG and low molecular weight proteins in human cerebrospinal fluid. Chemical and immunological characterization with special reference to multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 43. Supl. 28: 1-136, 1967.
- 88.- WALSH, M., TOURTELLOTTE, W.: Temporal invariance and clonal uniformity of brain and cerebrospinal IgG, IgA and IgM in multiple sclerosis. *J. Exp. Med.* 163: 41-53, 1986.
- 89.- NORRBY, E., LINK, H., OLSSON, J., PANELIUS, M.,

- SALMI, A., VANDUIK, B.: Comparison of antibodies against different viruses in CSF and serum samples from patients with multiple sclerosis. *Infect. Immun.* 10: 688-694, 1974.
- 90.- VANDVIK, B., NORRBY, E., NORDAL, H., DEGRE, M.: Oligoclonal measles virus-specific IgG antibodies isolated from CSF, brain extracts and sera from patients with SSPE and M.S. *Scand. J. Immunol.* 5: 979-992, 1976.
- 91.- MEHTA, P., THORMAR, H., WISNIEWSKI, H., Quantitation of measles specific IgG. Its presence in CSF and brain extracts of patients with multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 37: 607-609, 1980.
- 92.- TOURTELLOTTE, W., MA, B., BRANDERS, D., WALSH, M., POTVIN, A.: Quantification of the novo central nervous system IgG measles antibody synthesis in SSPE. *Ann. Neurol.* 9: 551-556, 1981.
- 93.- BOOIJ, J.: The CSF aspects in leuco-encephalitis. *Folia Psychiat. Neerl.* 61: 352-366, 1958.
- 94.- KOSTULAS, V.: Oligoclonal IgG bands in cerebrospinal fluid. Methodological and clinical aspects. *Acta Neurol. Scand.* 72 (Suppl. 103): 1-112, 1985.

- 95.- DELMOTTE, P.: Gel isoelectric focusing of cerebrospinal fluid proteins: a potential diagnostic tool. *Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.* 9: 334-336, 1971.
- 96.- OLSSON, J., NILSSON, K.: Gammaglobulins of CSF and serum in multiple sclerosis: Isoelectric focusing on polyacrylamide gel and agar gel electrophoresis. *Neurology* 29: 1383-1391, 1979.
- 97.- EBERS, G.: Oligoclonal banding in M.S. *Ann. N. Y. Sci.* 436: 206-212, 1985.
- 98.- KERENYI, L., GALLYAS, F.: A highly sensitive method for demonstrating proteins in electrophoretic, immunoelectrophoretic and immunodiffusion preparations. *Clin. Chim. Acta* 38: 465-467, 1972.
- 99.- MERRIL, C., GOLDMAN, D., SEPMAN, S., EBERT, M.: Ultrasensitive stain for proteins in polyacrylamide gels shows regional variation in CSF proteins. -- *Science* 211: 1437-1438, 1981.
- 100.- MATTSON, D., ROOS, R., ARNASON, B.: Immunoperoxidase staining of CSF IgG in isoelectric focusing gels: A sensitive new technique. *J. Neurosci. Meth.* 3: 67-75, 1980.
- 101.- MEHTA, P., MEHTA, S., PATRICK, B.: Silver staining

of unconcentrated cerebrospinal fluid in agarose gel (Panagel) electrophoresis. Clin. Chem. 30: 735-736, 1984.

102.- LUBAHN, D., SILVERMAN, L.: A rapid silver stain procedure for use with routine electrophoresis of CSF on agarose gels. Clin. Chem. 30: 1689-1691, 1984.

103.- SCHULLER, E., DOLOCHE, G., DELASNERIE, N., LORIDAN, M.: Oligoclonal aspect in the CSF of multiple sclerosis patients: A statistical and physiopathological study. Acta Neurol. Scand. 55: 207-216, 1977.

104.- EBERS, G., PATY, D.: CSF electrophoresis in one thousand patients. Can. J. Neurol. Sci. 7: 275-280, 1980.

105.- OLSSON, J., PETERSON, B.: A comparison between agar gel electrophoresis and CSF serum quotients of IgG and albumin in neurological diseases. Acta Neurol. Scand. 53: 308-322, 1976.

106.- SANDERS, E., REULEN, J., VAN DER VELDE, E., HOGENHUIS, L.: The diagnosis of multiple sclerosis contribution of non-clinical tests. J. Neurol. Sci. 72: 273-285, 1986.

- 107.- FARRELL, M., KAUFFMANN, J., GILBERT, J., NOSEWORTHY, H., ARMSTRONG, H., EBERS, G.: Oligoclonal bands in multiple sclerosis. Clinical-pathologic correlation. *Neurology* 35: 212-218, 1985.
- 108.- CONFAVREUX, C., CHAPUIS-CELLIER, C., ARNAUD, PH., ROBERT, O., AIMARD, G., DEVIC, M.: Oligoclonal "finger print" of CSF IgG in multiple sclerosis patients is not modified following intrathecal administration of natural beta-interferon. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry* 49: 1308-1312, 1986.
- 109.- LINK, H., NORRBY, E., OLSSON, J.: Immunoglobulins and measles antibodies in optic neuritis. *New. Engl. J. Med.* 289: 1103-1107, 1973.
- 110.- STENDHAL-BRODIN, L., LINK, H.: Optic neuritis: oligoclonal bands increase the risk of multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 67: 301-304, 1983.
- 111.- KOSTULAS, V., HENRIKSSON, A., LINK, H.: Monosymptomatic sensory symptoms and CSF immunoglobulin levels in relation to multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 43: 447-451, 1986.
- 112.- LATERRE, E., CALLEVAERT, A., HEREMANS, J., SFAELLO, Z.: Electrophoretic morphology of gammaglobulins in CSF of multiple sclerosis and other diseases of the nervous system. *Neurology*, 20: 982-990, 1970.

- 113.- LINK, H., MULLER, R.: Immunoglobulins in multiple sclerosis and infections of the nervous system. Arch. Neurol. 25: 326-344, 1971.
- 114.- CHU, A., SEVERS, J., MADDEN, D., IVANAINEM, M., LEON, M., WALLEN, W., BROOKS, B., LEE, Y., HOUFF, S.: Oligoclonal IgG bands in CSF in various neurological diseases. Ann. Neurol. 13: 434-439, 1983.
- 115.- ALEXANDER, E., MALINON, K., LEJEWSKI, J., JORDAN, M., PROVOST, T., ALEXANDER, G.: Primary Sjogren syndrome with central nervous system disease mimicking multiple sclerosis. Ann. Intern. Med. 104: 323-330, 1986.
- 116.- STENDHAL-BRODIN, L., LINK, H.: Relation between benign course of multiple sclerosis and low grade humoral immune response in CSF. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 43: 102-105, 1980.
- 117.- HERDON, R., JOHNSON, M.: A method for the electron microscopic study of CSF sediment. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 29: 320-329, 1970.
- 118.- COHEN, S., HERNDON; R., MCKHANN, G.: Radioimmunoassay of myelin basic protein in spinal fluid. An index of active demyelination. N. Engl. J. Med. 295: 1455-1457, 1976.

- 119.- NORTON, W.: Formation, structure and biochemistry of myelin. Basic neurochemistry. Eds.: Siegel, G., Albers, R., Katz, R., Boston Little Brown, pp. 79-99, 1976.
- 120.- EINSTEIN, E.: Basis protein of myelin and its role in experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. Handbook of Neurochemistry. Vol. 7. Ed. Lastha, A., New York, Plenum Press, pp. 107-129, 1972.
- 121.- WHITAKER, J., BASHIR, R., JEN CHOU, C., KIBLER, R.: Antigenic features of myelin basic protein-like material in CSF. J. Immunol. 124: 1148-1153, 1980.
- 122.- MUKHERJEE, A., VOGT, R., LINTHICUM, D.: Measurement of myelin basic protein by radioimmuno assay in closed head trauma, multiple sclerosis and other neurological diseases. Clin. Biochem. 18: 304-307, 1985.
- 123.- WARREN, K., CATZ, I.: The relationship between levels of CSF myelin basic protein and IgG measurements in patients with multiple sclerosis. Ann. Neurol. 17: 475-480, 1985.
- 124.- WHITAKER; J., LISAK, R., BASHIR, R.: Immunoreactive MBP in the CSF in neurological disorders. Ann.

Neurol. 7: 58-64, 1980.

- 125.- COHEN, S., BROOKS, B., HERDON, R., MCKHANN, G.:
A diagnostic index of active demyelination: myelin
basic protein in CSF. Ann. Neurol. 8: 25-31, 1980.
- 126.- THOMSON, A., BRAZIL, J., FEIGHERY, C., WHELAN,
A., KELLET, J., MARTIN, E.: CSF myelin basis pro-
tein in multiple sclerosis. Acta Neurol. Scand.
72: 577-583, 1985.
- 127.- MARTIN-MONDIERE, C., JACQUE, C., DELASALLE, A.,
CESARO, P., CARYDAKIS, C., DEGOS, J.: Cerebrospinal
myelin basic protein basic in multiple sclerosis.
Identification of two groups of patients with acu-
te exarcebation. Arch. Neurol. 44: 276-278, 1987.
- 128.- SEDGWICK, E.: Pathophysiology and evoked poten-
tials in multiple sclerosis. En: Hallpile, J., Adams,
C., Tourtellotte, W. (Eds.): Multiple sclerosis:
Pathology, diagnosis and management. London. Chepuran
and Hall. pp. 177-201, 1983.
- 129.- CHIAPPA; K.: Pattern shift visual, brainstem audi-
tory, and short-latency somatosensory evoked poten-
tials in multiple sclerosis. Neurology 30: 110-123,
1980.

- 130.- PURWES, S., LOW, M., GALLOWAY, J., REEVES, B.:
A comparison of visual brainstem auditory and somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *Can J. Neurol. Sci.* 8: 15-19, 1981.
- 131.- MASTAGLIA, F., BLACK, J., CALA, L., COLLINS, D.:
Electrophysiology and avoidance of invasive neuroradiology in multiple sclerosis. *Lancet* 1: 144-147, 1980.
- 132.- KEMPSTER, P., BALLA, J., JANSEK, R., DENNIS, P., BIEGLER, B.: Value of visual evoked response and oligoclonal bands in CSF in diagnosis of spinal multiple sclerosis. *Lancet* 1: 769-771, 1987.
- 133.- ROBINSON, K., RUDGE, P.: Auditory evoked response in multiple sclerosis. *Lancet* 1: 1164-1166, 1975.
- 134.- SANDERS, E., REULEN, J., HOGEN HUIS, L. VAN DER VELDE, E.: Brainstem involvement in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 71: 54-61, 1985.
- 135.- MASTAGLIA, F., BLACK, J., CALA, L., COLLINS, D.: Evoked potentials, saccadic velocities and computerised tomography in diagnosis of multiple sclerosis. *Brit. Med. J.* 1: 1315-1317, 1977.
- 136.- FARLOW, M., MARKAND, O., EDWARDS, M., STEVENS,

- J., KOLAR, O.: Multiple sclerosis: Magnetic resonance imaging, evoked responses and spinal fluid electrophoresis. *Neurology* 36: 828-831, 1986.
- 137.- GANES, R., BRAUTASET, N., NYBERG-HANSEN, R., VANDVIK, B.: Multimodal evoked responses and cerebrospinal fluid oligoclonal immunoglobulins in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 73: 472-476, 1986.
- 138.- GIESER, B., KURTZBERG, D., VAUGHAN, H., AREZZO, J., AISEN, M., SMITH, C., LA ROCCA, N., SCHEINBERG, L.: Trimodal evoked potentials compared with magnetic resonance imaging in the diagnosis of multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 5: 32-39, 1979.
- 139.- HERSEY, L., GADO, M., TROTTER, J.: CT in the diagnosis evaluation of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 5: 32-39, 1979.
- 140.- CALA, L., MASTAGLIA, F., BLACK, J.: CT of brain and optic nerve in multiple sclerosis: observations in 100 patients including serial studies in 16. *J. Neurol. Sci.* 36: 411-426, 1978.
- 141.- REISNER, T., MAIDA, E.: CT in multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 37: 475-477, 1980.

- 142.- JACOBS, L., KINKEL, W., POLACHINI, I., KINKEL, R.: Correlations of nuclear magnetic resonance imaging, CT, and clinical profiles in multiple sclerosis. *Neurology* 36: 27-34, 1986.
- 143.- MORARIU, M., WILKINS, D., PATEL, S.: Multiple sclerosis and serial computerized tomography: Delayed contrast enhancement of acute and early lesions. *Arch. Neurol.* 37: 189-190, 1980.
- 144.- AITA, J., BENNETT, D., ANDERSON, R., ZITER, F.: Cranial CT appearance of acute multiple sclerosis. *Neurology* 28: 251-255, 1978.
- 145.- VINUELA, F., FOX, A., DEBRUN, G., FEASBY, T., EBERS, G.: New perspective in CT of multiple sclerosis *A.J.R.* 139: 123-127, 1982.
- 146.- ORMEROD, I., DU BOULAY, G., McDONALD, W.: Imaging of multiple sclerosis. En: *Multiple sclerosis*. Eds. McDonald, W., Silberberg, D., Butterwoths, London. pp 12-36, 1986.
- 147.- YOUNG, I., HALL, A., PALLIS, C., LEGG, N., BYDDER, G., STEINER, R., NMRI of the brain in multiple sclerosis. *Lancet* 2: 1063-1066, 1981.
- 148.- STEWART, J., HOUSER, O., BAKER, H., O'BRIEN, P.,

- RODRIGUEZ, M.: Magnetic resonance imaging and clinical relationships in multiple sclerosis. *Mayo Clin. Psoc.* 62: 174-184, 1987.
- 149.- RUMBACH, L., WARTER, J., MARESCAUX, C., GOUNOT, D., CHAMBRON, J., COLLARD, M.: Multiple sclerosis diagnosis: Magnetic resonance imaging compared with other paraclinical examinations. *Eur. Neurol.* 27: 92-96, 1987.
- 150.- PAPADOPOULOS, N., McFARLIN, D., PATRONAS; N., McFARLAND, H., COSTELLO, R.: A comparison between chemical analysis and MRI with the clinical diagnosis of multiple sclerosis. *Am. J. Clin. Pathol.* 88: 365-368, 1987.
- 151.- KIRSHNER, H., TSAI, S., RUNGE, V., PRICE, A.: MRI and other techniques in the diagnosis of multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 42: 859-863, 1985.
- 152.- PATY, D., ASBURY, A., HERNDON; R., McFARLAND, H., - McDONALD, W., McILROY, W., PRINEAS, J., SCHEINBERG, WOLINSKY, J.: Use of magnetic resonance imaging in the diagnosis of multiple sclerosis: Policy statement. *Neurology* 36: 1575, 1986.
- 153.- STEVENS, J., FARLOW, M., EDWARDS, M., YU, P.: MRI: Clinical correlation in 64 patients with mul-

multiple sclerosis. Arch. Neurol. 43: 1145-1148, 1986.

- 154.- SHIBASAKI, H., McDONALD, W., KUROIWA, Y.: Racial modification of clinical picture of multiple sclerosis: comparison between British and Japanese patients. J. Neurol. Sci. 49: 253-271, 1981.
- 155.- COHEN, M., LESSELL, S., WOLE, P.: A prospective study of the risk of developing multiple sclerosis in uncomplicated optic neuritis. Neurology 29: 208-213, 1979.
- 156.- NILSSON, O., LARSSON, E., HOLTAS, S.: Myelopathy patients studied with magnetic resonance for multiple sclerosis plaques. Acta Neurol. Scand. 76: 272-277, 1987.
- 157.- MILLER, D., ORMEROD, I., GIBSON, A., DU BOULAY, E., RUDGE, P., McDONALD, W.: MR brain scanning in patients with vasculitis: differentiation from multiple sclerosis. Neuroradiology 29: 226-231, 1987.
- 158.- ROMAN, G.: Senile dementia of the Binswanger type. A vascular form of dementia in the elderly. JAMA 258: 1782-1788, 1987.
- 159.- HUNTER, S., BALLINGER, W., RUBIN, J.: Multiple

sclerosis mimicking primary brain tumor. Arch. Pathol. Lab. Med. 111: 464-468, 1987.

- 160.- ALBERI, G., AVALOS; S., WEINRICH, M.: Left ventricular tumor masquerading as multiple sclerosis. Arch. Neurol. 44: 779-780, 1987.
- 161.- HERNDON; R., BROOKS, B.: Mis diagnosis of multiple sclerosis. Semin. Neurol. 5: 94-98, 1985.
- 162.- RUDICK, R., SCHIFFER, R., SCHWETZ, K., HERNDON, R.: Multiple sclerosis. The problem of incorrect diagnosis. Arch. Neurol. 43: 578-583, 1986.
- 163.- KURTZKE, J.: A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis. Neurology 5: 580-583, 1955.
- 164.- KURTZKE, J.: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (Eds.): Neurology 33: 1444-1452, 1983.
- 165.- OSENBRUCK, M., RAO, M., QUEDNAU, H.: Pattern of albumin, immunoglobulins and glucose in CSF and serum of patients with disorders of central nervous system. Eur. Neurol. 24: 16-22, 1985.
- 166.- CAROSCIO, J., KOCHWA, S., SACKS, H., COHEN, J.,

YAHR, M.: Quantitative CSF IgG measurement in multiple sclerosis and other neurologic diseases. Arch. Neurol. 40: 409-413, 1983.

167.- MOULIN, D., PATY, D., EBERS, G.: The predictive value of cerebrospinal fluid electrophoresis in "possible" multiple sclerosis. Brain 106: 809-816, 1983.

168.- PATY, D., OGER, J., KASTRUKOFF, L., HASHIMOTO, S., HOOGE, J., EISEN, A., EISEN, K., PURVES, S., LOW, M., BRANDEJS, V., ROBERTSON, W., LI, D.: MRI in the diagnosis of MS: A prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potential, oligoclonal banding and CT. Neurology 38: 180-185, 1988.

169.- HUTCHINSON, M., MARTIN, E., MAGUIRE, P., GLYNN, D., MANSFIELD, M., FEIGHERY, C.: Visual evoked responses and immunoglobulin abnormalities in the diagnosis of multiple sclerosis. Acta Neurol. Scand. 68: 90-95, 1983.

APENDÍCE.

GRUPO 1

Sex	Ed	IgL mg%	IgS g%	AlbL mg%	AlbS g%	Tourt mg/d	Schu mg/l	Tib	Coc	BO	PBM ng/ml	AlbL/S x1000	
RAL	H	34	2,00	1,63	13,20	4,25	-7,73	0,00	0,39	0,15	0	0,50	3
AMN	H	42	2,90	0,99	27,20	3,73	-5,18	0,00	0,40	0,10	0	0,83	7
ARM	H	41	3,60	1,38	29,50	4,18	-8,73	0,00	0,36	0,12	0	0,69	7
AGM	H	54	1,20	1,14	9,90	3,97	-4,90	0,00	0,42	0,12	0	0,68	2
RMG	H	48	3,40	1,32	27,70	4,61	-5,59	0,00	0,42	0,12	0	0,67	6
MVF	H	49	1,30	1,14	9,90	4,03	-4,31	0,00	0,46	0,13	0	0,63	2
CSP	H	40	1,90	1,94	15,00	3,95	-14,49	0,00	0,25	0,12	0	0,92	3
FGC	V	27	3,60	1,71	18,10	4,80	-3,04	22,00	0,45	0,19	0	1,00	3
PVM	V	52	2,20	1,17	16,00	4,13	-3,66	0,00	0,48	0,13	0	1,25	3
NBS	V	38	2,80	1,68	15,80	4,49	-5,77	0,00	0,47	0,17	0	1,14	3
JBG	V	44	1,60	0,98	17,00	4,55	-3,99	0,00	0,43	0,09	0	0,51	3
RGM	V	47	2,10	1,28	18,90	4,08	-7,62	0,00	0,35	0,11	0	0,90	4
RCL	H	49	1,60	1,34	10,80	4,45	-4,62	0,00	0,49	0,14	0	0,74	2
MTC	V	49	1,70	1,10	12,60	4,40	-2,89	0,00	0,53	0,15	0	0,73	2
ABA	H	29	1,30	1,04	19,10	4,77	-6,82	0,00	0,31	0,06	0	0,62	4
MLR	H	29	0,90	0,64	15,00	3,43	-5,56	0,00	0,27	0,06	0	0,89	4
PHC	H	33	2,00	1,08	14,50	2,97	-3,01	0,00	0,50	0,13	0	0,74	3

GRUPO 2

	Sex	Ed	Te	Inc	IgL	IgS	AlbL	AlbS	Tourt	Schu	Tib	Coc	BO	PBM	AlbL/S
MMC	H	38	2	6,00	4,90	1,62	13,70	3,62	4,51	46,81	0,79	0,35	2	5,52	3
JSR	V	22	0	0,50	3,60	1,21	27,40	4,51	-2,88	0,00	0,48	0,13	0	1,62	6
MVV	V	29	4	9,00	18,60	1,55	53,50	4,03	42,24	79,79	0,90	0,34	5	4,17	13
MMR	H	28	17	4,50	10,20	1,70	18,40	4,15	27,65	87,87	1,35	0,55	2	1,24	4
ACC	V	35	1	1,00	8,00	1,32	12,70	4,52	26,47	74,86	2,15	0,62	3	1,14	2
ASL	V	40	25	4,00	27,50	1,67	53,30	4,30	85,97	163,45	1,32	0,51	3	1,60	12
NGS	H	49	4	3,50	10,30	1,98	15,80	4,00	26,36	100,06	1,31	0,65	3	0,90	3
MSL	V	46	7	6,00	4,00	1,62	20,70	4,70	-2,14	18,91	0,56	0,19	2	3,30	4

GRUPO 3

	Sex	Ed	Te	Inc	IgL	IgS	AlbL	AlbS	Tourt	Schu	Tib	Coc	BO	PBM	AlbL/S
AGM	V	33	8	4,50	12,40	0,73	20,40	4,72	52,14	98,38	3,93	0,60	0	1,26	4
JLC	V	18	0	0,00	1,30	0,93	12,10	4,30	-3,03	0,00	0,49	0,10	0	2,03	2
MRC	V	28	0	0,00	1,70	0,85	16,10	4,57	-1,51	0,00	0,56	0,10	0	0,64	3
RMA	H	32	1	0,50	3,10	1,11	23,90	4,26	-2,55	1,18	0,49	0,13	2	1,74	5
ICR	H	49	0	0,50	2,40	1,71	10,80	4,49	-4,02	0,00	0,58	0,22	0	3,60	2
ARS	H	35	2	1,50	3,10	1,49	15,30	4,16	-2,54	22,60	0,57	0,20	2	1,21	3
MFM	H	22	1	1,00	3,60	1,22	20,90	4,08	-0,56	12,30	0,57	0,17	2	1,43	5
FNG	H	32	0	0,00	2,70	0,93	24,60	4,12	-2,54	0,00	0,48	0,11	0	0,93	5
VFR	V	27	0	0,50	3,50	1,33	24,40	4,73	-2,83	4,11	0,51	0,14	0	0,50	5
JPG	V	41	8	3,00	1,10	0,85	10,90	4,59	-2,41	0,00	0,54	0,10	0	0,74	2
JVA	H	49	3	4,00	5,00	1,25	32,00	3,57	-4,34	3,33	0,44	0,16	2	2,15	9
RGA	H	48	21	4,50	2,40	0,92	10,60	3,47	2,09	0,00	0,85	0,22	0	1,19	3
JOM	H	27	0	0,00	1,20	0,81	11,60	4,13	-2,29	0,00	0,52	0,10	0	0,97	3
CMC	H	32	3	3,00	4,90	1,91	24,40	4,20	-3,97	17,73	0,52	0,26	2	0,75	5
MLP	V	39	7	4,50	1,60	1,05	13,70	3,98	-4,18	0,00	0,44	0,12	0	1,50	3
FCV	V	54	2	3,50	5,40	0,86	40,10	3,72	3,45	0,92	0,58	0,13	2	2,50	10
MMG	V	54	6	3,50	5,30	1,43	31,10	3,88	-4,15	6,08	0,46	0,17	0	0,90	8
EGM	V	44	0	0,00	1,50	1,16	15,20	4,28	-6,46	0,00	0,35	0,10	0	2,40	3
LVP	V	37	3	2,00	2,50	1,24	25,40	3,90	-10,07	0,00	0,30	0,10	2	1,90	6
JMI	V	50	0	0,00	4,50	1,38	33,20	3,95	-8,23	0,00	0,38	0,13	0	1,20	8
MBD	V	41	22	2,50	4,00	0,97	21,00	3,58	3,65	14,87	0,70	0,19	0	2,00	5
MRC	H	29	6	6,50	5,10	1,37	15,10	4,41	9,65	41,32	1,08	0,33	2	1,60	3

GRUPO 4

	Sex	Ed	IgL	IGS	AlbL	AlbS	Tourt	Schu	Tib	Coc	BO	PBM	AlbL/S
ERS	H	60	6,80	1,51	35,00	4,44	2,06	10,32	0,57	0,19	0	1,23	8
BVR	H	30	14,60	1,32	70,30	3,84	13,75	14,14	0,60	0,21	0	0,91	18
AMZ	V	50	12,70	0,90	64,50	3,47	23,75	36,25	0,75	0,20	0	0,91	18
DPG	V	13	4,30	0,82	23,40	3,54	6,40	13,82	0,79	0,18	0	0,85	7
MRE	V	41	18,50	1,05	92,50	3,35	25,37	35,13	0,63	0,20	0	3,56	27
RNH	H	42	5,50	1,81	24,30	4,07	-3,34	24,10	0,50	0,23	0	2,29	6
JRR	V	63	14,10	1,98	40,90	2,84	0,87	55,23	0,49	0,34	0	6,62	14
AGM	V	45	13,00	1,67	48,40	3,82	12,48	32,09	0,61	0,27	0	3,56	12

GRUPO 5

	Sex	Ed	IgL	IgS	AlbL	AlbS	Tourt	Schu	Tib	Coc	BO	PBM	AlbL/S
FGA	V	56	3,10	1,28	20,00	3,64	-4,99	9,53	0,44	0,15	0	1,53	5
LGM	V	66	3,30	1,24	18,20	3,40	-2,98	14,99	0,49	0,18	0	0,86	5
FHF	V	67	8,50	0,96	69,90	4,00	2,39	0,00	0,50	0,12	0	1,26	17
AMG	V	53	0,50	1,22	25,70	3,75	-2,60	0,00	0,05	0,02	0	1,29	7
CNC	H	68	1,70	1,20	9,90	3,15	-4,65	0,00	0,45	0,17	0	1,68	3
DCB	H	67	3,60	2,09	12,80	3,43	-7,55	45,05	0,46	0,28	0	2,59	4
JJG	V	66	1,50	1,21	9,90	3,56	-4,81	0,00	0,43	0,15	0	1,67	3
RCV	H	20	2,00	1,12	15,80	4,54	-3,08	0,00	0,51	0,13	0	1,16	3
MMC	V	50	13,50	1,97	25,70	2,96	22,44	99,42	0,78	0,52	0	2,67	8
AGM	V	77	2,30	0,94	11,90	2,68	-1,42	0,00	0,55	0,19	0	1,01	4
INC	H	30	16,00	0,80	39,70	3,23	55,55	109,00	1,62	0,40	0	10,26	12
CPM	H	67	6,20	1,27	47,20	3,22	-14,36	0,00	0,33	0,13	0	2,70	14
APL	V	39	1,10	0,61	16,70	3,54	-3,25	0,00	0,38	0,07	0	1,20	5

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes
en el día de la fecha, para juzgar la Tesis doctoral de
D. ANTONIO GALAN GALAN

titulada Utilidad de la Tesis actual del
lépido cephalopodio en el diagnóstico de
síndromes múltiples

acordó otorgarle la calificación de APTO CON LAUDE por
merecimiento de todos sus miembros

Sevilla, 10 de Marzo 19 85

El Vocal,

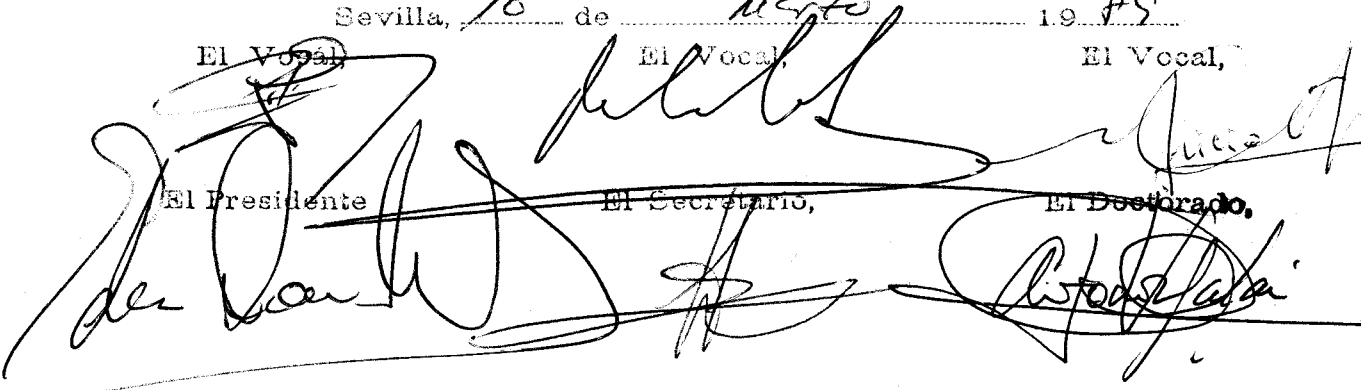
El Vocal,

El Vocal,

El Presidente

El Secretario,

El Doctorado,

The image shows several large, handwritten signatures in black ink, written over the printed labels for the tribunal members. The signatures are highly stylized and cursive. The labels for 'El Vocal', 'El Presidente', 'El Secretario', and 'El Doctorado' are visible, but the signature for 'El Secretario' is crossed out with a horizontal line.