

Revisión de las novedades presentadas en el XXVII Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) (I)

Óscar Fernández, José C. Álvarez-Cermeño, Rafael Arroyo-González, Lluís Brieva, M. Carmen Calles-Hernández, Bonaventura Casanova-Estruch, Manuel Comabella, Virginia de las Heras, Juan A. García-Merino, Miguel A. Hernández-Pérez, Guillermo Izquierdo, José E. Meca-Lallana, Delicias Muñoz-García, Javier Olascoaga, Celia Oreja-Guevara, José M. Prieto, Lluís Ramió-Torrentà, Alfredo Rodríguez-Antigüedad, Lucía Romero-Pinel, Fernando Sánchez, Nieves Téllez, Mar Tintoré, Xavier Montalban; Grupo Post-ECTRIMS

Resumen. Los datos más relevantes presentados en el V Congreso Trienal de los Comités Europeos y Americanos para el Tratamiento y la Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS/ACTRIMS), celebrado en Ámsterdam del 19 al 22 de octubre de 2011, han sido resumidos en la cuarta edición de la reunión Post-ECTRIMS celebrada en Madrid en noviembre de 2011. Las nuevas aportaciones en epidemiología revelan una posible relación entre la dieta y los cambios en la microbiota intestinal, que podría favorecer la aparición de la esclerosis múltiple, así como el efecto de la comorbilidad sobre el pronóstico de la enfermedad, y la importancia de su reconocimiento y manejo. La revisión de los datos actuales sobre insuficiencia venosa cerebroespinal crónica y esclerosis múltiple concluye que no existe evidencia de una relación causal en la patogenia de la enfermedad. Los nuevos criterios diagnósticos facilitan los criterios de diseminación en tiempo, y las perspectivas de la resonancia magnética de alto campo pasan por detectar mejor las lesiones corticales y medulares. La tomografía de coherencia óptica se constituye como una herramienta poderosa en ensayos de neuroprotección. El papel de los linfocitos B en la patogenia de la esclerosis múltiple se ha descrito asociado a un proceso de maduración de dichas células en estructuras tipo folículos ectópicos, presentes en las meninges de las formas secundarias progresivas. Por otro lado, se ha planteado la contribución de una inflamación sistémica al proceso de la neurodegeneración, y respecto a la afectación de la sustancia gris, recientes hallazgos han concluido que ocurre de forma temprana en el curso de la enfermedad y se correlaciona con la discapacidad futura.

Palabras clave. Diagnóstico. ECTRIMS. Epidemiología. Esclerosis múltiple.

Introducción

El Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) constituye la reunión internacional más importante sobre esta patología. En su última edición, celebrada en octubre de 2011, ha reunido a 7.991 especialistas en esclerosis múltiple (EM) procedentes de 95 países.

Por cuarto año consecutivo, se ha celebrado en Madrid la reunión de expertos Post-ECTRIMS, una reunión que cuenta con el aval científico de la Sociedad Española de Neurología, y en la que se dan cita reconocidos líderes nacionales de opinión para presentar los datos más relevantes abordados en el ECTRIMS 2011.

Nuevos avances en la epidemiología de la esclerosis múltiple

Entre los aspectos más destacados, y que desde un punto de vista epidemiológico han suscitado un gran interés, está la relación entre la dieta y los cambios en la microbiota intestinal, que podría favorecer la aparición de enfermedades como la EM. Hallazgos recientes en el modelo de encefalitis autoinmune experimental por el grupo de Ochoa-Reparaz [1] sugieren que la alteración de ciertas poblaciones de bacterias presentes en el intestino puede provocar una respuesta proinflamatoria o proteger contra la inflamación, respuestas que, además, se modifican con antibióticos. En esta línea, Riccio [2] propone un modelo en el que los cambios

Hospital Regional Universitario Carlos Haya; Málaga (O. Fernández). Hospital Universitario Ramón y Cajal; Madrid (J.C. Álvarez-Cermeño). Hospital Clínico San Carlos; Madrid (R. Arroyo-González, V. de las Heras). Hospital Arnau de Vilanova; Lleida (Ll. Brieva). Hospital Universitario Son Espases; Palma de Mallorca (M.C. Calles-Hernández). Hospital La Fe; Valencia (B. Casanova-Estruch). Hospital Universitari Vall d'Hebron; Barcelona (M. Comabella, M. Tintoré, X. Montalban). Hospital Universitario Puerta de Hierro; Madrid (J.A. García-Merino). Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria; Santa Cruz de Tenerife (M.A. Hernández-Pérez). Hospital Universitario Virgen Macarena; Sevilla (G. Izquierdo). Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca; Murcia (J.E. Meca-Lallana). Hospital Xeral-Cies; Vigo, Pontevedra (D. Muñoz-García). Hospital Universitario Donostia; San Sebastián (J. Olascoaga). Hospital Universitario La Paz; Madrid (C. Oreja-Guevara). Complejo Hospitalario Universitario; Santiago de Compostela, A Coruña (J.M. Prieto). Hospital Universitari Josep Trueta; Institut d'Investigació Biomèdica de Girona; Girona (Ll. Ramió-Torrentà). Hospital de Basurto; Bilbao (A. Rodríguez-Antigüedad). Hospital Universitari de Bellvitge; L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona (L. Romero-Pinel). Hospital Universitario Reina Sofía; Córdoba (F. Sánchez). Hospital Clínico Universitario; Valladolid (N. Téllez).

Correspondencia:

Dr. Óscar Fernández Fernández. Director del Instituto de Neurociencias Clínicas. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Avda. Carlos Haya, s/n. E-29010 Málaga.

Fax:

+34 951 291 157.

E-mail:
oscar.fernandez.sspa@
juntadeandalucia.es

Declaración de intereses:
El grupo de trabajo Post-ECTRIMS cuenta con una ayuda no condicionada a la educación médica continuada de TEVA Neuroscience España.

Nota:
O. Fernández y X. Montalban han contribuido por igual como autores principales en la redacción del manuscrito. Todos los autores del grupo Post-ECTRIMS han contribuido por igual en la elaboración del manuscrito.

Aceptado tras revisión externa:
27.04.12.

Cómo citar este artículo:
Fernández O, Álvarez-Cermeño JC, Arroyo-González R, Brieva LL, Calles-Hernández MC, Casanova-Estruch B, et al. Revisión de las novedades presentadas en el XXVII Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) (I). Rev Neurol 2012; 54: 677-91.

© 2012 Revista de Neurología

English version available
at www.neurologia.com

metabólicos derivados de una microbiota alterada por la dieta conducirían a una ruptura de la correcta comunicación entre la microbiota y el intestino, a una endotoxemia moderada, y a una inflamación autoinmune sistémica.

Otro aspecto relevante es el efecto de la comorbilidad sobre el pronóstico de la enfermedad. Trabajos epidemiológicos recientes con series pequeñas y de corta duración están describiendo un aumento en la frecuencia de enfermedades autoinmunes y alergias, así como de algunos trastornos del sueño asociados a la EM. A partir del registro NARCOMS (*North American Research Committee on Multiple Sclerosis Registry*) con un total de 8.983 pacientes, el grupo de Marrie [3] ha encontrado que las patologías concomitantes son frecuentes desde el comienzo de la enfermedad y que aumentan a lo largo del tiempo, retrasando, a veces, el diagnóstico. Todas ellas se asociaron con un mayor grado de discapacidad, siendo las comorbilidades vascular y visual las que producían una mayor afectación física, de modo que los pacientes con comorbilidad vascular alcanzaban una puntuación de 6 en la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) seis años antes que aquellos sin patología vascular asociada. En cuanto a la calidad de vida, se observa una gran afectación que aumenta proporcionalmente con el número de patologías asociadas, siendo las más relevantes por su frecuencia e impacto la artritis reumatoide, la fibromialgia, la migraña, la depresión y la ansiedad.

Los factores de riesgo medioambientales con más evidencia científica acerca de su papel en el inicio (causales) o bien en la evolución de la enfermedad (modificadores), y que pueden actuar de forma independiente, asociada o como cofactores en la EM, son el virus de Epstein-Barr (VEB), la vitamina D y el hábito tabáquico. Munger, del equipo del Asquerio de Harvard [4], presentó el análisis que ha realizado aplicando los criterios de causalidad de Bradford Hill a estos tres factores, no sólo para determinar el grado de causalidad si la hubiese, sino para identificar una posible relación entre el agente causal y la heterogeneidad de la enfermedad (Tabla I).

Respecto al VEB, el trabajo de Levin et al [5] muestra la temporalidad, al manifestar que el 100% de los pacientes con EM VEB(-) seropositivizaron antes del inicio de la enfermedad. La fuerza de asociación se manifiesta por el riesgo de EM extremadamente bajo en pacientes VEB(-), que aumenta antes de iniciarse la enfermedad, sobre todo si padecen mononucleosis infecciosa [6]. El gradiente biológico se refleja por un aumento del riesgo de la enfermedad proporcional al título de anticuerpos,

resultados que han sido replicados en muchos otros estudios en pacientes de ambos sexos y varios orígenes [7]. Existe una gran verosimilitud en esta hipótesis, puesto que el VEB afecta la función inmune, ya que permanece latente en los linfocitos B de memoria, y puede actuar de manera epigenética o directamente sobre el ADN y la transcripción de los genes implicados [7].

En cuanto a la vitamina D, existe evidencia de que los niveles de 25(OH)D en individuos sanos predicen el riesgo de EM, con un efecto del mes de nacimiento reflejado por una reducción del 19% en los nacidos en noviembre frente a los nacidos en mayo [8,9], que se confirma en estudios realizados en Canadá, Reino Unido, Suecia y Dinamarca [10], y de ámbito nacional en Vigo. La fuerza de asociación es importante, con unos niveles séricos de 25(OH)D reducidos un 50-60% frente a individuos sanos [11]; la ingesta de vitamina D > 400 UI/día reduce un 40% el riesgo frente a la no ingesta ($p = 0,006$); la exposición solar reduce el riesgo en un 40-60%, hallazgo contrastado, para otorgar una mayor validez al estudio, con el nivel de daño actínico dérmico, que parece ser un marcador bastante claro de la exposición solar [12]. Es verosímil que la vitamina D pueda estar implicada en los procesos de EM por su papel inmunomodulador, con receptores en los linfocitos T y B activados, células dendríticas y macrófagos, y por su efecto en la disminución de las citocinas Th1 y el aumento de las células Th2 reguladoras. Además, hay evidencia de que un déficit de vitamina D acelera el comienzo de la encefalitis autoinmune experimental y aumenta la progresión [13], y que los suplementos de vitamina D previenen la encefalitis autoinmune experimental, aunque esto sólo ocurre en hembras [14].

Cabe considerar aquí el estudio EPIC, diseñado para analizar la relación entre los niveles de vitamina D y actividad en resonancia magnética (RM), y cuyos resultados fueron presentados por Mowry et al [15]. Se trata de un estudio prospectivo y longitudinal a cinco años comparando la actividad clínica, la actividad en RM de 3 T, y los niveles séricos de 25(OH)D. Los datos mostraron que cada aumento de 10 ng/mL en los niveles de 25(OH)D se asociaba con una reducción del 15% en nuevas lesiones en T₂ ($p = 0,005$), del 32% en nuevas lesiones Gd⁺ ($p = 0,001$) y del 34% en la tasa de brotes ($p = 0,13$).

Entre hábito tabáquico y EM existe un aumento del riesgo en fumadores activos superior a los pasivos, y mayor aún en los últimos frente a los no fumadores [16,17], si bien la fuerza de asociación es moderada, con un riesgo inferior a dos veces [18]. Hay un efecto dosis-respuesta en función del nú-

mero de cigarrillos. Los resultados son consistentes, porque se han replicado en varios estudios poblacionales [19]. Resultan verosímiles, porque los radicales libres del humo del tabaco podrían aumentar la toxicidad a través del óxido nítrico, porque la nicotina aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y por los efectos tóxicos directos sobre la inmunidad [20,21].

Una interacción negativa entre mononucleosis infecciosa y tabaco en el riesgo de EM, se ha puesto de manifiesto en el trabajo de Riise et al [22], un estudio de casos y controles con pacientes de Italia, Noruega, Serbia, Suecia y Canadá. El análisis de un total de 2.125 pacientes con EM y 4.455 sujetos controles mostró que tanto el tabaco como la mononucleosis infecciosa, de forma individual, resultaron ser importantes factores de riesgo en todos los países participantes, con una *odds ratio*, ajustada por edad y sexo, de 2 para la mononucleosis infecciosa y de 1,8 para el tabaquismo. Usando un modelo multiplicativo de interacción, se observó que el efecto de la mononucleosis infecciosa fue significativamente superior en pacientes no fumadores (2,4; intervalo de confianza al 95%, IC 95% = 1,8-3,2) frente a los fumadores (1,6; IC 95% = 1,3-2,1; $p = 0,04$), una interacción negativa que se manifestó en todos los países, y en hombre y mujeres por separado.

En otra línea, las nuevas aportaciones en cuanto al aumento posparto de la tasa de recaídas vinieron de la mano de Portaccio et al [23], y los resultados derivados de un estudio diseñado para demostrar el valor protector de la lactancia materna exclusiva en los brotes posparto [24]. De un total de 349 pacientes embarazadas seguidas a lo largo de, como mínimo, un año, un 42% sufrió, al menos, un brote en el año posparto, y los únicos factores asociados al riesgo de brotes posparto fueron la puntuación EDSS inicial ($p = 0,001$), el número de brotes preembarazo ($p < 0,0001$) y el número de brotes durante el embarazo ($p = 0,001$). Además, el 12% progresó un punto en la escala EDSS durante el primer año, y el 27,5% a los cinco años. Por tanto, se demuestra que, en pacientes con una elevada tasa de brotes y discapacidad antes y durante el embarazo, el tratamiento inmunomodulador, y no la lactancia materna, disminuyen los brotes y progresión de la discapacidad posparto, de modo que sería recomendable iniciar el tratamiento lo más pronto posible tras el embarazo en este tipo de pacientes.

Interacción genes y medioambiente

En epidemiología, se produce una interacción cuando la influencia de dos variables en una tercera des-

Tabla I. Criterios de causalidad de Bradford Hill. Relaciones causales de la heterogeneidad de la esclerosis múltiple.

	Virus de Epstein-Barr	Vitamina D	Hábito tabáquico
Temporalidad	+++	++	+++
Fuerza de asociación	+++	++	++
Gradiente biológico	+++	+	++
Consistencia	+++	+	+++
Verosimilitud	++	++	++

+++ muy buena; ++ buena; + se necesita una mayor evidencia.

vía el valor esperado, en función del modelo específico considerado. A modo de ejemplo, Ascherio [25], basado en el trabajo de De Jager et al [26] sobre interacción de los factores de riesgo HLA-DRB1*1501 y VEB en la EM, concluye que, si bien unos títulos altos de anticuerpos anti-VEB y ser HLA-DR15 positivo eleva mucho el riesgo de padecer EM, no se puede considerar que haya interacción entre ambos, porque se ajustan a un modelo multiplicativo, es decir, nos encontramos ante un valor esperado.

Respecto a la vitamina D, y como apoyo a la evidencia de una mayor prevalencia de EM en función de una mayor latitud, Ebers [27] expuso el trabajo de Orton et al [28], realizado en Francia, en familias de granjeros por su escasa migración y homogeneidad, cuyos resultados mostraron una fuerte asociación entre prevalencia de EM y radiación media ultravioleta anual. En la misma línea, Lucas [29] presentó el estudio australiano Ausimmune, que confirma la presencia de un gradiente latitudinal en la incidencia de la EM, especialmente para aquellos pacientes con un primer evento desmielinizante [30]. Además, el riesgo de padecer un primer episodio desmielinizante disminuye con niveles altos de vitamina D [8] y aumenta con títulos elevados de anticuerpos anti-VEB y HLA-DR15 o HLA-A [12].

El hecho de que la incidencia de la enfermedad sea superior en los meses de primavera respecto al otoño, y dado que este efecto resulta más pronunciado en casos familiares de EM, planteó la hipótesis de una relación entre el mes de nacimiento y el gen de susceptibilidad a EM HLA-DRB1, con resultados de una mayor prevalencia de EM en pacientes portadores del alelo HLA-DRB1*15 nacidos en abril [31]. Estos datos sugieren una interacción, durante la gestación o poco después del nacimiento, entre un factor de riesgo estacional, que podrían ser unos

niveles más bajos de vitamina D en la madre de los pacientes nacidos en primavera, y el *locus* HLA-DRB1. Esta interacción se confirma tras la identificación reciente de un elemento de respuesta a la vitamina D (VDRE) en la región promotora del gen *HLA-DRB1* [32].

Por otro lado, y partiendo de la hipótesis de un origen genético común o algún factor común de predisposición a padecer EM y mononucleosis infecciosa para explicar la relación entre el VEB y la EM, Giovannoni [33] expuso el reciente trabajo de Ramagopalan et al [34] sobre el papel del sistema HLA en la asociación entre EM y mononucleosis infecciosa. De un total de 457 individuos seronegativos para el VEB, 175 desarrollaron mononucleosis infecciosa y 179 seroconvirtieron de manera asintomática. El análisis manifestó una frecuencia del alelo HLA-DRB1*01:01 significativamente superior en aquellos pacientes que desarrollaron mononucleosis infecciosa respecto a los que seroconvirtieron pero no manifestaron la enfermedad. Si se considera que este alelo ha sido asociado en diversos estudios como factor protector para la EM, la hipótesis de un origen genético común no sería válida. Sin embargo, se ha objetivado interacción entre el VEB y factores genéticos de riesgo. Así, el trabajo de Sundqvist et al [35] ha evidenciado que en aquellos pacientes con títulos altos de anticuerpos contra el VEB, con HLA-DRB1*15 positivo y HLA-A*02 negativo, aumenta el riesgo de padecer EM.

Insuficiencia venosa cerebroespinal crónica

La revisión de los datos actuales sobre insuficiencia venosa cerebroespinal crónica y EM concluye que no existe evidencia de una relación causal en la patogenia de la enfermedad [36], idea inicialmente propuesta por Zamboni et al [37], y, por tanto, no está indicada ni la angioplastia venosa ni la implantación de *stents* en la EM.

Las críticas de Doepp [38] a los criterios ultrasonográficos propuestos por Zamboni para definir la insuficiencia venosa cerebroespinal crónica incluyen la ausencia de Doppler en el plano longitudinal y de análisis del espectro de Doppler, y el hecho de no considerar la posibilidad de que el reflujo continuo en la vena yugular interna pueda ser fisiológico; además, el punto de corte utilizado para detectar reflujo en las venas yugulares internas estaba adaptado de la insuficiencia venosa crónica de las extremidades inferiores, la dirección del flujo sanguíneo en algunas estructuras venosas cerebrales es desconocido, existe gran variabilidad fisiológica en el área de la vena yugular interna debido a estructu-

ras próximas, posición del cuerpo, presión intratorácica y presión venosa central, y la ausencia de flujo sanguíneo en las venas yugulares internas puede ser fisiológica en algunos casos.

Por su parte Miller [39] también propuso críticas al estudio inicial de Zamboni, como que es un procedimiento no ciego y muy dependiente del técnico que lo realiza, que la anatomía venosa cerebral normal no está bien definida, no existen descripciones previas de insuficiencia venosa cerebroespinal crónica, el drenaje venoso del cerebro es redundante y dependiente de la postura, el bloqueo de las venas yugulares internas nunca se ha asociado a EM, los pacientes con EM no presentan hallazgos clínicos ni radiológicos compatibles con incremento de la presión en las venas cerebrales, y, especialmente, que la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo sean del 100%. Asimismo, Miller criticó el procedimiento de liberación del estudio de Zamboni basándose en que es un estudio piloto no aleatorizado en un único centro, no existe grupo control con este procedimiento, no publica beneficios en las formas progresivas y existe un porcentaje elevado (47%) de reestenosis.

Se revisaron varios trabajos actuales que contradicen la hipótesis de Zamboni, como el publicado por Doepp et al [40] con 56 pacientes con EM y 20 controles a quienes se realizó Doppler extra y transcraneal para analizar el volumen del flujo venoso extracraneal, el área de la vena yugular interna y el flujo de la vena yugular interna durante la maniobra de Valsalva, así como los criterios de insuficiencia venosa cerebroespinal crónica. Los resultados no objetivaron diferencias entre grupos en los parámetros analizados, y ningún paciente cumplía más de un criterio para insuficiencia venosa cerebroespinal crónica. Otro trabajo de Doepp et al [41] comparó la venografía por RM con Doppler extracraneal para determinar la estenosis de la vena yugular interna y de la vena ácigos en 40 pacientes. Los resultados del Doppler mostraron que sólo un 10% de los pacientes cumplía un criterio de insuficiencia venosa cerebroespinal crónica y ninguno reunía dos criterios; además, la venografía por RM resultó más sensible para detectar la estenosis de la vena yugular interna que el Doppler, y no se objetivó que la insuficiencia venosa cerebroespinal crónica tuviera una relación causal en la EM.

Por su parte, Centonze et al [42] estudiaron la insuficiencia venosa cerebroespinal crónica en 84 pacientes con EM y 56 controles sanos, no mostrando diferencias significativas en la insuficiencia venosa cerebroespinal crónica entre ambos grupos, ni diferencias relevantes clínicas entre pacientes con insu-

ficiencia venosa cerebroespinal crónica y controles en cuanto al curso remitente o progresivo, duración o gravedad de la enfermedad. Por otra parte, destacan dos trabajos del grupo de Baracchini. Uno de ellos, en pacientes con síndrome desmielinizante aislado [43], no evidencia una relación causa-efecto con la insuficiencia venosa cerebroespinal crónica; el segundo, diseñado en las formas progresivas de la enfermedad [44], tampoco evidencia que sea un fenómeno secundario tardío de EM, ni que se asocie con una mayor discapacidad en los pacientes.

Zivadinov et al [45] tampoco encontraron diferencias significativas en la estenosis de la vena yugular interna, ni en asimetrías venosas, ni en la circulación colateral entre pacientes con EM y sujetos controles utilizando venografía por RM.

Como última referencia a los datos actuales, destaca un metaanálisis de estudios que analizan la insuficiencia venosa cerebral en pacientes con EM [46], cuyos resultados muestran una asociación positiva entre la insuficiencia venosa cerebral crónica y la EM, si bien la heterogeneidad de los estudios analizados y estudios no ciegos no permite obtener conclusiones definitivas, siendo, por tanto, necesarios estudios de alta calidad que utilicen protocolos idénticos de ultrasonidos.

Respecto al análisis anatómico e histológico de las estructuras asociadas con la insuficiencia venosa cerebroespinal crónica, el grupo de Diaconu [47] ha diseñado un trabajo con el objetivo de desarrollar un procedimiento para obtener venas relacionado con la teoría de la insuficiencia venosa cerebroespinal crónica *post mortem*, describir las anomalías venosas y determinar su prevalencia. Para ello utilizaron siete donantes con EM y seis controles sanos. Las diferentes anomalías venosas que se identificaron fueron hipoplasia y anillos valvulares, cierre valvular anormal, membranas, septo y vainas intraluminales, se observaron tanto en donantes con EM como en sujetos controles, y la mayoría no se asoció a cambios de la pared del vaso o adelgazamiento. Las limitaciones del estudio incluyen un pequeño tamaño de la muestra, no es un estudio ciego, y un posible sesgo por el manejo médico *pre mortem*.

Diagnóstico de la EM

Nuevos criterios diagnósticos

Recientemente se ha publicado la propuesta de los nuevos criterios diagnósticos (Tabla II), llevada a cabo por un panel de expertos [48], que ha venido

Tabla II. Revisión de 2010 de los criterios de McDonald.

Diseminación en espacio demostrada por:

≥ 1 lesión en al menos dos de las localizaciones típicas periventricular, yuxtacortical, infratentorial o médula espinal

Diseminación en tiempo demostrada por:

Presencia simultánea de lesiones en T₂ y lesiones Gd* en cualquier momento

Nueva lesión en T₂ o lesión Gd* en una segunda resonancia magnética de seguimiento sin importar el momento

principalmente motivada por el desarrollo de la RM, la modificación de algunas definiciones, en concreto el papel de la RM espinal en el diagnóstico, y la simplificación de las definiciones de espacio y tiempo a la que han contribuido desde el año 2006 varios trabajos.

En una evaluación de la precisión diagnóstica de los criterios de McDonald de 2001 [49], McDonald de 2005 [50] y los nuevos criterios realizada por el grupo MAGNIMS, se constata que los nuevos criterios mejoran la sensibilidad, sin reducir de forma notable la especificidad (Tabla III). De modo que, ante un sujeto con un síndrome desmielinizante aislado típico y una RM basal que cumpla criterios de diseminación en espacio y tiempo, se puede establecer el diagnóstico de EM con un valor predictivo positivo del 79%. Esta simplificación de los criterios también se aplica para la forma primariamente progresiva.

En los nuevos criterios revisados permanecen los conceptos de que el diagnóstico de EM es de exclusión y debe cumplir criterios de diseminación en espacio y tiempo. Respecto a los criterios ahora vigentes, estos nuevos criterios son presumiblemente más aplicables en poblaciones no caucásicas (latinoamericana y asiática), así como en poblaciones pediátricas, también a debate. Sólo deben ser aplicados a pacientes con un síndrome desmielinizante aislado típico, prestando especial atención a los hallazgos inespecíficos en RM y al manejo por manos inexpertas.

Diagnóstico diferencial de la EM

Vukusic [51] planteó incorporar al espectro de los trastornos de neuromielitis óptica aquellas formas consideradas incompletas, como la neuritis óptica recurrente, bilateral, simultánea, grave, con anticuerpos antiacuoparina 4 positivos –anti-AQP4(+)-, una

Tabla III. Precisión diagnóstica de los nuevos criterios de diseminación en espacio y tiempo (2010).

	Sensibilidad	Especificidad	Precisión	Valor predictivo positivo
McDonald 2001	47,1% (36,1-58,1)	91,1% (84,6-95,5)	73,1% (66,5-79,0)	78,4% (64,7-88,7)
McDonald 2005	60,0% (48,8-70,5)	87,8% (80,7-93,0)	76,4% (70,1-82,0)	77,3% (65,3-86,7)
Nuevos criterios	71,8% (61,0-81,0)	87,0% (79,7-94,2)	80,8% (74,8-85,9)	79,2% (68,5-87,6)

mielitis transversa longitudinalmente extensa con anti-AQP4(+), o bien una neuritis óptica o mielitis transversa longitudinalmente extensa sin anticuerpos, pero con lesiones típicas en la RM. También propuso incorporar los denominados síndromes de solapamiento, como la forma opticoespinal asiática de EM, y los síndromes de neuromielitis óptica en otras patologías, fundamentalmente reumáticas, como el lupus eritematoso sistémico. Se deben considerar otros posibles fenotipos no neuromielitis óptica con anticuerpos anti-AQP4(+) bajo la denominación propuesta de acuorinopatías. Sería el caso, por ejemplo, de anti-AQP4(+) e imágenes características de afectación periacueductal en casos de hipo/vómito intratable, o de anti-AQP4(+) con afectación de la sustancia blanca hemisférica en casos de encefalopatía del adulto. En definitiva, desde que disponemos de los anticuerpos anti-AQP4, se puede decir que la neuromielitis óptica es una entidad diferente de la EM, y se propone la determinación de anticuerpos anti-AQP en fenotipos 'en riesgo'.

Continuando con el diagnóstico diferencial de EM, Mueller-Lenke et al [52] abordaron el problema que pueden plantear los drenajes venosos anómalos en relación con las placas agudas de EM en la RM, y presentaron los resultados de su estudio de prevalencia de drenajes venosos anómalos en pacientes con EM, con cifras del 13,45%, de localización supratentorial (78%) e infratentorial (22%). Dirigieron especial atención a la morfología característica de los drenajes venosos anómalos, típicamente con estructura tubular y formas en cabeza de medusa, que a menudo va a permitir su distinción de una placa aguda.

Aportaciones de la utilización del alto campo en RM

El alto campo disminuye el tiempo de exploración, está mejorando la calidad de la imagen y va a optimizar de forma notable el uso de secuencias como

la difusión, la resonancia funcional, la espectroscopia, la radiología molecular, y el USPIO (*ultrasmall superparamagnetic iron oxide*), de tal modo que permitirá una aproximación con la imagen al verdadero sustrato patogénico de la EM.

La detección de lesiones corticales se ha optimizado sucesivamente desde el T₂, en el que se detectaba una lesión cortical por cada 12 de la sustancia blanca, hasta el FLAIR, el DIR, que parecía la herramienta más apropiada, y últimamente el PSIR en T₁; estas dos últimas pueden llegar a ser, junto con la RM de 3 T, las herramientas para la detección de lesiones corticales. Así, el PSIR cuadruplica los hallazgos del DIR en todas las formas clínicas de la enfermedad. No obstante, hasta el 10% del total de las lesiones visibles en RM de alto campo pueden ser artefactos, sobre todo lesiones vasculares. Al respecto, la comparativa entre 3 T y 7 T en 138 pacientes muestra que hasta 17 lesiones en DIR 3 T fueron reclasificadas como vasos sanguíneos con MP-RAGE 7 T [53].

Las lesiones corticales detectadas en RM 7 T se han dividido en cuatro tipos [54]. Las de tipo I son lesiones leucocorticales, que representan un 36%, y las yuxtacorticales que se extienden hacia la región cortical. Las de tipo II son intracorticales, que representan el 13%, y lesiones de tipo III y IV, aquellas lesiones subpiales que se extienden parcial (tipo III) o totalmente (tipo IV) a lo largo de la corteza cerebral. Las lesiones de tipo III y IV son las más frecuentes y están representadas en todos los tipos de la enfermedad, aunque de forma significativa únicamente en las formas secundariamente progresivas.

El diagnóstico con RM de alto campo amplifica el número de lesiones observadas con 3 T. La RM de 7 T permite distinguir definitivamente la extensión cortical de las lesiones subcorticales [55]. Asimismo, permite distinguir la vena central presente en la mayoría de las lesiones, incluso cuando las lesiones son algo más grandes (> 1 cm), y ofrece un mayor rendimiento en lesiones estratégicas, como las lesiones infratentoriales. Mientras que al cam-

biar de 0,5 a 1,5 T, la evidencia disponible respecto a un aumento en el número de lesiones observadas no es homogénea, al cambiar de 1,5 a 3 T y hasta 4 T, el aumento en el número de lesiones se objetiva prácticamente en todos los trabajos. Así, con 3 T, el número de lesiones en T₂ aumenta un 13-46%, y el número de lesiones captantes de Gd, un 7,5-21% frente a 1,5 T.

En lesiones supratentoriales, FLAIR ha sido siempre superior a T₂, tanto en 1,5 T como en 3 T, y T₂ superior a FLAIR en las lesiones infratentoriales, igualándose la potencia de ambas secuencias al aplicar 3 T para lesiones infratentoriales. De este modo, con 3 T se observan más lesiones infratentoriales y se puede distinguir la afectación cortical de las lesiones supratentoriales, sobre todo de las yuxtacorticales. Este aumento de carga lesional podría tener un impacto en los criterios diagnósticos, ya que se incrementa el número de pacientes que cumplen criterios de Barkhof de diseminación en el espacio, aunque no aumenta el número de los que cumplen diseminación en el tiempo. Al respecto, Filippi et al [56], basándose en el hecho de que el 36% de los pacientes con síndrome desmielinizante aislado presenta lesiones corticales, propone unos nuevos criterios diagnósticos que incluyen estas lesiones corticales en los criterios de diseminación en el espacio, por considerarlas muy específicas de EM, junto con otros ítems ya definidos en criterios previos de diseminación en el espacio, como ≥ 1 lesión infratentorial, ≥ 1 lesión Gd⁺ y ≥ 1 lesión medular.

Aplicando estos nuevos criterios diagnósticos, consiguen una especificidad muy alta, perdiendo sólo levemente la sensibilidad, y consiguen identificar con una elevada precisión aquellos pacientes con síndrome desmielinizante aislado que van a convertir a EM clínicamente definida. Dado que todos los pacientes con lesiones corticales nuevas a lo largo del tiempo han desarrollado también lesiones de la sustancia blanca, los criterios propuestos no suponen ninguna ganancia en la identificación de pacientes con diseminación en el tiempo con respecto a los actuales criterios. De este modo, Filippi et al [56] proponen incluir sus criterios de diseminación en el espacio, que enfatizan el hallazgo de lesiones corticales, manteniendo los actuales criterios de diseminación en el tiempo.

Hasta el 91% de las lesiones corticales son invisibles en la RM, fundamentalmente aquellas de tipo III y IV. Seewann et al [57] han determinado que la visibilidad en la RM de las lesiones corticales viene determinada por el tamaño de la lesión y no por la patología subyacente, y que, además, las lesiones visibles se asocian con un mayor daño cortical. De

este modo, las lesiones corticales visibles sólo representarían la punta del iceberg patológico, un peor pronóstico.

Schmierer et al [58], utilizaron 9,4 T para detectar lesiones corticales en muestras fijadas de córtex motor *post mortem* de pacientes con EM. Además, obtuvieron secuencias en T₁, T₂ y estudios de transferencia de magnetización, y correlacionaron estos índices con los resultados derivados de la histología cuantitativa para contenido mielínico (intensidad de inmunotinción para la proteína básica de la mielina), y densidad neural y daño axonal (neurofilamentos fosforilados). Existe una correlación entre el contenido de mielina y la densidad neural, y se observa una correlación entre los índices de T₂ con el contenido de mielina, y los índices de T₁ con la densidad neural.

Respecto al comportamiento de la barrera hematoencefálica, Gaitán et al [59] han demostrado que para las lesiones focales hay únicamente dos patrones espaciotemporales de captación de contraste: captación centrípeta y centrífuga. Mediante RM realizada los días 1, 5 y 25, con una duración de secuencia de contraste entre media y una hora, observaron que las lesiones tempranas de pequeño tamaño presentaban un patrón centrífugo con captación central inicial que se expande formando un nódulo, mientras que las lesiones más tardías y de mayor tamaño captaban de forma centrípeta, con un realce fino periférico que va llenando el centro de la lesión. Este patrón de captación a lo largo de la evolución espaciotemporal en la RM atiende a diferentes estados de un mismo proceso patológico más que a diferentes tipos de lesión.

Tomografía de coherencia óptica en EM

Balcer [60] destacó el interés de la neuritis óptica en ensayos de neuroprotección, partiendo de la evidencia de una degeneración axonal y neuronal característica en todas las formas de EM, especialmente frecuente en las vías visuales de pacientes con antecedentes de neuritis óptica aguda. La tomografía de coherencia óptica (TCO) proporciona una reconstrucción de la anatomía retiniana, de una forma rápida y reproducible. En revisiones sistemáticas sobre TCO en pacientes con EM, tanto el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina como el volumen macular total se reducen a lo largo del tiempo en la EM, incluso sin neuritis óptica. La pérdida de fibras es mayor si hay alteración de visión de contraste y en pacientes con mayor atrofia encefálica, siendo esta atrofia mayor en pacientes

que presentan la forma secundariamente progresiva de la enfermedad, en comparación con el síndrome desmielinizante aislado y la EM remitente recurrente, incluso del ojo no afectado [61].

La afectación tanto de la capa de fibras como del volumen macular total se hace evidente en tres meses, y este curso temporal se ha propuesto como concepto de ventana terapéutica para actuar en los ensayos de neuroprotección [62]. Los estudios longitudinales del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina mediante TCO en pacientes con EM reflejan una pérdida progresiva del espesor de la capa de fibras a lo largo del tiempo, incluso sin historia de neuritis óptica, y se asocia con una pérdida significativa de la agudeza visual [63]. Hallazgos similares se obtienen del estudio de la afectación de la capa de células ganglionares, tanto en la mácula como en la capa plexiforme interna [64].

El interés de la TCO va más allá del estudio de la capa de fibras nerviosas de la retina para centrarse en el estudio neuronal, dadas las evidencias anatomopatológicas de una pérdida de células ganglionares y de la capa nuclear interna en el 79 y el 40% de los ojos de pacientes con EM, respectivamente, y que sugieren la presencia de alteraciones en el sistema nervioso central. Al respecto, destaca el estudio de Saidha et al [65], diseñado para establecer una correlación entre la atrofia de la sustancia gris y los cambios retinianos. El propósito era comparar medidas de TCO convencional (capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar) y con segmentación (estudio en mácula con espesor de la capa ganglionar y plexiforme externa, nuclear interna plexiforme externa y nuclear externa), con medidas de RM del volumen de subestructuras del encéfalo, y relacionar las medidas de TCO con volumen intracraneal, considerando el tamaño cefálico. Los resultados apuntan que los cambios retinianos, particularmente en ojos sin neuritis óptica, parecen reflejar los globales del sistema nervioso central con datos de correlación entre atrofia de la sustancia gris cortical y pérdida de células neuronales, aunque no de fibras. Asimismo, las diversas medidas de TCO se relacionan con el volumen encefálico; el engrosamiento de la capa nuclear interna se relaciona con volumen en T_2 y atrofia de la sustancia blanca aparentemente normal, y el adelgazamiento de la capa nuclear externa se relaciona con atrofia del caudado y tálamo, y con aumento del volumen ventricular y lesiones en T_2 .

Los patrones de alteración retiniana en los distintos subtipos de EM han sido poco estudiados. Hay datos de TCO en el síndrome desmielinizante aislado con hallazgos, en general, similares a los controles, y datos con poca fiabilidad derivados de estudios

con problemas para la interpretación, bien por el tipo de TCO, el tamaño de la muestra o una estadística heterogénea. Sobre este fundamento, Oberwahrenbrock et al [66] han diseñado un estudio transversal para analizar el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina y el volumen macular total en los distintos subtipos de EM y síndrome desmielinizante aislado mediante TCO de alta resolución, y que cuenta con la participación de tres centros y un total de 441 pacientes con EM. Los resultados muestran que los ojos de pacientes con EM e historia de neuritis óptica presentan una reducción significativa del volumen macular y del espesor de la capa de fibras frente a los controles en las formas recurrente-remitente, secundaria progresiva y síndrome desmielinizante aislado; esta reducción también se demostró en los ojos de pacientes sin neuritis óptica para las formas recurrente-remitente, secundaria progresiva y primaria progresiva, es decir, también hay una afectación independiente de la neuritis óptica. Asimismo, se encontraron diferencias en el espesor de la capa de fibras entre las formas recurrente-remitente y secundaria progresiva sin neuritis óptica, y en cuanto al volumen macular total entre controles y síndromes aislados sin neuritis óptica, hallazgo importante, porque incluso en estos pacientes hay alteración neuronal.

Ante la escasa información disponible en el seguimiento de la asociación entre la capa de fibras nerviosas de la retina y el volumen cerebral, Ratcliff et al [67] han llevado a cabo un estudio longitudinal para determinar si el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina predice la evolución de la atrofia cerebral en un seguimiento a dos años. Este trabajo, con un total de 162 pacientes con EM recurrente-remitente y síndrome desmielinizante aislado, y una TCO semestral hasta el mes 18, además de una RM (3 T) en 108 pacientes, mostró que la tasa de cambios de capa de fibras nerviosas de la retina se relacionaba con neuritis óptica previa, y que las alteraciones de la capa de células ganglionares y plexiforme interna se relacionaban con el desarrollo de lesiones captantes de Gd y nuevas lesiones en T_2 , y con un aumento de un punto en la EDSS, no así con el volumen cerebral; además, y a pesar de que la TCO basal no resultó ser un factor predictor del riesgo de recaídas o de empeoramiento de la EDSS, ni de un incremento de atrofia cerebral, la tasa de cambio en capa de fibras nerviosas de la retina se asoció a la tasa de cambio en el volumen cerebral, de modo que cada micra anual de pérdida en el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina se relacionó con un aumento de $3,3 \text{ cm}^3$ de pérdida de volumen cerebral anual.

Importancia de las células B en la EM

El papel de las células B en la EM queda de manifiesto por la síntesis intratecal persistente de inmunoglobulina G (IgG) en más del 90% de los pacientes, la presencia de células B en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con enfermedad activa, los depósitos de inmunoglobulinas, el acúmulo de células B y plasmáticas en lesiones de sustancia blanca tipo II según Lucchinetti et al [68], la existencia de folículos ectópicos de células B en las meninges de pacientes con formas secundariamente progresivas, y la eficacia de los tratamientos contra células B como rituximab.

A falta de un reconocido autoantígeno en la EM, Aloisi [69] propuso que la activación intratecal de las células B podría ser secundaria a un proceso inflamatorio, a una respuesta a un agente infeccioso, como en otras enfermedades del sistema nervioso central en las que existe detección de bandas oligoclonales, o bien inducida por infección del VEB.

Tradicionalmente, el papel de las células B en la patogenia de la EM se ha descrito asociado a la producción de autoanticuerpos; sin embargo, estudios realizados con modelos animales y modelos experimentales en pacientes han arrojado luz sobre otros mecanismos implicados 'independientes de los anticuerpo', como una función presentadora de antígenos, una función reguladora, una activación *bystander* promoviendo la producción de citocinas proinflamatorias, y un proceso de linfogénesis, contribuyendo a la formación de folículos linfoides ectópicos.

Respecto al proceso de linfogénesis, Howell et al [70] han realizado un estudio partiendo de la hipótesis de que la inflamación meníngea en forma de folículos ectópicos se relaciona con la patología cortical en la EM. Para ello, analizaron 150 casos *post mortem* con forma secundaria progresiva, agrupados de acuerdo con la presencia o no de folículos ectópicos de células B, observando diferencias en cuanto a la evolución de la enfermedad. Así, la presencia de folículos meníngeos se asoció de forma significativa con una edad de inicio y progresión de la enfermedad más temprana, así como con una edad promedio de fallecimiento más joven. A partir de los resultados, los autores concluyeron que los folículos ectópicos de células B son un factor de mal pronóstico en la EM. Junto con las bandas oligoclonales IgM contra lípidos, están relacionados con una mayor inflamación meníngea, con una mayor activación de la microglía, y con mayores alteraciones corticales asociadas a una mayor progresión y gravedad de la EM.

Molnarfi et al [71] abordaron la función presentadora de antígeno de las células B en ausencia de secreción de anticuerpos, utilizando un modelo experimental de encefalitis autoinmune experimental inducida por la glucoproteína de mielina de oligodendrocitos (MOG) en ratones *wild-type* y en tres modelos transgénicos: deficientes en células B, transgénicos MOGmIg (expresan en sus células B receptores específicos para MOG y secretan únicamente IgM contra MOG, pero no producen anticuerpos) y transgénicos MOG-BCR *knock-in* capaces de secretar todos los isotipos. Los resultados mostraron que los ratones deficientes en células B fueron resistentes al desarrollo de la encefalitis autoinmune experimental, confirmándose la implicación directa de las células B en la patogenia de la enfermedad; sin embargo, el desarrollo de la enfermedad tanto en los *wild-type* como en los transgénicos MOGmIg y MOG-BCR *knock-in* indica una función 'accesoria' celular de las células B independiente de la función humoral involucrada en la patogénesis de la encefalitis autoinmune experimental.

Bar-Or [72] centró la experiencia clínica de tratamientos eficaces contra células B en la EM en rituximab, ocrelizumab y ofatumumab. El abordaje mediante depleción inducida por rituximab se observa por citometría de flujo para CD19 tras su administración, así como por RM con una disminución de lesiones nuevas y de lesiones captantes de Gd frente a placebo, resultados estos últimos similares para ocrelizumab y ofatumumab.

No obstante, no todos los tratamientos que actúan sobre células B son eficaces, al menos así lo demuestran los resultados del estudio ATAMS de Kappos et al [73]. Es un estudio en fase II de atacicept, una proteína de fusión recombinante formada por el dominio extracelular del receptor TACI capaz de reconocer dos factores solubles que inhiben las células B, BLyS y APRIL. Atacicept, en dosis de 25, 75 y 100 mg, se asoció con un aumento inesperado de brotes de una forma progresiva, si bien la reducción de inmunoglobulinas séricas y de células B maduras sí fue la esperada. Los resultados de RM fueron parcialmente consistentes con la actividad clínica de la enfermedad y los efectos del tratamiento resultaron reversibles.

Neurodegeneración

Sustratos patológicos de la neurodegeneración

Stadelmann [74] hizo un repaso de la evidencia disponible en relación con el sustrato patológico de la

neurodegeneración. Destacó trabajos como el de Scalfari et al [75], que muestran que el número total de brotes no guarda ninguna relación con el tiempo en alcanzar una discapacidad, en contraste con el número de brotes en los dos primeros años o el intervalo de tiempo entre ellos. Esto sugiere la independencia de los procesos de inflamación y neurodegeneración, con distintos mecanismos patogénicos implicados, la posibilidad de una relación casual y no causal, y la posibilidad de compartimentar la inflamación al comienzo de la enfermedad.

DeLuca et al [76] no encontraron ninguna relación entre la carga lesional y el peso del cerebro, ni entre la carga lesional y la pérdida axonal en diferentes segmentos de la médula. No obstante, describieron una pérdida axonal medular simétrica y selectiva en cuanto al tamaño de los axones afectados, hallazgo que plantea la posibilidad de que la neurodegeneración que da lugar a la pérdida de función esté relacionada con un trastorno metabólico o tóxico de los axones, independiente de la desmielinización focal. De este modo, entre las posibles causas de daño axonal se describen una desmielinización de larga duración, que supone un sobreestrés para los axones desmielinizados a la hora de mantener sus potenciales de membrana, las consecuencias de una desmielinización cortical en el deterioro dendrítico y sináptico, y la participación de la inmunidad innata/adaptativa que puede inducir la liberación de mediadores tóxicos inflamatorios, y activar mecanismos de daño mitocondrial y oxidativo.

En relación con el daño axonal en la médula espinal, Schirmer et al [77] examinaron tejido medular de pacientes con EM, esclerosis lateral amiotrófica y sujetos controles, evidenciando en pacientes con EM una pérdida neuronal sustancial en el asta ventral de la médula espinal que no evolucionaba con el paciente; además, en las zonas de inflamación, detectaron inmunorreactividad para c-Jun y GAP43 en la sustancia gris y en zonas adyacentes a las lesiones desmielinizantes activas, apuntando hacia un daño neuronal y regeneración como una respuesta temprana a la formación de lesiones. Esta falta de relación entre la pérdida neuronal y la neurodegeneración presente les llevó a la realización de un segundo trabajo, en el que clasificaron las lesiones en más o menos inactivas en función de la cantidad de microglía y de macrófagos con mielina. Encontraron una intensa afectación axonal en las lesiones más inactivas, atribuyendo este fenómeno a una agresión de los axones, probablemente metabólica, en las zonas crónicamente muy desmielinizadas y sin relación con la inflamación.

La hipótesis de que la inflamación sea la causa de la neurodegeneración ha sido abordada en varios estudios. Entre los más recientes destacan los trabajos de Magliozzi et al [78] y Howell et al [70], que analizan el número de pacientes con pseudofolículos linfoides en las meninges, encontrando resultados que oscilan entre un 40-50%. Howell et al mostraron una correlación entre la presencia de folículos linfoides y afectación de la corteza cerebral en gradiente, aspecto que señala una infiltración de células linfoides desde las meninges inflamadas hacia la corteza. Por su parte, Magliozzi et al objetivaron una afectación de la glía limitante por una agresión inmunomediada, sugiriendo la implicación de anticuerpos o de factores citotóxicos. Además, la existencia de folículos linfoides conlleva un peor pronóstico, en este caso concreto, a desarrollar una forma secundariamente progresiva de la enfermedad. Frischer et al [79] observaron que, en la fase progresiva de la EM, la desmielinización activa y la neurodegeneración sólo se observan en pacientes con una inflamación pronunciada. Asimismo, en aquellos pacientes de edad avanzada en las fases finales de la enfermedad, la inflamación disminuye a niveles observados en los sujetos controles pareados por edad, concluyendo una estrecha relación entre los procesos de inflamación y neurodegeneración.

Sobre la base de todo ello, se cuestiona el hecho de que los tratamientos antiinflamatorios desempeñen algún papel en la progresión de la enfermedad, destacando, entre los principales motivos, un limitado acceso a través de la barrera hematoencefálica a una inflamación muy compartimentalizada, un papel limitado del sistema inmune periférico, dianas terapéuticas no adecuadas, o una activación o desactivación de mecanismos reguladores al inicio de la enfermedad.

Por otro lado, Perry [80] parte de la hipótesis de que la microglía desempeña un papel muy importante en la neurodegeneración. Es conocido que ante una infección se produce una respuesta inflamatoria mediada por la liberación de citocinas proinflamatorias, que, de determinada manera, llegan al cerebro y activan la microglía. Perry [80] sostiene que éste es el proceso bajo el que se fundamenta el 'síndrome de la conducta del enfermo', una conducta adaptativa frente a la infección sin ninguna consecuencia en un cerebro sano, si bien en cerebros dañados por priones o en modelos experimentales de esclerosis lateral amiotrófica o enfermedad de Parkinson, o en pacientes parkinsonianos –en definitiva, en el contexto de una enfermedad degenerativa–, la microglía hiperactivada acelera el deterioro cognitivo, como se ha comprobado en el caso de

la enfermedad de Alzheimer [81]. Es decir, habría una base orgánica para explicar la contribución de un proceso inflamatorio sistémico al proceso de la neurodegeneración. Para dar respuesta a esto, Moreno et al [82] plantearon un modelo experimental de encefalitis autoinmune experimental e inflamación sistémica mediante lipopolisacárido, encontrando que un porcentaje elevado de casos tienen un rebrote de la actividad, pero sin rotura de la barrera hematoencefálica, y todos ellos tienen un incremento del daño neurodegenerativo. Además, el análisis inmunohistoquímico del cerebro de los animales muestra un patrón de secreción de citocinas de la microglía activada diferente entre zonas, incluso muy próximas, de modo que el microambiente podría modificar el impacto de la inflamación sistémica. Estos hallazgos son muy importantes, sobre todo si se confirmasen en el caso de la EM, ya que la frecuencia de infecciones en este tipo de pacientes es muy elevada.

En esta línea, y fuera del marco teórico, Tiwari-Woodruff et al [83] han mostrado que el efecto beneficioso del laquinimod en animales de experimentación guarda relación con la inhibición de la microglía y con la inhibición de la activación de los astrocitos, que también desempeñan un papel importante en toda la cascada que da lugar a la pérdida axonal.

Afectación de la sustancia gris en la EM

Las medidas de atrofia cerebral ofrecen una pérdida cerebral anual en torno a 0,1-0,3% en un individuo normal, incrementándose cuatro veces en un paciente con EM, hasta alcanzar un 0,5-1,3%. Si atendemos a la pérdida de sustancia gris, el incremento de pérdida es del orden de 4-14 veces respecto a un individuo sano.

Esta afectación de la sustancia gris se correlaciona con las formas clínicas de la enfermedad; así, si se registra la fracción del parénquima cerebral como medida global de atrofia, se observa una mayor pérdida en las formas secundarias progresivas, y de la misma manera son las formas secundarias progresivas las que aceleran en mayor medida la atrofia de la sustancia gris a lo largo de cuatro años [84]. Otro estudio longitudinal de atrofia cerebral a cuatro años que utiliza el programa CLADA, diseñado específicamente para medir la atrofia de la sustancia gris, pone de manifiesto que son los síndromes desmielinizantes aislados los que presentan una menor atrofia frente a las formas secundarias progresivas. Asimismo, hay varios trabajos que han demostrado una correlación entre afectación de la sustancia gris y

discapacidad clínica, así como su valor predictor de conversión a la forma remitente recurrente desde el síndrome desmielinizante aislado.

Geurts [85] advirtió de que la RM no ofrece una visualización exacta de los mecanismos patológicos que afectan a la sustancia gris, y se basó en los resultados de un estudio anatomopatológico de verificación en muestras *post mortem* de 211 lesiones detectadas en la sustancia gris. Las técnicas de RM, tanto DIR como FLAIR, resultaron bastante específicas para identificar estas lesiones, con un 90 y 81% de especificidad, respectivamente, aunque demostraron poca sensibilidad patológica, el 37 y 18%, respectivamente. La comparación relativa entre las técnicas ya disponibles en la práctica clínica muestra a 3D-DIR como la mejor técnica para medir lesiones intracorticales, manifestando una ventaja comparativa del 538% respecto a T₂, y del 152% respecto a FLAIR.

Como criterios de lesión de sustancia gris, Geurts et al [86] propusieron una hiperintensidad comparada con el tejido subyacente que abarque ≥ 3 píxeles (basados en ≤ 1 mm de resolución). Además, es preciso comparar con otras técnicas, ver en múltiples secuencias y definir bien los artefactos.

Para aproximarse a la patología de la sustancia gris aparentemente normal, Calabrese et al [87] han utilizado la técnica de la anisotropía fraccional como medida directa en sujetos controles y pacientes con EM remitente recurrente con y sin lesiones corticales. Los resultados muestran que la fracción de anisotropía está alterada en todos los pacientes con EM remitente recurrente, si bien en mayor medida en aquellos con lesiones corticales, de modo que propone las imágenes con tensor de difusión para medir la fracción de anisotropía como un mejor método de análisis de la sustancia gris aparentemente normal que las técnicas puramente morfológicas.

Por otra parte, Gray et al [88] han analizado los cambios ocurridos en el córtex cerebral vinculados al proceso de neurodegeneración en la EM, partiendo de la asociación entre la disfunción de los peroxisomas y determinadas enfermedades neurológicas, como la adrenoleucodistrofia, manifestada en algunos estudios. Para ello, evaluaron la expresión de PMP-70 y la expresión génica de peroxisomas en muestras de córtex control y EM, con resultados de una menor expresión de PMP-70 y una menor expresión de transcritos peroxisomales en el córtex afectado. Este hallazgo probablemente se relaciona con la actividad de la microglía, cuya alteración es muy dependiente de la actividad de los mieloperoxisomas, de modo que los autores sugieren que la disfunción peroxisomal se asociaría con la

disfunción neuronal y la degeneración en la EM, al menos en el córtex.

Con el propósito de evaluar si la atrofia de la sustancia gris y de la sustancia blanca comparten patrones de distribución regional, Riccitelli et al [89] utilizaron la morfología basada en vóxel en pacientes con EM remitente recurrente y sujetos controles para obtener *in vivo* una descripción precisa de la distribución y comportamiento de la atrofia de la sustancia gris y de la sustancia blanca. De este modo, observaron que, en pacientes con EM remitente recurrente, la atrofia de la sustancia gris y la sustancia blanca presentaba diferentes patrones de distribución regional, con un predominio de afectación de la sustancia gris en las áreas anteriores y de la sustancia blanca en las posteriores. Estos datos sugieren diferentes mecanismos involucrados en ambos tipos de lesión.

Conclusiones

Las nuevas aportaciones en epidemiología revelan una posible relación entre la dieta y los cambios en la microbiota intestinal, que podría favorecer la aparición de la EM por diferentes mecanismos moleculares involucrados en los procesos inflamatorios y autoinmunes de la enfermedad. Además, ponen de manifiesto el efecto de la comorbilidad sobre el pronóstico de la EM, cuyo reconocimiento y manejo sería importante para elaborar programas de riesgo con nuevos fármacos. La hipótesis de una interacción genética y ambiental quedaría expuesta por la identificación de un elemento de respuesta a la vitamina D en la región promotora del gen de susceptibilidad a EM *HLA-DRB1*.

La revisión de los datos actuales sobre insuficiencia venosa cerebroespinal crónica y EM concluye que no existe evidencia de una relación causal en la patogenia de la enfermedad y, por tanto, no está indicada ni la angioplastia venosa ni la implantación de *stents* en la EM.

Los nuevos criterios diagnósticos facilitan los criterios de diseminación en tiempo, y las perspectivas del alto campo pasan por detectar mejor las lesiones corticales y medulares. La TCO se constituye como una herramienta poderosa en ensayos de neuroprotección y, aunque la TCO basal carece de valor predictivo, el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina se correlaciona con atrofia cerebral.

El papel de las células B en la patogenia de la EM se ha descrito asociado a una función presentadora de antígenos, a una función reguladora y a un proceso de maduración de dichas células en estructu-

ras tipo folículos ectópicos, presentes en las meninges de las formas secundarias progresivas. La presencia de inflamación meníngea organizada lleva a más daños y pérdida de neuronas.

Aún no se comprende la pérdida lenta y continuada de axones, ni el aumento progresivo de la disfunción neuroaxonal. Entre las posibles causas de desmielinización a largo plazo se sugiere una 'malnutrición' o un fracaso energético. Asimismo, se plantea la contribución de un proceso inflamatorio sistémico al proceso de la neurodegeneración.

Respecto a la afectación de la sustancia gris, se concluye que ocurre de forma temprana en el curso de la enfermedad, se relaciona parcialmente con las lesiones, predice la conversión del síndrome desmielinizante aislado, y correlaciona con la discapacidad futura. Se considera una medida atractiva como resultado que se debería medir en los ensayos clínicos con EM, y se recomienda su evaluación con los fármacos actualmente disponibles.

Bibliografía

- Ochoa-Reparaz J, Mielcarz DW, Begum-Haque S, Kasper LH. Gut, bugs, and brain: role of commensal bacteria in the control of central nervous system disease. *Ann Neurol* 2011; 69: 240-7.
- Riccio P. The molecular basis of nutritional intervention in multiple sclerosis: a narrative review. *Complement Ther Med* 2011; 19: 228-37.
- Marrie RA, Rudick R, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, et al. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74: 1041-7.
- Munger K. Environmental risk factors as triggers and co-factors for MS. 5th Joint Triennial Congress of ECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
- Levin LI, Munger KL, O'Reilly EJ, Falk KI, Ascherio A. Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 67: 824-30.
- Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Handunnetthi L, Giovannoni G, Ramagopalan SV. An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis. *PLoS One* 2010; 5: e12496.
- Munger KL, Levin LI, O'Reilly EJ, Falk KI, Ascherio A. Anti-Epstein-Barr virus antibodies as serological markers of multiple sclerosis: a prospective study among United States military personnel. *Mult Scler* 2011; 17: 1185-93.
- Lucas RM, Ponsonby AL, Dear K, Valery PC, Pender MP, Taylor BV, et al. Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. *Neurology* 2011; 76: 540-8.
- Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296: 2832-8.
- Willer CJ, Dyment DA, Sadovnick AD, Rothwell PM, Murray TJ, Ebers GC. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *BMJ* 2005; 330: 120.
- Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernan MA, Olek MJ, Willett WC, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 60-5.
- Lucas RM, Ponsonby AL, Dear K, Valery P, Pender MP, Burrows JM, et al. Current and past Epstein-Barr virus infection in risk of initial CNS demyelination. *Neurology* 2011; 77: 371-9.
- Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-dihydroxyvitamin D3 reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis,

- a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 7861-4.
14. Spach KM, Hayes CE. Vitamin D3 confers protection from autoimmune encephalomyelitis only in female mice. *J Immunol* 2005; 175: 4119-26.
 15. Mowry E, Waubant E, McCulloch C, Okuda D, Evangelista A, Lincoln R, et al. Higher vitamin D levels are associated with the development of fewer T2- and gadolinium-enhancing brain MRI lesions in multiple sclerosis. 5th Joint Triennial Congress of ECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
 16. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: noninfectious factors. *Ann Neurol* 2007; 61: 504-13.
 17. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol* 2007; 61: 288-99.
 18. Jafari N, Hintzen RQ. The association between cigarette smoking and multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2011; 311: 78-85.
 19. Hedstrom AK, Baarnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73: 696-701.
 20. Fusby JS, Kassmeier MD, Palmer VL, Perry GA, Anderson DK, Hackfort BT, et al. Cigarette smoke-induced effects on bone marrow B-cell subsets and CD4+:CD8+ T-cell ratios are reversed by smoking cessation: influence of bone mass on immune cell response to and recovery from smoke exposure. *Inhal Toxicol* 2010; 22: 785-96.
 21. Motz GT, Eppert BL, Wortham BW, Amos-Kroohs RM, Flury JL, Wesselkamper SC, et al. Chronic cigarette smoke exposure primes NK cell activation in a mouse model of chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol* 2010; 184: 4460-9.
 22. Riise T, Pugliatti M, Casetta I, Drulovic J, Granieri E, Holmoy T, et al. Negative interaction between smoking and infectious mononucleosis in the risk of MS. 5th Joint Triennial Congress of ECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
 23. Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Giannini M, Pastù L, Razzolini L, et al. Post-partum relapses and disability progression in patients with multiple sclerosis. 5th Joint Triennial Congress of ECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
 24. Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Martinelli V, Moiola L, Patti F, et al. Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 77: 145-50.
 25. Ascherio A. Interactions in epidemiology. 5th Joint Triennial Congress of ECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
 26. De Jager PL, Simon KC, Munger KL, Rioux JD, Hafler DA, Ascherio A. Integrating risk factors: HLA-DRB1*1501 and Epstein-Barr virus in multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 70: 1113-8.
 27. Ebers G. Vitamin D and MS risk. 5th Joint Triennial Congress of ECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
 28. Orton SM, Wald L, Confavreux C, Vukusic S, Krohn JP, Ramagopalan SV, et al. Association of UV radiation with multiple sclerosis prevalence and sex ratio in France. *Neurology* 2011; 76: 425-31.
 29. Lucas R. Gene-environment interactions in the Ausimmune study. 5th Joint Triennial Congress of ECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
 30. Taylor BV, Lucas RM, Dear K, Kilpatrick TJ, Pender MP, Van der Mei IA, et al. Latitudinal variation in incidence and type of first central nervous system demyelinating events. *Mult Scler* 2010; 16: 398-405.
 31. Ramagopalan SV, Link J, Byrnes JK, Dymment DA, Giovannoni G, Hintzen RQ, et al. HLA-DRB1 and month of birth in multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73: 2107-11.
 32. Ramagopalan SV, Maugeri NJ, Handunnetthi L, Lincoln MR, Orton SM, Dymment DA, et al. Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1*1501 is regulated by vitamin D. *PLoS Genet* 2009; 5: e1000369.
 33. Giovannoni G. Epstein-Barr virus and MS. 5th Joint Triennial Congress of ECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
 34. Ramagopalan SV, Meier UC, Conacher M, Ebers GC, Giovannoni G, Crawford DH, et al. Role of the HLA system in the association between multiple sclerosis and infectious mononucleosis. *Arch Neurol* 2011; 68: 469-72.
 35. Sundqvist E, Sundstrom P, Linden M, Hedstrom AK, Aloisi F, Hillert J, et al. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: interaction with HLA. *Genes Immun* 2012; 13: 14-20.
 36. Gasca-Salas C, Gómez-Ibáñez A. Insuficiencia venosa cerebroespinal crónica y esclerosis múltiple: revisión y actualización del tema. *Rev Neurol* 2011; 53: 555-60.
 37. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Tacconi G, Dall'Ara S, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 392-9.
 38. Doepp F. Review of current data related to CCSVI and MS. 5th Joint Triennial Congress of ECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
 39. Miller A. New media and communications with patients: CCSVI as a case-study. 5th Joint Triennial Congress of ECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
 40. Doepp F, Paul F, Valdueza JM, Schmierer K, Schreiber SJ. No cerebrocervical venous congestion in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 68: 173-83.
 41. Doepp F, Würfel JT, Pfueller CF, Valdueza JM, Petersen D, Paul F, et al. Venous drainage in multiple sclerosis: a combined MRI and ultrasound study. *Neurology* 2011; 77: 1745-51.
 42. Centonze D, Floris R, Stefanini M, Rossi S, Fabiano S, Castelli M, et al. Proposed chronic cerebrospinal venous insufficiency criteria do not predict multiple sclerosis risk or severity. *Ann Neurol* 2011; 70: 51-8.
 43. Baracchini C, Perini P, Calabrese M, Causin F, Rinaldi F, Gallo P. No evidence of chronic cerebrospinal venous insufficiency at multiple sclerosis onset. *Ann Neurol* 2011; 69: 90-9.
 44. Baracchini C, Perini P, Causin F, Calabrese M, Rinaldi F, Gallo P. Progressive multiple sclerosis is not associated with chronic cerebrospinal venous insufficiency. *Neurology* 2011; 77: 844-50.
 45. Zivadinov R, López-Soriano A, Weinstock-Guttman B, Schirda CV, Magnano CR, Dolic K, et al. Use of MR venography for characterization of the extracranial venous system in patients with multiple sclerosis and healthy control subjects. *Radiology* 2011; 258: 562-70.
 46. Laupacis A, Lillie E, Dueck A, Straus S, Perrier L, Burton JM, et al. Association between chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis: a meta-analysis. *CMAJ* 2011; 183: e1203-12.
 47. Diaconu C, Staugaitis S, McBride D, Schwanger C, Rae-Grant A, Fox R. Anatomical and histological analysis of venous structures associated with chronic cerebro-spinal venous insufficiency. 5th Joint Triennial Congress of ECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
 48. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292-302.
 49. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-7.
 50. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the 'McDonald Criteria'. *Ann Neurol* 2005; 58: 840-6.
 51. Vukusic S. Shifting phenotype and 'NMO-spectrum disorders'. 5th Joint Triennial Congress of ECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
 52. Mueller-Lenke N, Kappos L, Pehrs-Juvillier A, Naegelin Y, Bendfeldt K, Sprenger T, et al. Developmental venous anomaly as differential diagnosis of acute multiple sclerosis plaques: findings in a cohort of 3,643 patients. 5th Joint Triennial Congress of ECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.

53. Tallantyre EC, Morgan PS, Dixon JE, Al-Radaideh A, Brookes MJ, Morris PG, et al. 3 Tesla and 7 Tesla MRI of multiple sclerosis cortical lesions. *J Magn Reson Imaging* 2010; 32: 971-7.
54. Mainero C, Benner T, Radding A, Van der Kouwe A, Jensen R, Rosen BR, et al. In vivo imaging of cortical pathology in multiple sclerosis using ultra-high field MRI. *Neurology* 2009; 73: 941-8.
55. Kollia K, Maderwald S, Putzki N, Schlamann M, Theysohn JM, Kraff O, et al. First clinical study on ultra-high-field MR imaging in patients with multiple sclerosis: comparison of 1.5 T and 7 T. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30: 699-702.
56. Filippi M, Rocca MA, Calabrese M, Sormani MP, Rinaldi F, Perini P, et al. Intracortical lesions: relevance for new MRI diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 75: 1988-94.
57. Seewann A, Vrenken H, Kooi EJ, van der Valk P, Knol DL, Polman CH, et al. Imaging the tip of the iceberg: visualization of cortical lesions in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17: 1202-10.
58. Schmierer K, Parkes HG, So PW, An SF, Brandner S, Ordidge RJ, et al. High field (9.4 Tesla) magnetic resonance imaging of cortical grey matter lesions in multiple sclerosis. *Brain* 2010; 133: 858-67.
59. Gaitán MI, Shea CD, Evangelou IE, Stone RD, Fenton KM, Bielekova B, et al. Evolution of the blood-brain barrier in newly forming multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 2011; 70: 22-9.
60. Balcer L. OCT in optic neuritis and MS subtypes. 5th Joint Triennial Congress ofECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
61. Costello F, Hodge W, Pan YI, Freedman M, DeMeulemeester C. Differences in retinal nerve fiber layer atrophy between multiple sclerosis subtypes. *J Neurol Sci* 2009; 281: 74-9.
62. Henderson AP, Altmann DR, Trip AS, Kallis C, Jones SJ, Schlottmann PG, et al. A serial study of retinal changes following optic neuritis with sample size estimates for acute neuroprotection trials. *Brain* 2010; 133: 2592-602.
63. Talman LS, Bisker ER, Sackel DJ, Long DA Jr, Galetta KM, Ratchford JN, et al. Longitudinal study of vision and retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 67: 749-60.
64. Syc SB, Saidha S, Newsome SD, Ratchford JN, Levy M, Ford E, et al. Optical coherence tomography segmentation reveals ganglion cell layer pathology after optic neuritis. *Brain* 2012; 135: 521-33.
65. Saidha S, Syc SB, Durbin MK, Eckstein C, Oakley JD, Meyer SA, et al. Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. *Mult Scler* 2011; 17: 1449-63.
66. Oberwahrenbrock T, Ringelstein M, Young K, Kaufhold F, Zimmermann H, Keser N, et al. Pattern of retinal alteration in different types of multiple sclerosis measured by high-resolution optical coherence tomography. 5th Joint Triennial Congress ofECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
67. Ratchford J, Seigo M, Farrell S, Shiee N, Eckstein C, Saidha S, et al. Retinal nerve fibre layer thickness is associated with rate of brain atrophy. 5th Joint Triennial Congress ofECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
68. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; 47: 707-17.
69. Aloisi F. CNS B-cells: do they matter? 5th Joint Triennial Congress ofECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
70. Howell OW, Reeves CA, Nicholas R, Carassiti D, Radotra B, Gentleman SM, et al. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain* 2011; 134: 2755-71.
71. Molnarfi N, Patarroyo J, Prod'homme T, Weber M, Linington C, Slavin A, et al. Myelin-specific B cell receptor transgenic mice reveal critical role for B cell accessory function independent of antibodies in pathogenesis of CNS autoimmune disease. 5th Joint Triennial Congress ofECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
72. Bar-Or A. Effects of peripheral B-cell depletion. 5th Joint Triennial Congress ofECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
73. Kappos L, Hartung HP, Freedman MS, Boyko A, Mikol D, Freudensprung U, et al. ATAMS: a randomised trial of the B-cell-targeting agent atacicept in patients with relapsing multiple sclerosis. 5th Joint Triennial Congress ofECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
74. Stadelmann C. Pathological substrates ofMS neurodegeneration. 5th Joint Triennial Congress ofECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
75. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 2010; 133: 1914-29.
76. DeLuca GC, Williams K, Evangelou N, Ebers GC, Esiri MM. The contribution of demyelination to axonal loss in multiple sclerosis. *Brain* 2006; 129: 1507-16.
77. Schirmer L, Albert M, Buss A, Schulz-Schaeffer WJ, Antel JP, Bruck W, et al. Substantial early, but nonprogressive neuronal loss in multiple sclerosis spinal cord. *Ann Neurol* 2009; 66: 698-704.
78. Magliozzi R, Howell OW, Reeves C, Roncaroli F, Nicholas R, Serafini B, et al. A gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 68: 477-93.
79. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain* 2009; 132: 1175-89.
80. Perry H. Contribution of systemic inflammation to MS neurodegeneration. 5th Joint Triennial Congress ofECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
81. Holmes C, Cunningham C, Zotova E, Woolford J, Dean C, Kerr S, et al. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology* 2009; 73: 768-74.
82. Moreno B, Jukes JP, Vergara-Irigaray N, Errea O, Villoslada P, Perry VH, et al. Systemic inflammation induces axon injury during brain inflammation. *Ann Neurol* 2011; 70: 932-42.
83. Tiwari-Woodruff S, Patel R, Moore S, Sasidhar M. Laquinimod treatment enhances myelination and prevents neurodegeneration in the chronic EAE mouse model of MS 5th Joint Triennial Congress ofECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
84. Fisher E, Lee JC, Nakamura K, Rudick RA. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Ann Neurol* 2008; 64: 255-65.
85. Geurts JJC. Visualization and mechanisms of grey matter damage. 5th Joint Triennial Congress ofECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
86. Geurts JJ, Roosendaal SD, Calabrese M, Ciccarelli O, Agosta F, Chard DT, et al. Consensus recommendations for MS cortical lesion scoring using double inversion recovery MRI. *Neurology* 2011; 76: 418-24.
87. Calabrese M, Rinaldi F, Seppi D, Favaretto A, Mattisi I, Perini P, et al. Fractional anisotropy is increased in the normal appearing cortical grey matter in multiple sclerosis. A three-year longitudinal study. 5th Joint Triennial Congress ofECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
88. Gray E, Ginty M, Hares K, Love S, Scolding N, Wilkins A. Changes in peroxisomal function in cerebral cortex in multiple sclerosis are linked to neurodegeneration. 5th Joint Triennial Congress ofECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.
89. Riccitelli G, Rocca MA, Pagani E, Martinelli V, Radaelli M, Falini A, et al. Regional grey matter atrophy is largely unrelated to white-matter tissue loss in relapsing-remitting multiple sclerosis. 5th Joint Triennial Congress ofECTRIMS and ACTRIMS. Amsterdam, NL, October 2011.

Review of the novelties presented at the 27th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) (I)

Summary. The new insights presented at the 5th Joint Triennial Congress of the European and Americas Committees on Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS and ACTRIMS) held in Amsterdam, the Netherlands, 19-22 October 2011, have been summarized at the fourth edition of Post-ECTRIMS meeting held in Madrid in November 2011. Further evidence from epidemiological studies yield a possible relationship between nutrition and alterations of the microbiota that may result in the development of multiple sclerosis (MS) and that may trigger the exacerbation of disease symptoms. Also show the magnitude of impact of comorbidities in multiple sclerosis course as well as the impact of early identification and management. Review of current data on chronic cerebrospinal venous insufficiency and MS sclerosis concludes that there is no role of chronic cerebrospinal venous insufficiency in either multiple sclerosis risk or MS severity. New diagnostic criteria for MS have simplified requirements for demonstrating dissemination of lesions in time. High-field magnetic resonance imaging improves cortical visualization and become a promising tool to detect remyelination and cortical and medullary lesions, and optical coherence tomography is established as a powerful tool for neuroprotection trials. Diffuse meningeal inflammation through B-cell follicle-like structures is associated with cortical pathology and an accelerated clinical course in secondary progressive MS sclerosis. Systemic inflammation may contribute to neurodegeneration processes in MS, and with regard to grey matter damage recent findings conclude that occurs early in disease course, and correlates with future MS-related disability.

Key words. Diagnosis. ECTRIMS. Epidemiology. Multiple sclerosis.