

Aspectos históricos de la esclerosis múltiple

M.A. Moreira^a, C.P. Tilbery^a, M.A. Lana-Peixoto^b, M.F. Mendes^a,
D.R. Kaimen-Maciel^c, D. Callegaro^d

HISTORICAL ASPECTS OF MULTIPLE SCLEROSIS

Summary. Introduction. Multiple sclerosis (MS) is one of the most common diseases of the central nervous system (CNS) in young adults. MS is the most common disorder of the central nervous system in young people living in temperate climate regions. Although a few references to possible cases of the disease come from the XIII century, its scientific observation and systematic study only started in the late XIX century. Development. Robert Carswell e Jean Cruveilhier were the first investigators to document the pathological lesions while the clinical picture was first studied by Charcot. In spite of a huge number of infectious agents has been proposed for the etiology of MS and a genetic susceptibility trait recently defined, the ultimate cause of the disease remains to be determined. The development of diagnostic criteria sets, clinical disability scales and image methods in the latter half of the last century has provided investigators with useful research tools allowing unprecedented advances. In the last 30 years ACTH and corticosteroids have been employed as treatment for MS relapses. Starting in 1993 a new class of drugs called disease modifying agents, such as interferon beta and more recently glatiramer acetate, was introduced with encouraging results. Conclusions. MS is postulated to be a cell-mediated autoimmune disease directed against CNS myelin components and characterized by inflammation and chronic demyelination. This paper is a review of the principal most significant events in the search for knowledge of the disease in the world. [REV NEUROL 2002; 34: 378-83]

Key words. History. Multiple sclerosis.

PRIMERAS DESCRIPCIONES CLINICOPATOLÓGICAS

La historia oficial de la esclerosis múltiple (EM) se inició a mediados del siglo XIX, cuando Robert Carswell y Jean Cruveilhier, dos médicos europeos, comenzaron a escribir sus observaciones sobre una nueva enfermedad. Carswell, autorizado por el museo del University College en Londres a mostrar su colección de croquis del sistema nervioso central (SNC), realizó la primera demostración patológica. De entre aproximadamente 200 fotografías en color de material de autopsias, Carswell había separado algunas que contenían placas inexplicables. Observó los casos ilustrados por él en 1831, primero en forma de fascículo en 1837, y luego, en 1838, en forma de atlas. En uno de los capítulos escribió: 'La faz anterior de la médula espinal presentaba varias placas, de un cuarto a media pulgada de ancho' [1].

Jean Cruveilhier, profesor de Anatomía Patológica en la Facultad de Medicina de la Universidad de París, observó durante autopsias de rutina algunas placas marrones en el SNC y las describió para la comunidad médica en un atlas entre los años 1835 y 1842 [2]. Sin embargo, hacia 1835, describió hallazgos similares a los de Carswell, tanto desde el punto de vista patológico como clínico, atribuyéndole el nombre de afección de la médula con paraplejía. Ésta es, probablemente, la primera descripción de un caso de EM que aparece en la literatura y se presenta como tal,

razón por la cual Charcot atribuyó a Cruveilhier el mérito de haber hecho las primeras ilustraciones de las lesiones ocasionadas por la enfermedad [3,4].

Sin embargo, como Carswell y Cruveilhier fundamentaban sus observaciones en material de necropsias, fue Friedrich Theodor von Frerichs, en Alemania, quien primero correlacionó las lesiones patológicas con los hallazgos clínicos. En 1849, publicó un relato muy parecido a los conceptos actuales de la EM, enfatizando que la enfermedad ocurría más comúnmente en individuos jóvenes; se caracterizaba por progresión lenta, afectaba inicialmente un lado del cuerpo y, a veces, presentaba recurrencias. Consecuentemente, su pupilo Valentiner, en 1856, describió dos casos con episodios y remisiones y con presencia de síntomas cognitivos [3].

Carl Rokitansky en 1857, describió que las placas podrían representar proliferación de tejido conectivo en la médula, el puente y el bulbo, y producir paraparesia progresiva. Eduard Rindfleisch, en 1863, fue el primero en llamar la atención sobre las alteraciones perivasculares, influyendo las futuras ideas en la patogénesis de la enfermedad. Sin embargo, la desmielinización y la astrocitosis las describió primero Fromann en 1864 [3].

El mérito de las primeras descripciones clínicas y anatómicas detalladas de la enfermedad, hasta hoy válidas, se atribuye a Jean-Martin Charcot. Principal autoridad europea en parálisis, atrajo a médicos de todas las partes del mundo a sus concurridas conferencias [5,6]. El término 'esclerosis en placas' lo introdujo Edmé Félix Alfred Vulpian, gran colaborador de Charcot; el 6 de mayo de 1866, mientras presentaba y discutía tres observaciones de la enfermedad ante la Sociedad Médica de los Hospitales de París, usó este nombre nuevo [7].

El 14 de marzo de 1868, Charcot difundió su célebre publicación que identificaba una nueva enfermedad previamente confundida con parálisis. Charcot tuvo a su servicio, durante años, a un empleado que temblaba y padecía nistagmo y trastornos de la marcha, y a quien él mismo había diagnosticado *tabes dorsalis* espasmódica; su autopsia, también efectuada por Charcot, reveló

Recibido: 03.09.01. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 10.10.01.

Brazilian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (BCTRIMS).

^a Disciplina de Neurologia. Santa Casa. São Paulo. ^b Serviço de Neurologia e Neurocirurgia. Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte. ^c Disciplina de Neurologia. Universidad Estadual. Londrina. ^d Departamento de Neurologia. Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. São Paulo. Brasil.

Correspondencia: Dr. Marcos Aurélio Moreira. Rua Jaguaribe, 629-6B. CEP: 01224-001. São Paulo, Brasil. E-mail: drmarcosmoreira@uol.com.br

© 2001, REVISTA DE NEUROLOGÍA

la existencia de placas [4]. Charcot enfatizaba que la esclerosis múltiple es una entidad clinicopatológica distinta al presentar lesiones diseminadas en el tiempo y el espacio, y al manifestarse clínicamente con períodos de agudización y remisión, con predominio de afectación de la mielina, principalmente en la región periventricular, el nervio óptico y la médula espinal [3,5,6].

Debido a la reputación y notoriedad de Charcot, la noticia de la nueva enfermedad se difundió rápidamente. Sin embargo, al identificar solamente tres síntomas de la enfermedad—observados en su empleado—, el diagnóstico quedó limitado durante años. De hecho, hasta los años 50, los japoneses parecían inmunes a la EM porque, como se sabe, poseen predominio de los síntomas ópticos [3,5,6].

A pesar de que el primer relato de EM en la literatura estadounidense fue el famoso ‘The case of the late Dr. CW Pennock’, presentado el 4 de diciembre de 1867 en el College of Physicians en Filadelfia por JC Morris, se acredita a Edward Seguin el mérito de las primeras descripciones de la enfermedad en Estados Unidos. Pennock fue un médico que, durante unos 24 años, sufrió debilidad progresiva y adormecimiento en sus miembros que lo incapacitaban para deambular. Observó que las temperaturas más elevadas disminuían su sensibilidad táctil. En su necropsia se observaron placas en la médula espinal y múltiples lesiones en la sustancia gris. Seguin fue quien introdujo el término de ‘esclerosis múltiple’ en la literatura médica en 1878 [3].

Los primeros relatos clínicos de la EM en la literatura médica británica los publicó William Moxon en 1873; en Canadá, la enfermedad fue inicialmente demostrada en autopsias por William Osler en 1880 [3].

James Dawson, en 1916, sumó todo el conocimiento de la enfermedad hasta ese tiempo y fue quien más contribuyó, en relación con los hallazgos patológicos de la enfermedad, en la literatura de lengua inglesa [3].

En 1906, Otto Marburg hizo el primer relato clinicopatológico de casos fulminantes de EM aguda que llevaron a la muerte en un período aproximado de un año. Marburg también describió un convincente ejemplo de esclerosis concéntrica que Balo, en 1928, denominó encefalitis periaxial concéntrica. Es interesante observar que Marburg también identificó una alteración axonal aguda y la presencia de atrofia de fibras nerviosas [3].

OBSERVACIONES DE PROBABLES CASOS CLÍNICOS

Casos probables de la enfermedad ya se conocían desde el siglo XIII. Poser relata que, durante su *fellowship* en el Instituto de Investigación de la Universidad de Harvard, Margaret Cormack descubrió una historia descrita en Islandia, entre 1293 y 1323, en la que una joven llamada Halla, tras una pérdida súbita de la visión y de la capacidad del habla, oró al santo Thorlakr y con su intercesión se recuperó en siete días [8].

En otro relato, Medaer describió el caso de santa Lidwina de Schiedam. Lidwina nació el 18 de abril de 1380 en Schiedam, en los Países Bajos. En 1396, cuando patinaba, sufrió una caída y se fracturó una costilla del lado derecho. Se le formó un absceso en el lugar de la fractura y la cicatrización fue difícil. Experimentó dificultad para caminar, necesitando apoyo. Presentaba también dolores lancinantes en los dientes y cefalea. La enfermedad evolucionó muy lentamente durante 37 años, tiempo durante el cual presentó parálisis de ambas piernas, parálisis del brazo derecho, parálisis facial, disminución de la visión, trastornos de la sensi-

bilidad y disfagia. Al final de su vida, sufrió varias heridas (probables escaras de decúbito); falleció el 14 de abril de 1433 [9].

Tal vez el caso más famoso y la mejor descripción de la historia sea el de sir Augustus Frederick d’Este (1794-1848), uno de los nietos ilegítimos del rey Jorge III de Inglaterra y sobrino de la reina Victoria. Los detalles de su enfermedad se conocieron gracias al trabajo de Douglas Firth, quien descubrió su diario en 1940. En el mismo, D’Este describió con detalles sus 25 años de síntomas recurrentes, incluyendo trastorno visual, pérdida del equilibrio, parestesias en los miembros y parálisis [10].

CONSIDERACIONES ETIOPATOGÉNICAS Y TERAPÉUTICAS

Pierre Marie hizo una de las más importantes contribuciones al estudio de la EM. En 1884, clasificó los trastornos de la marcha distinguiendo los componentes espástico y cerebelar, caracterizó los trastornos vesicales, intestinales y sexuales, reconoció la gran variabilidad de los síntomas iniciales, apuntó un número de síndromes característicos y documentó el curso clínico de la enfermedad; incluyó la categoría de EM benigna y distinguió las formas progresiva primaria y progresiva secundaria. En relación al factor etiopatogénico, Pierre Marie observó que las agudizaciones de la EM ocurrían después de las enfermedades infecciosas o estados febriles; consideró que la asociación anecdótica entre una infección aguda (fiebre tifoidea, neumonía, difteria, sarampión, varicela, escarlatina, cólera, malaria y exantema infantil) y el inicio de la EM sería una evidencia suficiente para establecer una relación causal. Luego reconsideró esta impresión, aunque indicaba como tratamiento el yoduro de potasio, el yoduro de sodio y el mercurio, que para él poseían cualidades antiinflamatorias [11].

En 1888, sir William Gowers, un neurólogo británico, relató la ocurrencia de la enfermedad en hermanos y notó una frecuencia más alta después de una enfermedad exantemática. Describió la neuritis óptica uni o bilateral, con o sin edema del disco, y las alteraciones pupilares. Gowers desaconsejaba la gravidez en el curso de la enfermedad y mantenía un concepto muy prudente, válido hasta hoy: ‘Cuanto más conocemos sobre las causas y las bases patológicas de la enfermedad en distintos casos, métodos más racionales podrán hacer brillar las perspectivas terapéuticas’ [12].

En 1899, James Samuel Risien Russell consideró poco probable una etiología infecciosa para la EM, pero consideró que la gripe podía desempeñar un papel durante su evolución. Risien Russell añadió nuevos abordajes al estudio de las manifestaciones oculares y amplió la lista de condiciones en el diagnóstico diferencial, incluyendo la esclerosis lateral primaria, la pseudo-esclerosis de Westphal y otras leucodistrofias. Por último, aconsejó, también con empirismo, que los pacientes debían evitar el exceso de fatiga y frío, así como ‘moderar el vino y el sexo’ [3].

Dos trabajos destacaron en la escuela neurológica alemana a finales del siglo XIX. Adolf Strumpell, en 1896, fue un firme partidario de la teoría de supercrecimiento glial como etiología de la EM, asociado a fenómenos precipitantes (tóxicos o infecciosos). Strumpell estaba convencido del papel del trauma físico en la patogénesis de la enfermedad. Hermann Oppenheim describió la teoría tóxica según la cual el estaño, el óxido carbónico y el mercurio, pero no el zinc ni el magnesio, se consideraban como causas tóxicas de la EM. Oppenheim preconizaba el uso de nitrato y de yoduro de potasio como formas de tratamiento y aconsejaba una suave aplicación de corrientes galvánicas en la espalda y en

la cabeza de los pacientes; además, solía visitar las estaciones balnearias de Oyenhause y Nanheim, relacionadas con la aplicación de sanguijuelas [3].

En los años 30, basándose en la presencia de desmielinización en las proximidades de vénulas, Putnam, neurólogo estadounidense, creyó que el proceso sería primariamente trombótico. Con esto, alrededor de 1947, se preconizó el tratamiento con anticoagulantes, particularmente con dicumarina. Luego verificó que sus riesgos serían mayores que los dudosos beneficios y abandonó la anticoagulación [13].

Durante los años 20 y 30 se utilizaron otros métodos: procedimientos quirúrgicos como la simpatectomía, la sección de raíz y la laminectomía, así como tratamientos parenterales como la fibrolisina, la sueroterapia hemolítica, la autotransfusión y el implante de bazo, timo, tiroides, hígado y cerebro [3].

EL DILEMA DE LA INFECCIÓN COMO FACTOR ETIOPATOGÉNICO

La hipótesis de un agente infeccioso y la posibilidad de la transmisión de la EM generaron varias controversias en la literatura. En 1913, el inglés Bullock alegaba haber transmitido la enfermedad del hombre a conejos [14]. En 1917, Steiner y Kuhn reprodujeron este hallazgo inyectando líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con EM a cerdos o conejos. Este aparente suceso se siguió de muchos fracasos [3].

En 1905, el descubrimiento del treponema como agente de la sífilis por parte de Fritz Richard Schaudinn despertó un gran interés por el papel de la espiroqueta como causa potencial de la EM; incluso llegó a describir la presencia de este microorganismo durante la vida en tejidos extirpados a pacientes. Steiner y Kuhn identificaron espiroquetas en cerebros y médulas espinales en necropsias de pacientes supuestamente con EM. Para su tratamiento recomendaron el uso del salvarsán, una sustancia orgánica arsenical usada en el tratamiento de la sífilis. Las terapias antisifilíticas se utilizaron hasta la Segunda Guerra Mundial [15].

A mediados de los años 20, el papel probable de la sífilis como causa de la EM condujo a tratamientos por la fiebre (piretoterapia). Así, se recurrió a varios procesos más o menos empíricos: inyecciones intravenosas de la vacuna tifoidea, inyecciones intramusculares de leche estéril e inducción por la malaria o por métodos eléctricos. Por entonces, Denny-Brown se mostró contrario a ese tipo de tratamiento, afirmando que raramente era beneficioso y, a veces, incluso era yatrogénico [3].

Estas acotaciones culminaron con el estudio de Kathleen Chevassut en 1930, encorajada por el eminente neurólogo británico James Purves-Stewart; el organismo *Spherula insularis*, designado como virus, se cultivó en el LCR de más del 90% de pacientes con EM. Sociedades neurológicas muy respetables criticaron el descubrimiento. Purves-Stewart afirmó haber registrado cultivo positivo en el 93% de los 269 casos de EM y haber obtenido buenos resultados en el tratamiento con una 'vacuna autógena muerta por 0,5% de fenol'. La teoría esferulítica dejó abruptamente de interesar después del simposio de la Royal Society of Medicine en 1931, cuando Denis Brinton demostró la falta de evidencias científicas –anteriormente relatadas por Carmichael– que sostuvieran esa teoría. Nada más se supo de Chevassut, quien abandonó el recinto en medio de llantos y nunca más se la volvió a encontrar en los círculos neurológicos [16-18].

En la historia de la etiología de la EM se implicó una larga lista de agentes víricos, basada en casos aislados pero nunca

confirmados en estudios retrospectivos. Esta lista incluye el virus de la rabia, herpes simple, parainfluenza virus 1, virus del sarampión, citomegalovirus y coronavirus. Posteriormente se sospechó en relación a los retrovirus, como el HTLV-I, el HTLV-II y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), dejados de lado por estudios subsecuentes. Recientemente, el herpes virus humano tipo 6 (HHV-6) se ha implicado como posible agente desencadenante de la enfermedad. Varios factores sustentan esta hipótesis, como la exposición ubicua precoz en la infancia, el neurotropismo, la reactivación rápida y la extensión de los tipos celulares que infecta [19].

Posibles relaciones entre EM y algunos agentes infecciosos continúan enfatizándose. El hallazgo de serología para *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme), reactiva en un paciente con EM sin señales sugerentes de infección, parece un improbable indicador de enfermedad de Lyme [20,21]. Se está investigando la relación de la EM y *Chlamydia pneumoniae* en lesiones cerebrales de pacientes, con resultados controvertidos [22,23]. Recientemente se ha descrito que el virus de Epstein-Barr (VEB) desempeña un papel en la etiología de la EM; sin embargo, los estudios epidemiológicos no han ofrecido conclusiones, en parte por la alta prevalencia de infecciones previas en individuos sin EM [24]. Por eso, un estudio reciente demuestra asociación entre reactivación del VEB y la actividad de la enfermedad en pacientes con EM, y sugiere un papel indirecto del VEB como activador del proceso de base de la enfermedad [25].

EVIDENCIAS DE UNA ENFERMEDAD AUTOINMUNE

El concepto de EM como una enfermedad autoinmune lo estableció en 1935 Thomas Rivers, del Rockefeller Institute de Nueva York, mediante la producción de encefalitis alérgica experimental (EAE) por inoculación de tejido neural en monos. En 1942, Kabat et al identificaron proteínas anormales en el LCR de personas afectadas por EM, con patrones conocidos como bandas oligoclonales (BO). Las BO no significan únicamente un test diagnóstico válido para la EM, sino también una gran evidencia del papel del sistema inmune en la enfermedad [26-28].

ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS Y DE MIGRACIONES

En relación a los estudios epidemiológicos y de migraciones, merece citarse el de Charles Davenport en 1922, quien al notar la alta prevalencia de la enfermedad en el norte de Estados Unidos –particularmente alrededor de los grandes lagos–, se sorprendió con una distribución semejante al de otras enfermedades como el bocio, y en un grupo concreto como el de inmigrantes suecos y finlandeses que vivían en esa región del país. También destaca el estudio de Steiner, en 1938, quien investiga la asociación con factores geográficos, y el Ulett, en 1946, quien enfatiza la mayor prevalencia de esta enfermedad en países templados con clima frío y ubicados en el hemisferio norte [3,29].

En 1962, Alter et al [30] demostraron que tanto en los descendientes de inmigrantes europeos nacidos en Israel, como en los israelíes nativos, el riesgo de EM era menor. Con todo, entre inmigrantes recientes, la incidencia en cada grupo se asemeja con el del lugar de nacimiento. En 1967, Dean [31], en su estudio sobre inmigrantes ingleses de Sudáfrica, refería que la edad límite para alterar el riesgo de adquirir la enfermedad era de 15 años.

La ocurrencia y el significado de las epidemias en la EM los

estudió Kurtzke en los años 70 en las islas Feroe. Kurtzke creía que un posible agente infeccioso habría sido llevado a aquellas islas por las tropas de ocupación británica en la Segunda Guerra Mundial. En las islas Feroe –un grupo de 15 islas volcánicas localizadas entre Islandia y Escocia–, hasta 1943 no se había descrito un solo caso de EM entre sus nativos. Entonces, entre 1944 y 1949, la incidencia anual aumentó a 7,1 casos por 100.000 habitantes. Los científicos creen que este aumento se relacionaría directamente con el desembarco en las islas, durante cinco años desde 1941, de cerca de 1.500 a 7.000 soldados de las tropas británicas. Piensan también que los soldados portaban un determinado agente infeccioso y que, a pesar de todo, se mantenían asintomáticos [32].

GENÉTICA Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La participación genética en la etiología de la EM se viene discutiendo desde hace más de un siglo. Eichhorst, en 1896, creía que la enfermedad era hereditaria y transmisible. Estudios genéticos realizados en Dinamarca a partir de 1972 demostraron la existencia de una relación entre antígenos del sistema HLA y la EM. En la década de los años 90, Sadovnick evidenció la susceptibilidad genética para la enfermedad por medio de la herencia poligénica, dentro y fuera del complejo de histocompatibilidad mayor (MHC) [33].

En 1994, Poser publicó la teoría de la presencia del trazo de la EM, que se define como una condición sistémica no patológica, causada por una susceptibilidad genética heredada mediante la herencia poligénica del sistema HLA. Esto ocasionaría, en los portadores de la EM y sus hermanos sanos, respuestas inmunológicas semejantes –como la acentuada reactividad inmunológica a una gran cantidad de diferentes antígenos–, además de la presencia de BO en el LCR. Para el desencadenamiento de la EM sería necesaria una alteración en la integridad de la barrera hematoencefálica y la migración de leucocitos y linfocitos T sensibilizados para el SNC [34]. En 1995, Poser consideró que los vikingos podrían haber actuado como un medio de diseminación de la susceptibilidad genética de la EM en diversas regiones del mundo. Esto explicaría índices más elevados en los habitantes de las islas Canarias, los palestinos de Kuwait, los sardes y los parsis de la India [35].

LAS ESCALAS DEL ESTADO DE DISCAPACIDAD Y LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En 1955, Kurtzke desarrolló la primera escala para definir el estado de discapacidad física en EM, la *Disability Status Scale* (DSS) [36], que se aceptó mundialmente y sirvió de base para el primer ensayo doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado y multicéntrico del tratamiento de la EM, en 1957, sobre la evaluación de la isoniacida como posible tratamiento [37]. En 1983, Kurtzke publicó una versión ampliada de su escala – *Expanded Disability Status Scale* (EDSS)– [38]. Actualmente, a pesar de varias críticas, la EDSS es la escala más utilizada en todo el mundo, y funciona como un lenguaje universal entre los investigadores de la enfermedad.

Diversos criterios diagnósticos de la EM se han propuesto formalmente, como los de Allison y Millar [39], Schumacher et al [40], McAlpine et al [41], Rose et al [42], McDonald y Halliday [43], y Poser et al [44].

Los criterios diagnósticos más ampliamente usados en la actualidad son los de Schumacher et al y Poser et al. Los criterios

de Schumacher et al enfatizan la diseminación en el tiempo y el espacio, el diagnóstico diferencial, el examen neurológico alterado, la edad comprendida entre 10 y 50 años, la presencia de dos episodios y –muy importante– que el diagnóstico sea realizado por un neurólogo clínico con experiencia [40].

Los criterios de Poser et al se publicaron en 1983 como orientativos de protocolos de investigación. El diagnóstico de EM es posible sólo con la presencia de un episodio y se enfatiza la complementación diagnóstica con exámenes paraclínicos: demostración de BO o pico de inmunoglobulina G (IgG) en el LCR, alteraciones en los potenciales evocados y test urodinámico [44].

De acuerdo con Poser et al, la diseminación en el espacio puede ser comprobada por el examen clínico, y también con la RM craneal, y en ausencia de ésta, con los potenciales evocados. La diseminación en el tiempo se basa únicamente en los signos clínicos y en el criterio inflamatorio (alteraciones humorales), factores tan significativos como los otros dos (espacial y temporal) [44].

En 2001, las directrices para el diagnóstico de EM han sido revisadas por McDonald et al, quienes han simplificado la clasificación en dos categorías: esclerosis múltiple y esclerosis múltiple posible. Han sugerido que la diseminación en el tiempo también podría observarse a través de señales en la RM craneal tres meses después del episodio clínico previo o de RM previa. También han sugerido el uso del criterio inflamatorio, como segunda condición, en vez del criterio espacial cuando éste no se identifica por la clínica y exámenes paraclínicos [45].

EL USO DE LA INVESTIGACIÓN PARACLÍNICA

A pesar del desarrollo de técnicas sofisticadas de investigación de la EM, la historia clínica y el examen neurológico siempre se han considerado como los principales instrumentos diagnósticos.

En 1922, Hinton verificó varias veces anomalías del LCR en pacientes con EM. La anomalía característica se verificó con la reacción coloidal de oro: el 50% de los materiales mostraba una curva parética (compatible con EM), y el 20%, una curva luética [46].

En 1945, Freedman y Cohen constataron por primera vez anomalías en exámenes de imagen. Utilizando la neumoencefalografía, demostraron dilatación ventricular y atrofia cortical [47]. En 1979, Haughton et al [48], mediante mielografía, demostraron alargamiento medular en un caso de mielitis transversa. Cala y Mastaglia [49] fueron pioneros en el uso de la tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo, en la década de los 70, para el estudio de la EM. Además de auxiliar en el diagnóstico, la TAC mostró bastante utilidad para eliminar otras enfermedades en el diagnóstico diferencial de la EM. A través del trabajo pionero de Young et al, en 1981 [50], se evidenció la irrefutable y creciente importancia de la resonancia magnética (RM) craneal en el diagnóstico y el tratamiento de pacientes. Hoy sabemos que cerca del 95-99% de los exámenes evidencian alteraciones, y se pone en duda el diagnóstico en pacientes cuya RM muestra un neuroeje normal.

La utilidad de los potenciales evocados en el diagnóstico de la EM se estableció mediante los trabajos de Halliday et al en 1972, quienes demostraron alteraciones en el potencial evocado visual en pacientes con neuritis óptica [51]. En 1979, Smith et al demostraron la ocurrencia de remielinización –restableciendo la conducción– y la presencia de correlaciones neurofisiológicas mediante hallazgos histológicos [52].

EL ACTH Y LOS CORTICOSTEROIDES, PRIMEROS FÁRMACOS EFICACES

En 1951, Fog describió mejoría clínica en 14 de 31 pacientes tratados con corticotropina (ACTH), y en 1952 sugirió que la respuesta favorable ocurriría principalmente en pacientes con deterioro neurológico reciente [53]. En 1956, Cossa et al relataron beneficio aparente en sólo uno de seis casos tratados con ACTH, y Claisse et al, en menos de la mitad de varios casos [53]. Las observaciones cuidadosas de Alajouanine, en 1956, produjeron nuevamente resultados equívocos, pero indicaron un posible valor en casos agudos [53]. Sin embargo, el primer ensayo terapéutico controlado lo realizaron, en 1961, Miller et al, por medio del empleo de ACTH en el tratamiento de las recaídas de la EM, obteniéndose mejoría significativa en los pacientes tratados [53]. El primer estudio cooperativo y doble ciego en la historia del tratamiento de la EM lo dirigieron Rose et al en 1970; mientras un grupo de pacientes con ataques agudos de la enfermedad recibió ACTH, otro grupo similar recibió placebo. El tratamiento con ACTH promovió la recuperación de los síntomas de forma más efectiva y rápida. Este estudio sirvió como tratamiento patrón durante muchos años [54].

Los corticosteroides se introdujeron en el tratamiento de los episodios de la enfermedad en 1980, mediante el trabajo de Dowling et al [55]. En 1986, Durelli et al publicaron el primer estudio aleatorizado y controlado por placebo: administraron metilprednisolona intravenosa en dosis altas, y la mejoría clínica se correlacionó con hallazgos inmunológicos en el LCR [56]. Hasta hoy, se discute acerca de cuál de las alternativas de tratamiento puede ser más beneficiosa (ACTH o corticosteroides) y cuáles pueden ser las dosis y vías de administración óptimas.

FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

En 1993 se publicó el primer trabajo bien conducido, aleatorizado y doble ciego, utilizando como terapia inmunomoduladora el interferón (IFN) beta-1b (Betaferon®). El fármaco lo aprobó la

Food and Drug Administration (FDA) estadounidense al reducir la gravedad y frecuencia de los episodios [57]. En 1996, el IFN beta-1a (Avonex®) [58] se aprobó al disminuir el desarrollo de la incapacidad y reducir la frecuencia de los episodios. En 1998 se publicaron dos importantes ensayos; uno de ellos introducía una nueva terapia, no el IFN, sino el acetato de glatiramer (Copaxone®), capaz de alterar el curso natural de la enfermedad [59]. El otro estudio, utilizando IFN beta-1a (Rebif®), demostró que dosis más altas del medicamento aumentaban su efecto protector [60].

SOCIEDADES Y COMITÉS DE INVESTIGACIÓN

Dando inicio al proceso de organización de especialistas y pacientes mediante la apertura de sociedades en Estados Unidos, en 1946 se fundó la National Multiple Sclerosis Society (NMSS), con sede en Nueva York y con más de 500.000 miembros. En 1967 se fundó la International Federation of Multiple Sclerosis Societies (IFMSS), que agrupa a más de 30 países, y en 1986, el Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC), actualmente considerado como la principal organización de profesionales interesados en el estudio y la asistencia a los portadores de EM.

Para facilitar las investigaciones y el intercambio entre los diversos centros especializados surgen en el mundo varios comités de investigación y tratamiento de la EM. Así se fundaron el European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), en 1982; el American Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS), en 1996; el Latin American Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (LACTRIMS), en 1999; y el Brazilian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (BCTRIMS), en 1999, en Brasil.

La historia de la EM, como la propia historia de la medicina, revela muchas dudas, errores y frustraciones. Su riqueza, sin embargo, destaca por el genio de algunos y por la capacidad de observación científica de otros, pero, fundamentalmente, por el ímpetu de trabajo de muchos para disminuir el sufrimiento del prójimo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carswell R. Pathological anatomy: illustrations of the elementary forms of disease. London: Orme, Brown, Green & Longman; 1838.
2. Cruveilhier J. Anatomie pathologique du corps humain; descriptions avec figures lithographiées et coloriées; des diverses alterations morbides dont le corps humain est susceptible. Paris: JB Baillière; ca. 1841.
3. Compston A. The story of multiple sclerosis. In Compston A, Ebers G, McDonald I, Lassmann H, Matthews B, Wekerle H, eds. *Multiple sclerosis*. London: Churchill Livingstone; 1999. p. 3-42.
4. Rascol, A, Clanet M. La sclérose en plaques. De Charcot et Vulpian a nos jours. *Rev Neurol (Paris)* 1982; 138: 921-30.
5. Charcot JM. Comptes rendus des seances et memoires lus a la Société de Biologie. *Comp Rend Soc Biol* 1868; 20: 13-4.
6. Charcot JM. Histologie de la sclérose en plaque. *Gazette Hospital (Paris)* 1868; 41: 554-66.
7. Vulpian EFA. Note sur la sclérose en plaques de la moelle épinière. *Un Med Prat Franc* 1866; 30: 459-65.
8. Poser CM. The epidemiology of multiple sclerosis: a general overview. *Ann Neurol* 1994; 36: S180-93.
9. Medaer R. Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14th century? *Acta Neurol Scand* 1979; 60: 189-92.
10. Firth D. The case of Augustus d'Esté. Cambridge: Cambridge University Press; 1948.
11. Marie P. La sclérose en plaques et maladies infectieuses. *La Progres Medicales* 1884; 12: 287-9.
12. Gowers WR. A manual of disease of the nervous system. London: J & A Churchill; 1888. p. 507-19.
13. Putnam TJ, Chiavacci LV, Hoff H. Results of treatment of multiple sclerosis with dicoumarin. *Arch Neurol* 1947; 57: 1-13.
14. Bullock WE. The experimental transmission of disseminated sclerosis to rabbits. *Lancet* 1913; 25: 1185-6.
15. Steiner G, Kuhn L. Acute plaques in multiple sclerosis, their pathogenic significance and the role of spirochetes as etiological factors. *J Neuropath Exp Neurol* 1952; 11: 343-73.
16. Chevassut K. Aetiology of disseminated sclerosis. *Lancet* 1930; 1: 522-60.
17. Purves-Stewart J. A specific vaccine treatment in disseminated sclerosis. *Lancet* 1930; 1: 560-4.
18. Carmichael EA. The aetiology of disseminated sclerosis: some criticisms of recent work especially with regard to the 'Spherula insularis'. *Proc R Soc Med* 1931; 34: 591-9.
19. Johnson RT. The virology of demyelinating diseases. *Ann Neurol* 1994; 36: 54-60.
20. Coyle PK, Krupp LB, Doscher C. Significance of reactive Lyme serology in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1993; 34: 745-7.
21. Lana-Peixoto MA. Multiple sclerosis and positive Lyme serology. *Arq Neuropsiquiatr* 1994; 52: 566-71.
22. Sriram S, Stratton CW, Yao S, Tharp A, Ding L, Bannan JD, et al. *Chlamydia pneumoniae* infection of the central nervous system in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999; 46: 6-14.
23. Hammerschlag MR, Ke Z, Lu F, Roblin P, Boman J, Kalman B. Is *Chlamydia pneumoniae* present in brain lesions of patients with multiple sclerosis? *J Clin Microbiol* 2000; 38: 4274-6.
24. Ascherio A, Munch M. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Epidemiology* 2000; 11: 220-4.
25. Wandinger K, Jabs W, Siekhaus A, Bubel S, Trillenber P, Wagner H, et al Association between clinical disease activity and Epstein-Barr virus reactivation in MS. *Neurology* 2000; 55: 178-84.

26. Rivers TM, Schwentker FF. Encephalomyelitis accompanied by myelin destruction experimentally produced in monkeys. *J Exp Med* 1935; 61: 689-702.
27. Kabat EA, Wolf A, Bezer AE. Rapid production of acute disseminated encephalomyelitis in rhesus monkeys by injection of brain tissue with adjuvants. *Science* 1946; 104: 363.
28. Kabat EA, Freedman DA, et al. A study of the crystalline albumin, gamma globulin and total protein in the cerebrospinal fluid of one hundred cases of multiple sclerosis and in other diseases. *Am J Med Sci* 1950; 29: 548-55.
29. Davenport C. Multiple sclerosis: from the standpoint of geographic distribution and race. *Arch Neurol Psychiatry* 1922; 8: 51-8.
30. Alter M, Halpern L, Kurland LT, Bornstein B, Leibowitz U, Silbertein J. Multiple sclerosis in Israel. *Arch Neurol* 1962; 7: 253.
31. Dean G. Annual incidence, prevalence, and mortality of multiple sclerosis in white south-african-born and white immigrants to South-Africa. *Br Med J* 1967; 2: 724-30.
32. Kurtzke JF. Epidemiological contributions to multiple sclerosis: an overview. *Neurology* 1980; 30: 61-79.
33. Sadovnick AD. Genetic epidemiology of multiple sclerosis: a survey. *Ann Neurol* 1994; 36: S194-203.
34. Poser CM. Multiple sclerosis. Observations and reflexions—a personal memoir. *J Neurol Sci* 1994; 107: 127-40.
35. Poser CM. Vikings voyages: the origin of multiple sclerosis? An essay in medical history. *Acta Neurol Scand* 1995; S161: 11-22.
36. Kurtzke JF. A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis. *Neurology (Minneapolis)* 1955; 5: 580-3.
37. Veterans Administration Multiple Sclerosis Study Group. Isoniazid in treatment of multiple sclerosis. Report on Veterans Administration cooperative study. *JAMA* 1957; 163: 168-72.
38. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-52.
39. Allison RS, Millar JHD. Prevalence and familial incidence of disseminated sclerosis (a report of the Northern Ireland Hospitals Authority on the results of a three-year survey): prevalence of disseminated sclerosis in northern Ireland. *Ulster Med J* 1954; 23: 5-27.
40. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1965; 122: 552-68.
41. McAlpine D, Lumsden CE, Acheson ED. Multiple sclerosis: a reappraisal. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1972.
42. Rose AS, Elison GW, Myers LW, Tourtellotte WW. Criteria for the clinical diagnosis in MS. *Neurology* 1976; 26: 20-2.
43. McDonald WI, Halliday AM. Diagnosis and classification of multiple sclerosis (review). *Br Med Bull* 1977; 33: 4-9.
44. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald I, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-31.
45. 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.
46. Hinton WA. CSF in multiple sclerosis. In Ayer JB, Foster HE, eds. Association for research in nervous and mental diseases. Vol. 2. New York: Paul B. Hoeber; 1922. p. 113-21.
47. Freedman W, Cohen R. Electroencephalographic and pneumoencephalographic studies of multiple sclerosis. *Arch Neurol Psychiatr* 1945; 53: 246-7.
48. Houghton VM, Ho KC, Boe-Decker RA. The contracting cord sign of multiple sclerosis. *Neuroradiology* 1979; 17: 207-9.
49. Cala LA, Mastaglia FL. Computerized axial tomography in multiple sclerosis. *Lancet* 1976; 1: 689.
50. Young IR, Hall AS, Pallis CA, Bydder GM, Légg NJ, Steiner RE. Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *Lancet* 1981; 11: 1063-6.
51. Halliday AM, McDonald WI, Mushin J. Delayed visual evoked response in optic neuritis. *Lancet* 1972; 1: 982-5.
52. Smith KJ, Blakemore WF, McDonald WI. Central remyelination restores secure conduction. *Nature* 1979; 280: 395-6.
53. Miller H, Newell DJ, Ridley A. Multiple sclerosis: treatment of acute exacerbations with corticotropin (ACTH). *Lancet* 1961; 2: 1120-2.
54. Rose AS, Kuzma JW, Kurtzke JF, Namerow NS, Sibley WA. Cooperative study in the evaluation of therapy in multiple sclerosis. ACTH versus placebo: final report. *Neurology* 1970; 20: 1-59.
55. Dowling PC, Bosch VV, Cook SD. Possible beneficial effect of high dose intravenous steroid therapy in acute demyelinating disease and transverse myelitis. *Neurology* 1980; 36: 238-43.
56. Durelli L, Cocito D, Riccio A, Barile C, Bergamasco B, Baggio GF, et al. High-dose intravenous methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis: clinical-immunologic correlations. *Neurology* 1986; 36: 238-43.
57. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta 1-b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1993; 43: 655-61.
58. Jacobs LD, Rudick RA, Cookfair DL, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta 1-a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 285-94.
59. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology* 1998; 50: 701-8.
60. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta 1-a SC in Multiple Sclerosis Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon beta 1-a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498-510.

ASPECTOS HISTÓRICOS DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Resumen. Introducción. La esclerosis múltiple (EM) es una de las enfermedades neurológicas más comunes que afectan a adultos jóvenes en países de clima templado. Aunque referencias en cuanto a posibles casos de EM datan ya del siglo XIII, la observación científica y la sistematización de su conocimiento se iniciaron a finales del siglo XIX. Desarrollo. Robert Carswell y Jean Cruveilhier se consideran los primeros médicos en describir las lesiones anatomopatológicas, Vulpian fue quien usó por primera vez el término 'esclerosis en placas', y Charcot, quien inició la caracterización sintomática de la enfermedad. La etiopatogénesis de la EM todavía se desconoce, aunque un gran número de agentes infecciosos se han implicado a lo largo del tiempo y una influencia genética se ha definido en los últimos años. Desde la segunda mitad del siglo XX se establecieron los criterios de diagnóstico y las escalas de discapacidad que, junto con los métodos de imagen, posibilitaron grandes avances en las investigaciones. El ACTH y los corticosteroides se usan en el tratamiento de las recaídas de la EM desde la década de los años setenta, mientras que a partir de 1993 se comenzaron a administrar fármacos inmunomoduladores, capaces de modificar la historia natural de la enfermedad. Conclusiones. Se considera que la EM es una enfermedad autoinmune mediada por células dirigidas contra la mielina y sus componentes en el sistema nervioso central, y se caracteriza por inflamación y desmielinización crónica. Este artículo analiza los hechos más significativos en el estudio de la EM en todo el mundo. [REV NEUROL 2002; 34: 378-83]

Palabras clave. Esclerosis múltiple. Historia.

ASPECTOS HISTÓRICOS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Resumo. Introdução. A esclerose múltipla (EM) é uma das doenças neurológicas mais comuns que afecta adultos jovens em países de clima temperado. Embora as primeiras referências quanto a possíveis casos de EM datam do século XIII, a observação científica e a sistematização do seu conhecimento tiveram início apenas em finais do século XIX. Desenvolvimento. Robert Carswell e Jean Cruveilhier são considerados os primeiros médicos a descrever as lesões anatomopatológicas; Vulpian foi quem iniciou a caracterização sintomática da doença. A etiopatogénese da EM é contudo desconhecida, embora sejam implicados um grande número de agentes infecciosos e nos últimos anos se tenha falado de uma influência genética. A partir da segunda metade do século XX estabeleceram-se os critérios de diagnóstico e as escalas de incapacidade que, associadas aos métodos de imagem, permitiram grandes avanços nas investigações. O ACTH e os corticosteróides são utilizados no tratamento das recaídas da EM desde a década de 70, enquanto que a partir de 1993 iniciou-se o uso dos fármacos imunomoduladores, capazes de modificar a história natural da doença. Conclusões. Considera-se que a EM é uma doença autoimune mediada por células dirigidas contra a mielina e seus componentes no sistema nervoso central; caracteriza-se por inflamação e desmielinização crónica. Este artigo analisa os factos mais significativos do estudo da EM em todo o mundo. [REV NEUROL 2002; 34: 378-83]

Palavras chave. Esclerose múltipla. História.