

CAPÍTULO 3

PATOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

CAMILO ARRIAGADA R., JORGE NOGALES-GAETE, CRISTIÁN MATUS Y.
y EUGENIO TENHAMM F.

DEFINICIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una afección inflamatoria desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) cuya patología se caracteriza por múltiples placas perivenulares, preferentemente situadas en la sustancia blanca (Figuras 1 y 2), inicial-

mente con infiltración linfomonocitaria perivascular y luego parenquimatosa, seguida de desmielinización, por lo común selectiva (es decir con indemnidad axonal relativa o absoluta) y gliosis. Su expresión clínica es polimorfa y de evolución, a menudo impredecible, en patrones recurrente-remitente, progresivo primario y/o combinaciones 1, 2, 4, 23, 24, 39, 46, 47, 55, 69, 70, 73, 77, 79.



Figura 1. Cerebro HPTA 2x. Placas en sustancia blanca periférica con definido centraje venular (a) y otras alargadas y pequeñas en el eje de las fibras en centro semioval periférico (b).

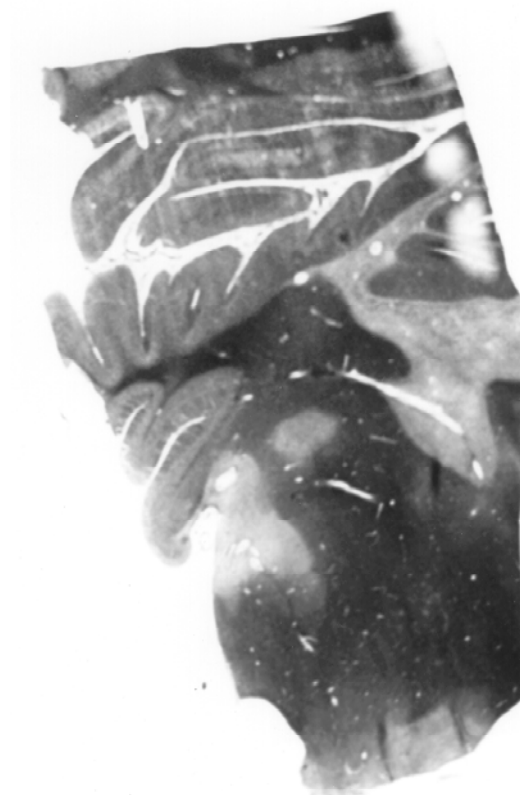


Figura 2. Cerebelo Weil 2x. Corte axial hemisferio cerebeloso con placas múltiples (a) en sustancia blanca.

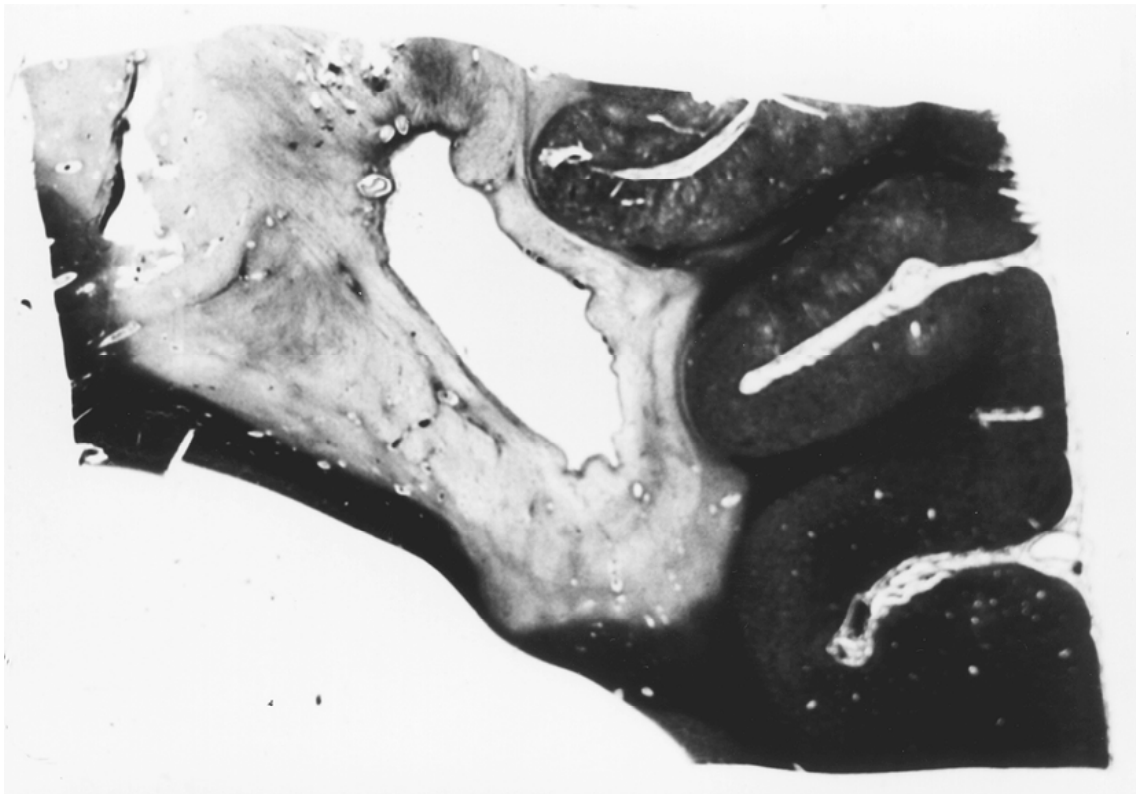


Figura 3. Cerebro Weil 2x. Corte coronal por trigono ventricular (a) con extensa desmielinización circumventricular (b). La desmielinización es algo heterogénea con porciones incompletas, preferentemente marginales.

ASPECTOS MACROSCÓPICOS

En los casos crónicos con larga evolución, la apariencia necrótica suele ser característica. Los hemisferios cerebrales pueden presentar alteraciones atróficas^{1, 2, 23, 42, 46, 47} que afectan preferentemente los lóbulos frontales⁶⁷. La atrofia compromete, a veces de modo conspicuo, la médula espinal^{32, 43, 103}, justificando las antiguas descripciones (Cruvelhier-Hammond citados por^{5, 39, 59, 100}) de “atrofia grisácea de la médula espinal”. En los cortes encefálicos los ventrículos aparecen grandes, el cuerpo calloso delgado^{5, 21, 42, 47, 55, 77} y las placas se reconocen por su color grisáceo y el aumento de consistencia, presentando límites netos y ubicándose, de preferencia, en

los márgenes del sistema ventricular (Figura 3). Uno de los sitios más característicos es el ángulo formado por el cuerpo calloso y el caudado, especialmente en los cuernos frontales, el denominado^{2, 48, 55, 67, 79} “ángulo de las tormentas” de Steiner. El cuerpo calloso está, a menudo, extensamente comprometido, de preferencia en su cara subependimaria y las placas se transparentan a través del epéndimo indemne, habiéndose otorgado²¹ valor diagnóstico en la imagen por resonancia magnética (IRM) al compromiso subependimario mediano, en el ángulo calloso septal. Las placas superficiales próximas a la corteza y en ubicación intracortical, corticales propiamente tales, son generalmente pequeñas o medianas. Por razones desconocidas, las formas pro-

Tabla 1
LOCALIZACIONES ENCEFÁLICAS EN EM
SEGURA O DEFINIDA

Localizaciones			
Periventriculares		Parénquimatosas	
Trigono	96%	Ganglios basales	25%
Cuerpo	96%	Cápsula interna	11%
C. Frontal	73%	Centro semioval periférico	90%
C. Occipital	83%	Tronco cerebral	68%
C. Temporal	59%	Cerebelo	49%
3 ^{er} ventrículo	34%		
4 ^o ventrículo	60%		

Ref.: Ormerod et al ⁶¹

gresivas primarias y algunas de las formas recurrentes remitentes benignas se caracterizan, especialmente a nivel cerebral, por lesiones pequeñas no confluentes ^{47, 79, 82, 91-93}.

Debe destacarse que la topografía de las placas es errática y que comprometen la sustancia gris a nivel cortical, en núcleos

grises centrales (NGC), en áreas periacueductales y en especial a nivel medular, ^{2-4, 23, 24, 55, 70, 77, 100} lo que enfatiza que la predilección lesional por la sustancia blanca ^{47, 48, 55, 77} no significa, en modo alguno, restricción a ella. En el tronco cerebral, a nivel pontino, las lesiones afectan tanto las regiones tegmentales (en el piso del cuarto ventrículo) como las estructuras del pie, en cuyo caso pueden hacerse evidentes ya en la inspección externa del encéfalo, como se ejemplifica en las ilustraciones del texto de Oppenheim de 1905 ⁵⁹ (Tabla 1).

INDICADORES MACROSCÓPICOS DE ACTIVIDAD EN LA PLACA

Las características de las lesiones se definen nítidamente en los cortes histológicos, en especial con tinciones para mielina (Figuras 4 y 5), que muestran que están centradas por una o varias venas (Figura 6) ^{1, 2, 4, 10, 20, 48, 55, 69, 78, 79, 83, 84, 100}, que las lesiones



Figura 4. Médula cervicobraquial T1 Weil 6x. Sección axial demostrando el contraste de raíces normalmente mielinizadas (a) con la desmielinización cordonal medular casi completa (b).

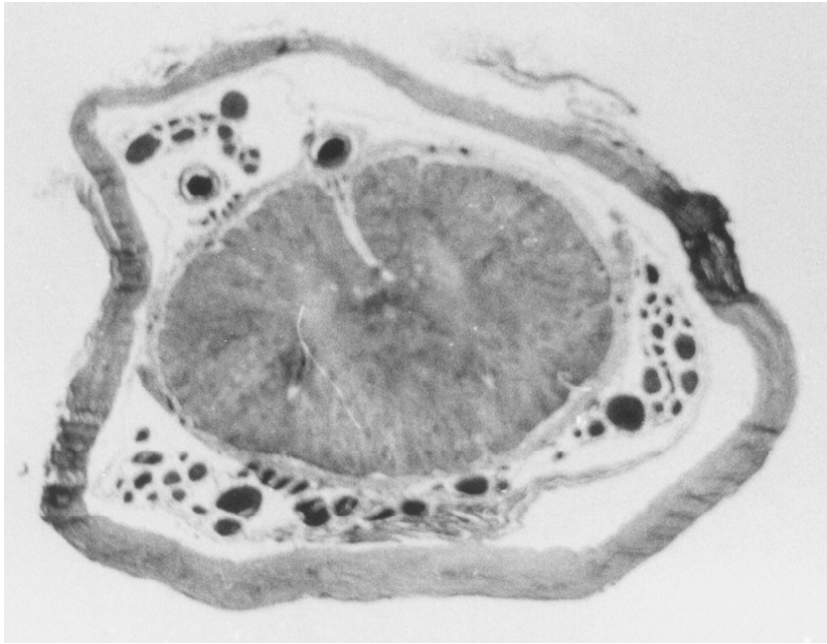


Figura 5. Médula T10 - T11 Weil 6x. Sección axial mostrando el contraste de raíces normalmente mielinizadas (a) con la desmielinización cordonal medular casi completa (b).

mayores resultan de la confluencia de unidades menores^{1, 2, 47} y que el tamaño puede ser muy variable. Lumsden⁴⁷, Peters⁶⁷ y C. Adams^{1, 2} destacan que por cada placa visible macroscópicamente existen 3 o 4 placas microscópicas (Figura 7), las cuales muy probablemente explican las alteraciones¹⁷ de MTR (magnetic transfer ratio) y

espectroscopia^{31, 50, 73} en la sustancia blanca “aparentemente normal” (NAWM), en exploraciones de IRM.

Las placas inactivas tienen límites netos y su contorno puede ser irregular^{46, 47, 55, 79}, por extensión periférica digitiforme siguiendo una vena (“dedo de Dawson”). Como la topografía central (yuxta epen-

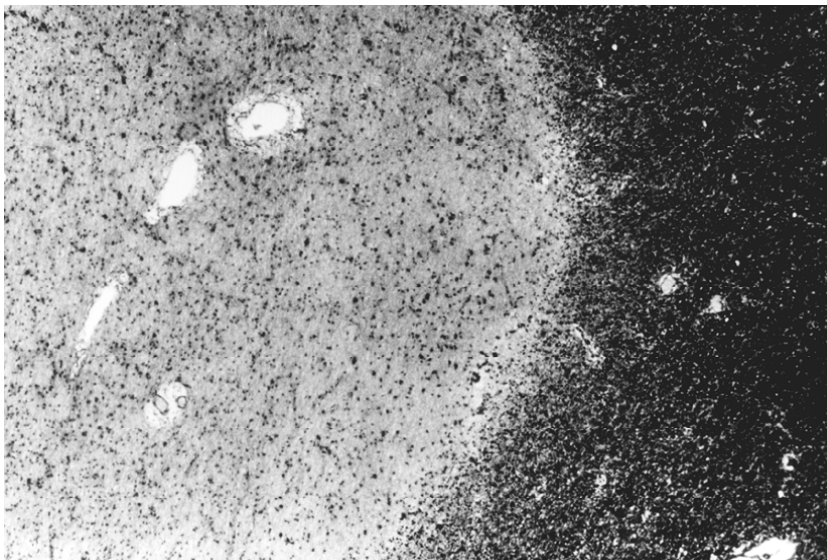
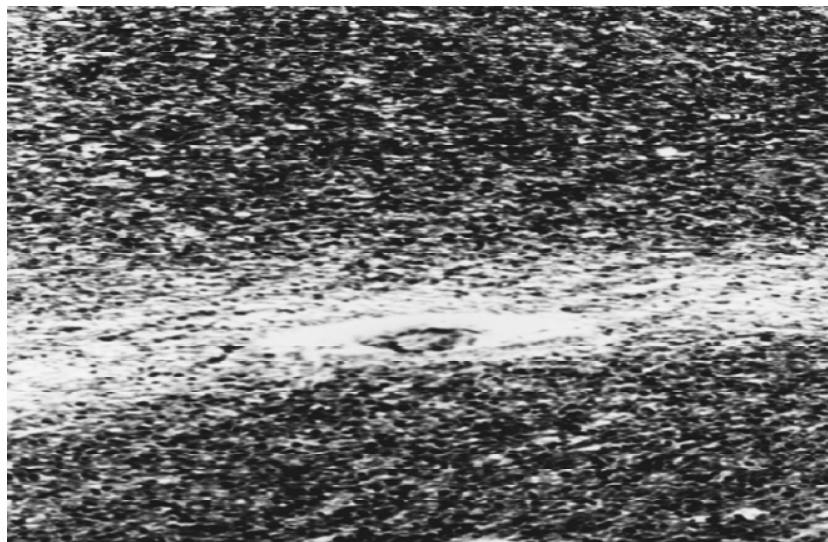


Figura 6. Cerebro Weil 40x. Placa crónica inactiva de límites relativamente netos con centraje perivenular (a), celularidad escasa (b) y gliosis con predilección perivascular.

Figura 7. Cerebro Weil 100x. Placa microscópica con dilatación del espacio perivascular (a) y con disminución de los núcleos oligodendrogliales (b).



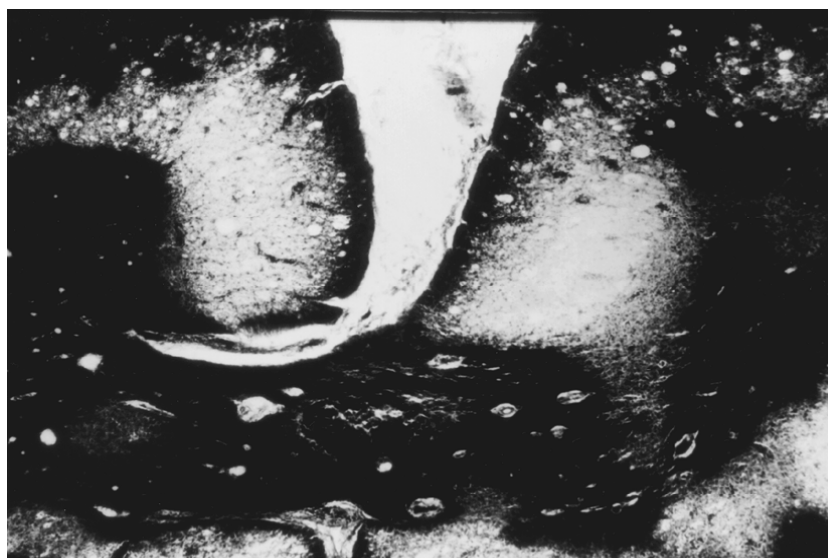
dimaria) y periférica (subpial) de las lesiones hizo sospechar relación con un agente que difundía por el líquido cefalorraquídeo (LCR), se ha destacado (para desvirtuar esa idea), por expertos como Peters⁶⁷ y Lumsden⁴⁷, el significativo detalle que con frecuencia existe una delgada banda de tejido indemne, que separa las placas del epéndimo y de la pia respectivamente (Figuras 8 y 9).

Las placas obviamente activas y en cre-

cimiento presentan contornos difuminados y a menudo irregulares^{37,47,55,57}, pero debe tenerse presente que muchas placas de límites netos pueden ser histológicamente activas⁴⁷.

En las formas agudas de la afección^{33,39,47,65,66,77,79,80}, las placas aparecen macroscópicamente hiperhémicas, rosadas y de consistencia blanda. En algunas ocasiones (afortunadamente raras), adquieren un inusitado carácter destructivo, configuran-

Figura 8. Médula cervical Spielmeyer 40x. Se visualizan placas de desmielinización en ambos cordones anteriores (a).



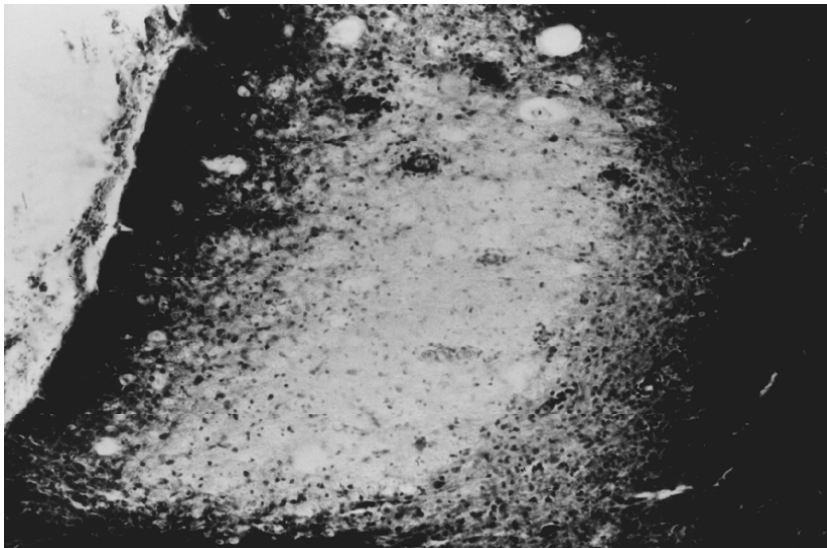


Figura 9. Médula cervical Spielmeyer 100x. Detalle de cordón anterior que muestra placa desmielinizada activa (a) con franja periférica de desmielinización incompleta (b), mayor celularidad (c) e infiltración perivascular (d).

do lesiones necrotizantes con cavitaciones quísticas^{23, 47, 77, 79, 80}. En el otro extremo, están las placas caracterizadas por alteraciones tisulares leves, entre las cuales se incluye desmielinización incompleta, sólo con apariencia de moderada palidez al Weil, Spielmeyer, HPTA (hematoxilina fosfotungstic acid) y otras metódicas. A estas lesiones se las denomina –siguiendo a Prineas⁷⁰– como placas claras o aclarantes. La actual tecnología de IRM aspira a demostrar que algunas placas leves no presentan real desmielinización sino tan solo edema, lo cual podría ser eventualmente identificado in vivo⁶, así como la gliosis residual⁷, diferenciando esos componentes de la destrucción y pérdida de la mielina.

SEVERIDAD Y TEMPO

La magnitud de la alteración local (componente necrotizante y daño axonal) define, de acuerdo a Lumsden⁴⁷, el concepto de severidad de la placa, siendo notable que en algunos casos las diversas placas compartan idéntico o similar carácter destructivo^{47, 48, 62, 66, 80}. Prescindiendo de la localización, el cuadro clínico dependerá⁴⁷, en

tales casos, del tempo de la afección o sea, del patrón temporal de dispersión en el espacio de las lesiones. Pocas placas –aún de cierta severidad– y largos intervalos entre ellas pueden configurar una afección relativamente benigna. Por el contrario, muchas placas severas, en rápida sucesión llegan a provocar una condición tormentosa y maligna, que es lo que ocurre especialmente en las localizaciones hemisféricas progresivas subagudas, con o sin placas de tipo Baló. En éstas últimas, hay alternancia de zonas o bandas desmielinizadas con otras de indemnidad mielínica. En ocasiones^{13, 55, 65}, existen múltiples lesiones con esta configuración (como muestra la ilustración de Takei reproducida por Raine⁸⁰). Marburg⁴⁸, Lumsden⁴⁷, Lassmann³⁹ y Moore⁵⁵ han destacado, además, que en EM clásicas o típicas no es raro ver lesiones pequeñas, con esta disposición laminada. La neuromielitis óptica de tipo Devic^{23, 29, 39, 47, 68, 77}, es el ejemplo máximo ó más caracterizado de afección maligna con placas muy severas o graves, eventualmente necrotizantes (Figura 10), pero con tempo variable: lento o acelerado.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE AGUDA

Es interesante destacar que en algunas comunicaciones ^{1, 2, 46, 66, 70} de EM aguda y mortal existían también placas aisladas de patrón menos agresivo, con desmielinización parcial, como de tipo sombra o más probablemente aclarantes. Marburg en 1906 ^{39, 55} acuñó el concepto de Esclerosis Múltiple aguda para las formas monofásicas progresivas o en escalones sin remisiones significativas, que provocan graves alteraciones clínicas y que llevan a un desenlace fatal al cabo de cierto tiempo de evolución, en general inferior a un año. En su revisión de 1936, insiste ⁴⁸ en que la patología de esas formas no se diferencia esencialmente de las formas clásicas menos agresivas. Peters ^{66, 67} destaca la multiplicidad de lesiones activas; Ozawa y Lassmann ^{39, 62} les asignan un carácter destructivo tisular (eventualmente necrotizante), al investigar en ellas la presencia de fragmentación del ADN, y Johnson ³³ realza también el carácter necrotizante. En todo caso, el atributo más destacado y profusamente ilustrado en el artículo de Peters ⁶⁶ es la

presencia de placas extensas y simultáneamente activas, sea a nivel de hemisferios cerebrales como en otras ubicaciones. Lumsden ⁴⁷ ha destacado, en 10 casos de EM aguda, una topografía característica con compromiso preferentemente bulbar y frecuente asociación de daño en médula cervical. Elaborando en esos casos el número de placas por gramo de tejido se obtuvo la Tabla 2, subrayando en tales observaciones la baja frecuencia de placas periventriculares. En contraste con las observaciones de Lumsden ⁴⁷, Prineas ⁸⁴ destaca la frecuencia de placas periventriculares en las formas agudas estudiadas por él.

TABLA 2

PLACAS POR GRAMOS DE TEJIDO EN EM AGUDA

Bulbo	2.67
Protuberancia	2.07
Mesencéfalo	1.97
NGC	0,75
Tálamo	0,45
Centro oval profundo	0,25
Cortex	0,23

Ref.: Lumsden⁴⁷

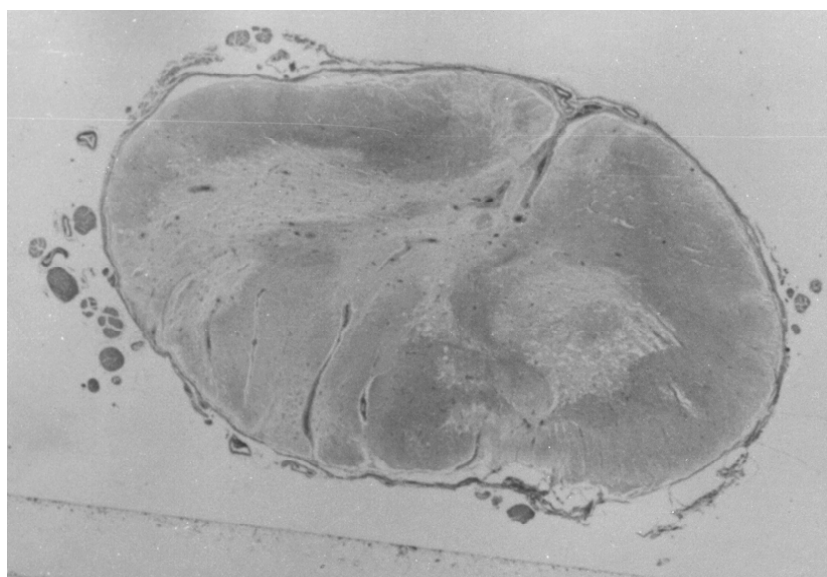


Figura 10. Médula cervical C7 HE 6x. Lesiones necrotizantes en el parénquima medular (a).

La IRM nos ha permitido ahora seguir casos rombencefálicos agudos, con conspicuo carácter expansivo de las placas y ulterior recuperación clínica ad-integrum. Debe quedar establecido que la tumefacción – sea edematosa o por infiltración celular macrofágica masiva – no implica carácter destructivo ni expresividad clínica proporcional y no excluye tampoco la posibilidad de amplia remielinización.

La confrontación de los cortes para mielina con el Holzer (ahora –proteína ácida fibrilar glial– GFAP) demuestra ^{1, 2, 4, 23, 24, 39, 46, 47, 55, 77} que en las placas recientes (Figuras 11 y 12) no hay gliosis fibrilar o ésta es de poca monta, que en muchas placas la gliosis es preferentemente central y que puede haber gliosis con discreta o escasa alteración residual de la mielina ^{47, 77}. Esto corresponde a las llamadas placas sombra^{1, 2, 23, 48, 67, 74, 77, 79}, cuyo análisis con cortes finos y con gran aumento o microscopia electrónica evidencia que en ellas las vainas mielínicas son muy delgadas ^{39, 64, 70, 79, 80}, lo que Marburg (cit ³⁹) tuvo la genialidad

de atribuir –ya en 1906– a regeneración o remielinización.

COMPROMISO AXONAL

La microdensitometría ² de los cortes con tinciones para mielina y para axones, demuestra, en los casos clásicos, la indemnidad completa o relativa de los axones. Adams ² destaca que en las placas agudas pueden haber 8% de pérdida axonal y en las crónicas 48%, para un déficit semejante de mielina (67 a 68%). En ambas modalidades evolutivas, Lassmann³⁹ demuestra el mayor relieve del daño axonal en las EM agudas. Obviamente, las lesiones necrotizantes provocan destrucción axonal masiva ^{39, 77, 79, 80}. Lumsden ⁴⁶ cita a Guillain y Bertrand que discuten la posibilidad de que la simple tumefacción y vacuolación de los axones sea un cambio reversible, posibilidad que ellos planteaban a raíz de la frecuencia de esos hallazgos en placas pequeñas y en la periferia de placas activas, sin que en otras lesiones crónicas se

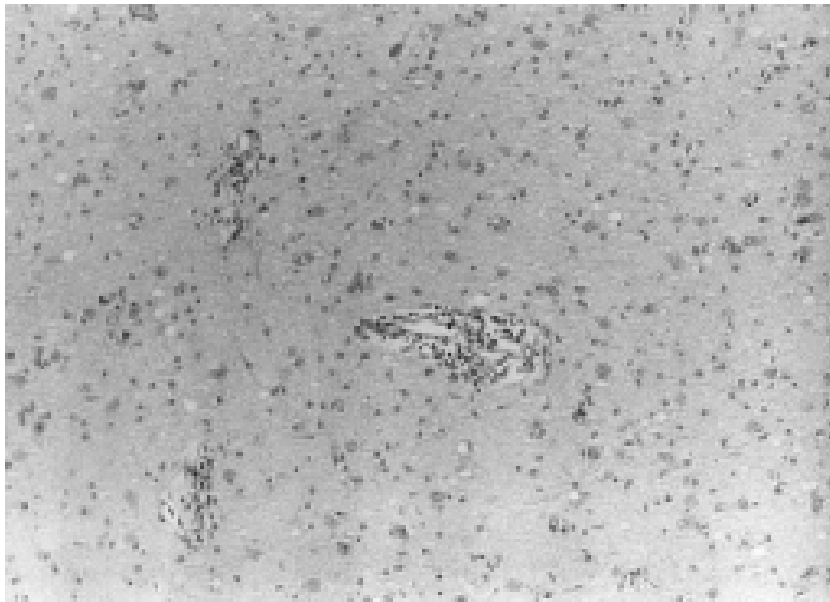


Figura 11. Placa reciente HE 100x. Muestra las características de desmielinización con astrogliosis heterogénea de predilección yuxtavascular (a) e infiltración linfomonocitaria perivascular (b).

evidenciara degeneración walleriana. Greenfield y King²⁴, en 125 placas, encuentran alteración axonal severa en el 10%, comprobando reducción de densidad a 1/5 o 1/7 de lo normal junto con rarefacción o espongirosis. Lumsden^{46, 47} se pronuncia categóricamente en el sentido que el arrosariado, la fragmentación y las bolas axonales son un cambio irreversible, pero concede que “mientras las neurofibrillas subsistan la alteración puede ser reversible.”

Los estudios recientes^{16, 97} han demostrado que en las enfermedades activas (agudas ó subagudas, progresivas recurrentes y progresivas primarias) existe importante patología axonal. Ésta consiste⁹⁷ en la aparición de neurofilamentos no fosforilados que abarcan toda la extensión desmielinizada de la placa y luego, al ocurrir la remielinización, la alternancia de filamentos no fosforilados en los nodos y fosforilización normal en los internodos. Lassmann³⁹ menciona el engrosamiento axonal como un hallazgo conspicuo. Este engrosamiento axonal había sido destacado e ilustrado por Zimmermann y Netsky¹⁰³, con técnicas de impregnación metálica ya en 1948, pero su patogenia no está clara y

otros autores^{55, 64, 77} describen, en cambio, axones delgados en placas de diversas ubicaciones.

Considerando^{16, 97} las observaciones de acumulación de la proteína precursora del amiloide en los esferoides o globos axonales, cabe suponer que el engrosamiento difuso refleja ya sea una alteración del flujo axoplásmico o el desarrollo de más neurofilamentos (NF) para mejorar el transporte. Los estudios espectroscópicos^{14, 31, 50, 63}, que evidencian reducción del N-acetyl aspartato a nivel de la placa y en el tejido adyacente son interpretados como indicadores de a lo menos una alteración axonal^{95, 97}, con depleción de los mecanismos suministradores de energía. El envainamiento miélinico gobierna la activación de kinasas y fosfatasas axonales y la fosforilización de los NF. La mielina debe además, de algún modo, regular el nivel de N acetyl aspartato y la actividad de la asparto acylasa⁹⁷, que es un mecanismo de almacenamiento energético que puede proveer las exigencias de la conducción saltatoria.

En casos de mayor alteración⁹⁷, se producen transecciones axonales y bolas axonales, las cuales son más abundantes en las

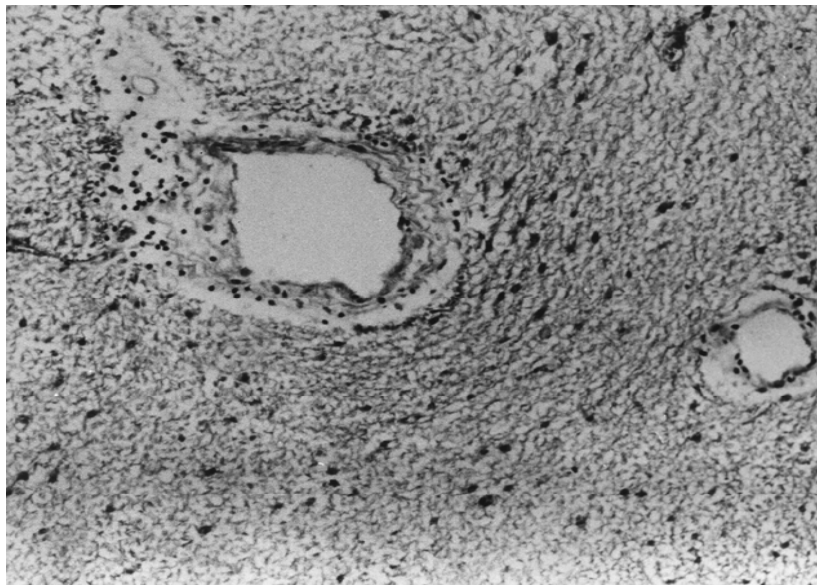


Figura 12. Placa de desmielinización HE 100x. Infiltrados linfomonocitarios perivasculares (a), gliosis astrocytaria con astrocitos gemistocíticos esparcidos (b).

placas recientes y en la periferia de las placas crónicas activas, (Tabla 3) observándose fagocitosis por macrófagos hematógenos y activación y fagocitosis por la microglia.

En todo caso, Trapp⁹⁷ afirma explícitamente que el daño axonal va en paralelo con la desmielinización y la actividad inflamatoria. El hecho que en el daño axonal difuso traumático^{3, 60, 88} haya una activación significativa de la microglia y no de los macrófagos hematógenos, plantea como interrogante la relación entre el daño axonal y la reacción microglial y si ésta última es secundaria (post-hoc) en EM. Ferguson y Esiri¹⁶ han demostrado que, en las placas activas recientes y en las crónicas activas, hay un estrecho paralelismo entre las bolas axonales evidenciadas con APP (proteína precursora del amiloide) y el número de macrófagos (patrón de activación no especificado), lo cual sugiere relación entre axotomías, infiltración inflamatoria y citoquinas citotóxicas de variados orígenes celulares. De igual modo, Filippi^{18, 19} ha demostrado in vivo por IRM la proporcionalidad entre los cambios inflamatorios perivasculares y la alteración de las vainas miélicas, una relación que no se cumple en la encefalitis alérgica experimental (EAE)^{27, 56}.

Zajicek et al¹⁰² han evidenciado in vitro que la activación de la microglia por el interferón (INF) gama de los linfocitos Th1, induce la producción de factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, el cual es capaz de destruir a los oligodendrocitos y estimular funciones de fagocitosis de la mielina, en especial si se ha agregado complemento.

TAMAÑO, LOCALIZACIÓN Y FORMA DE LAS PLACAS

El tamaño de las placas no se correlaciona con el carácter destructivo y peque-

TABLA 3
TRANSECCIÓN DE AXONES EN LESIONES DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

<i>Tipo de lesión</i>	<i>Nº Lesiones o muestras</i>	<i>Promedio axones interrumpidos</i>
Activa reciente	5	11.236
Activa crónica	13	
Periférica		3.138
Core		875
SB normal en EM	11	17
Controles SB "sanos"	5	0,7

Ref.: Trapp et al⁹⁷

ñas placas pueden ser severas y con pérdida axonal importante, como se supone^{58, 91-93, 95} que ocurre en muchas de las formas progresivas primarias, en las cuales la mayoría de las lesiones encefálicas miden menos de 5 mm y no confluyen, a diferencia de lo que ocurre en las formas recurrentes-remitentes en la fase de progresión secundaria.

Recientemente, la IRM ha demostrado que en algunos casos iniciales hay placas de diámetro superior a 10 ó 12 mm, pero no se ha definido la correlación con severidad ni atributos evolutivos en el mediano y largo plazo.

El compromiso cortical tiene –según Lumsden⁴⁷– una topografía peculiar, con predilección por F1 (22%), gyri pericentrales (7-8%), lóbulo paracentral (5,6%), T1 (7,2%) y occipital (5,6%). Otras localizaciones son posibles pero mucho menos frecuentes.

Marburg⁴⁸ destaca que las placas corticales pueden ser superficiales (mordida subpial), centrales o profundas, estas últimas con coparticipación de la sustancia blanca adyacente. Enfatiza que en las placas corticales la infiltración por macrófagos es pobre y que la gliosis fibrilar es igualmente deficiente, hechos mencionados también en observaciones de Haller-

vorden y Spatz (citado por Peters ⁶⁷) y en forma explícita por Prineas ⁷⁷.

Recientemente, se han analizado por IRM ⁵² las placas situadas en el límite corteza-substancia blanca, comprometiendo las fibras en U y se ha demostrado su mayor frecuencia en regiones frontales, existiendo correlación entre lesiones múltiples de este tipo y alteraciones de funciones ejecutivas y de memoria en evaluaciones neuropsicológicas. Brownell ¹¹, ya antes había destacado su frecuencia (17%), en una serie necrópsica de 25 casos.

La exploración IRM ⁴² también ha demostrado que la presencia de atrofia cerebral difusa en EM puede ocurrir sin relación acorde con los cambios periventriculares o con lesiones periféricas más discretas, lo cual sugiere que el espectro de la patología de la EM puede incluir, además de las lesiones macroscópicas y de las placas microscópicas, algún tipo de cambio más sutil en la substancia blanca aparentemente normal.

Las placas adyacentes al tercer ventrículo son frecuentes y conspicuas en algunos casos. A nivel talámico, Marburg ⁴⁸ enfatizaba que las localizaciones talámicas laterales son tan frecuentes como las mediales y Lumsden ⁴⁷ destacaba que el compromiso a nivel estriado es más común que a nivel talámico, en discrepancia con las observaciones recientes en IRM de Ormerod ⁶¹ (ver más abajo).

Ordenando las áreas encefálicas afectadas según la predilección por las placas, Lumsden ⁴⁷ destaca 93,5% de compromiso cortical, 90% de compromiso periventricular y 90% de compromiso quiasmático y/o de nervios ópticos. Las placas periventriculares se distribuyen entre cuernos frontales, occipitales y temporales en la proporción 2.7: 1.9: 1.

El estudio de IRM de Ormerod et al ⁶¹ (Tabla 1) ha contribuido con alguna infor-

mación discrepante, en relación a los aportes patológicos clásicos. Las lesiones periventriculares ocurren en el 98% de los casos de EM segura con la topografía que se detalla en Tabla 1, destacando como Brownell¹¹ que el compromiso periventricular frontal es menos frecuente que el trigonal, corporal y occipital.

Ikuta y Zimmermann ³² en 1976, en una selección de 70 de 138 casos de una serie necrópsica, clasifican las placas en pequeñas, medianas y extensas según midan menos de 10 mm, de 10 a 20 mm o más de 20 mm y clasifican las variedades topográficas, tomando en consideración que las placas (sean extensas o pequeñas) afecten homogéneamente las diversas localizaciones. Dan entonces a una sede como dominante cuando en ese sector las placas son extensas y faltan o son pequeñas en las otras localizaciones (Tabla 4).

Es de interés recordar el carácter seleccionado y tardío de las series necrópticas, que contrasta con las actuales observaciones de IRM que demuestran ^{63, 87} que el 90% de las placas, en las formas recurrentes-remitentes iniciales, miden menos de 10 mm y las observaciones de Miller ⁵⁴, Thompson ^{92, 94} que demuestran que la mayoría de las lesiones recientes miden 5 mm o menos.

Tabla 4
PATRONES TOPOGRÁFICOS EN 70
NECROPSIAS DE EM

Tipos	%	Casos	Promedio duración (años)
OCE	66%	46	14
OE	13%	9	10
OC	7%	5	14
CE	7%	5	17
C	7%	5	19

OCE: óptico-cerebro-espinal

Ref.: Ikuta Zimmermann ³²

De los casos con alteración encefálica extensa, solo el 19% tienen placas igualmente extensas en cerebelo. Destaca también, que en 69 casos con compromiso espinal, con placas tanto grandes como pequeñas, sólo el 28% tenía tamaño medular normal y 54% presentaban severa atrofia.

La forma de las placas puede ser ⁴⁷ esférica, ovoídea, en cuña o piramidal y de aspecto delta, siempre centradas por una vena ^{1, 2, 4, 20, 23, 39, 46, 47, 55, 78-80}. La imagenología moderna ha rescatado ^{55, 63, 77} algunos de estos patrones, vg. la lesión ovoide ²⁸ y el anillo abierto ⁴⁹, como característicos de la esclerosis múltiple.

A nivel medular ^{20, 47}, las placas tienden a ser extendidas longitudinalmente y si son periféricas se muestran en cuña con vértice central, en tanto que las centrales conforman un cilindro o cuña de vértice posterior. En general, hay una gradiente medular céfalo caudal y las placas cervicales son más frecuentes (2:1) que las dorsales y las lumbosacras, aún cuando, según Marburg ⁴⁸, las placas en el cono medular no son raras y Wiebe ⁹⁹ encuentra placas en médula lumbar con una frecuencia apenas inferior a la de las placas dorsales.

En general hay, según Kidd ³⁶, predilección por las placas centrales (60%) y el porcentaje de atrofia medular segmentaria es importante (30%). Fog ²⁰, en un exhaustivo estudio de 8 médulas, encuentra que las áreas de predilección de las placas son la porción central o profunda de los cordones posteriores, los 2/3 posteriores de los cordones laterales y los cordones anteriores adyacentes a la fisura anterior. Solo con la expansión de las placas descritas, aparece el compromiso central. En imagenología IRM, Tartaglino ⁹⁰ destaca también la topografía periférica en las lesiones menores. Las alteraciones medulares más graves ocurren en la neuromielitis óptica tipo Devic,

caracterizada ^{23, 68, 77} por daño lesional, por lo común bastante extendido en el eje longitudinal, frecuente componente necrotizante, constante asociación de daños en nervios ópticos y/o quiasma y poco relieve o baja frecuencia de otras localizaciones en hemisferios cerebrales. Peters ⁶⁸ y Greenfield ²³ hacen notar que hay casos con lesión extensa, aparentemente única y otros con lesiones múltiples, más pequeñas, en todo semejantes a las placas clásicas de EM medular, hecho que es ratificado por las observaciones de IRM (ver más adelante).

VELOCIDAD DE CRECIMIENTO DE LAS PLACAS

Lumsden ⁴⁷, sobre material patológico, realizó una ponderación tentativa de la velocidad de crecimiento de las placas y estimó que fluctuaba entre 2 a 4 mm al año en casos lentos (crónicos progresivos no remitentes), hasta 120 mm al año (10 mm por mes) en formas hemisféricas agudas tormentosas de tipo Baló. Estas estimaciones plantean los interrogantes que los modernos estudios de IRM debieran responder.

El grupo cooperativo de evaluación del Betaseron (r INF beta 1b) en EM de tipo recurrente- remitente sin progresión crónica, con años de evolución y con puntajes 1-5 en la EDSS, aporta la interesante información ⁶³ de una cohorte de 122 casos evolucionados bajo placebo y en los cuales se estudió la carga lesional por exámenes anuales de IRM. Se definieron nuevas lesiones, recurrencias, lesiones expansivas y desaparición de lesiones. Se demostró un aumento de carga lesional en mm² de 17% en tres años, con un promedio de 4.9 (DS: 1,3) lesiones activas por año, de las cuales 3,2 (DS:0,9) eran nuevas lesiones, evidenciando que el mecanismo básico o dominante del aumento de la carga lesional es la aparición de placas perivenosas de novo,

una conclusión semejante a la obtenida de las observaciones de Bastianello⁹, Stone⁸⁷, Thompson^{91, 93, 96}, Miller^{53, 54}. Un hallazgo muy interesante en esta serie⁶³ fue que un 30% de los casos presentaban disminución de 10% ó más de la carga lesional, atribuible lógicamente a remielinización.

Los acuciosos estudios de Prineas^{70, 72, 74, 76, 77} demuestran que la remielinización es muy frecuente, incluso en casos agudos de breve evolución. En un estudio de 15 pacientes fallecidos en períodos variables de días a 10 meses, en un total de 279 placas, encuentra en 60 de ellas remielinización de al menos un 10% (grados menores de remielinización no fueron considerados). Igualmente, es muy interesante que en otra serie^{72, 77} de 15 pacientes con 98 placas remielinizadas, 15 de ellas mostraban recurrencia o reactivación del proceso desmielinizante, con ubicación tanto central como marginal adyacente, concluyendo como muy posible que muchas placas clásicas con desmielinización completa sean el resultado de repetidos procesos de inflamación-desmielinización en el mismo foco. Al respecto, Bastianello et al⁹ encuentran, en 4 casos R R seguidos en IRM por 3 meses, 10 lesiones nuevas y 9 lesiones antiguas reactivadas, de las cuales 6 eran parcelares y sin expansión alguna. Thompson et al^{91, 93} en cambio, en 71 lesiones activas, encuentran 64 placas de novo y sólo 7 crónicas reactivadas de las cuales 2 presentaban crecimiento.

La recurrencia de la afección se efectúa, pues preferentemente, por la aparición de placas perivenosas de novo y en segundo término por la reactivación de placas previas, sea en forma periférica anular, digitiforme perivenular o marginal adyacente (Tabla 5).

Requisito presumible para la reactivación es que la desmielinización sea incompleta, en cuyo caso puede ser central y/o

global (nodular), en tanto que será anular o marginal adyacente cuando la desmielinización central es completa^{34, 49, 53, 54}.

PATOLOGÍA SEGÚN MODALIDAD EVOLUTIVA

Los estudios modernos de correlación imagenológica-clínica^{35, 36, 63, 91} han demostrado por IRM que hay patrones patológicos característicos para las diversas modalidades de evolución clínica. Las formas crónicas progresivas primarias, (como había constatado Lumsden⁴⁷) se particularizan por la frecuente localización medular (a veces cerebelo troncal o cerebral hemisférica), escaso componente inflamatorio demostrable por la alteración de la barrera hemato encefálica (BHE), reducido número de nuevas lesiones por año, lesiones pequeñas y no confluentes en hemisferios cerebrales, persistiendo además la carga lesional estable, a pesar de la progresión clínica. Las explicaciones alternativas para este deterioro clínico son el número de lesiones microscópicas vs. las macroscópicas⁴⁷ o la progresión localizada del daño axonal en las lesiones previas^{98, 99}, sin dejar de lado que los estudios IRM muestran en las formas clínicas medulares una significativa carga lesional y su progresión evolutiva. Las formas recurrentes-remitentes benignas, que rara vez llegan a estudio necróptico, se caracterizan también por escasa carga lesional y el poco relieve del componente inflamatorio de las lesiones hemisféricas^{26, 35, 63, 91, 94}. Thompson⁹⁴ ha demostrado que en las afecciones activas, las lesiones predominantes miden menos de 5 mm y debe suponerse además escasa repercusión axonal.

Las formas recurrentes-remitentes en progresión secundaria se caracterizan por obvio componente inflamatorio, aumento evidente de la carga lesional, alto prome-

TABLA 5

CARACTERÍSTICAS DE PRE PLACAS Y PLACAS RECIENTES

	<i>Infiltrados perivasculares pre placas</i>	<i>Placa aclaramiento</i>	<i>Placa aguda</i>	<i>Placa subaguda</i>
Infiltración perivenular	+++	+++	++++	+++
Infiltración parenquimatosa	No	+ ó ++	++++	+++
Macrófagos activos recientes	+ ó ± Perivasculares	++ Perivasculares y Parénquimatosos	++++ Perivasculares y Parénquimatosos	+++ Perivasculares y Parénquimatosos
Fragmentación mielina	No	++	++++	+++
Remoción mielina	No	Inicial MAG-MOG- PLP MBP	MAG-MOG-PLP MBP Esteres de colesterol	MAG-MOG-PLP MBP. Esteres de colesterol
Alteraciones axonales	No	(-) ¿NF no fosforilados?	NF no fosforilados. Fragmentación	NF no fosforilados ++
Fragmentación de ADN	No	L	A-O-L-MON-MA	L-O
Necrosis cavitante	No	No	Eventual	Eventual
Reacción astrocitaria	No	±	A. gemistocíticos +++ A. fibrilares ±	A. gemistocíticos +++ A. fibrilares ± a +
Regeneración de oligodendrocitos	No	Tentativamente No	Posible abortiva +	++
Remielinización	No	No	±	±

A: astrocitos. O: oligodendrocitos. L: linfocitos. MON: monocitos. MA: macrófagos. NF: neurofilamentos.

dio (18.2) de nuevas lesiones por año y predominio de las lesiones mayores de 5 mm y de tendencia confluyente.

Revesz ⁸², en un estudio patológico de las formas medulares progresivas primarias y secundarias, encuentra que las alteraciones medulares eran de tipo crónico: placas secuenciales o apagadas, sin infiltrados perivasculares ni parenquimatosos periféricos y tan solo en las formas progresivas secundarias (PS) encuentran infiltrados perivasculares extraplacas significativos. En las formas progresivas primarias

(PP), el porcentaje de sección medular transversa ocupado por las lesiones era mayor que en las PS, tanto a nivel cervical como dorsal (especialmente en este último segmento), pero sin rango estadístico significativo. A nivel de hemisferios cerebrales y tronco cerebral, existían lesiones como infiltrados perivasculares e infiltración parenquimatosa en ambas formas, pero en mayor porcentaje en las progresivas secundarias. Suponiendo que las lesiones encefálicas eran representativas de un patrón lesional a nivel medular, se llegó a la con-

clusión tentativa que la Esclerosis Múltiple primaria progresiva sería también, una enfermedad inflamatoria como las otras formas. Desgraciadamente, no se cuantificó la pérdida axonal en ninguno de los diversos niveles, no se tipificaron los linfocitos perivasculares ni el grado de activación de los macrófagos, definiendo el carácter invasor reciente o residente de ellos.

HISTOPATOLOGÍA DE LA EVOLUCIÓN DE LAS PLACAS

El aspecto histológico de las placas cambia de acuerdo a las etapas evolutivas^{39, 47,}

55, 79. En las fases iniciales se reconoce la infiltración perivascular central o periférica, en etapas algo más tardías de la placa. Los vasos comprometidos son vénulas y venas pequeñas¹⁰, no los capilares ni las arterias⁴⁸. Sin embargo hay observaciones en las que se ha demostrado compromiso inflamatorio pericapilar y periarteriolar como se observa en la Figura 13. La infiltración celular está formada por linfocitos y monocitos (macrófagos) (Figuras 14, 15 y 16).

Los macrófagos constituyen el elemento dominante en la infiltración celular perivascular y parenquimatosa, lo que corre-

Figura 13. Neuromielitis óptica recurrente-progresiva HE 400x. Acúmulo de elementos linfomonocitarios y algunos plasmocitos alrededor de arteriolas (a), capilares (b) y venulas (c).

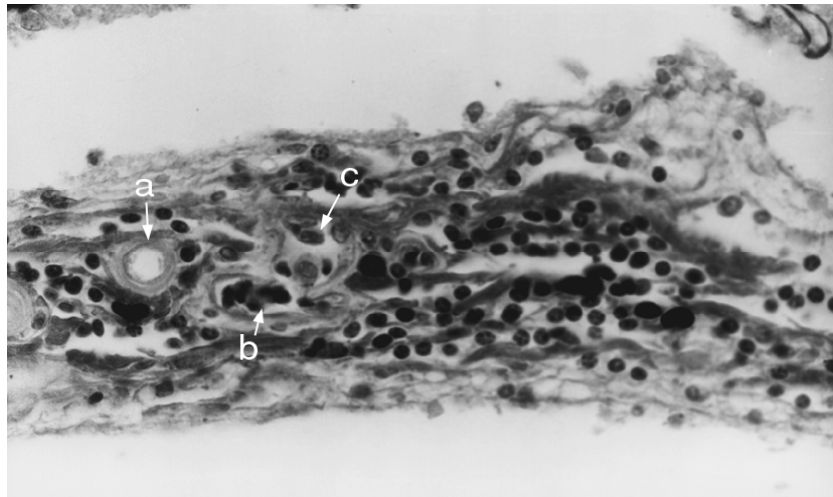
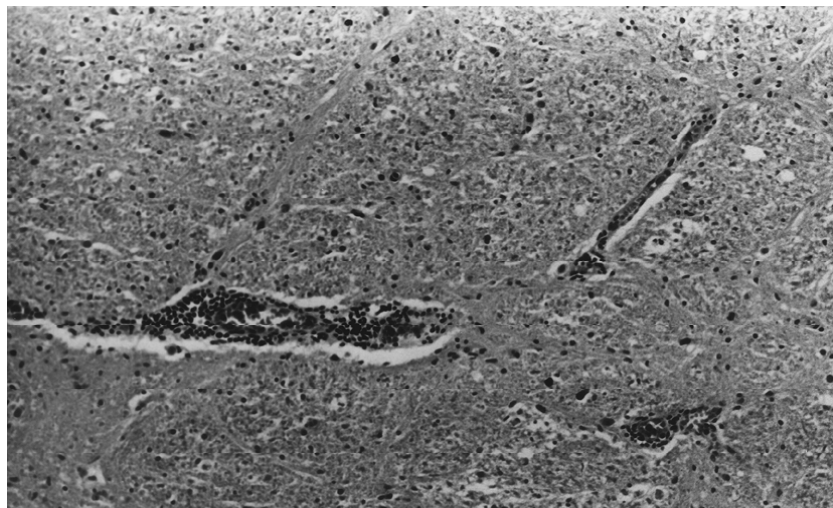


Figura 14. Neuromielitis óptica recurrente-progresiva HE 100x. Sectores medulares aún indemnes muestran infiltrados linfomonocitarios perivasculares, con predilección por vasos mayores (a).



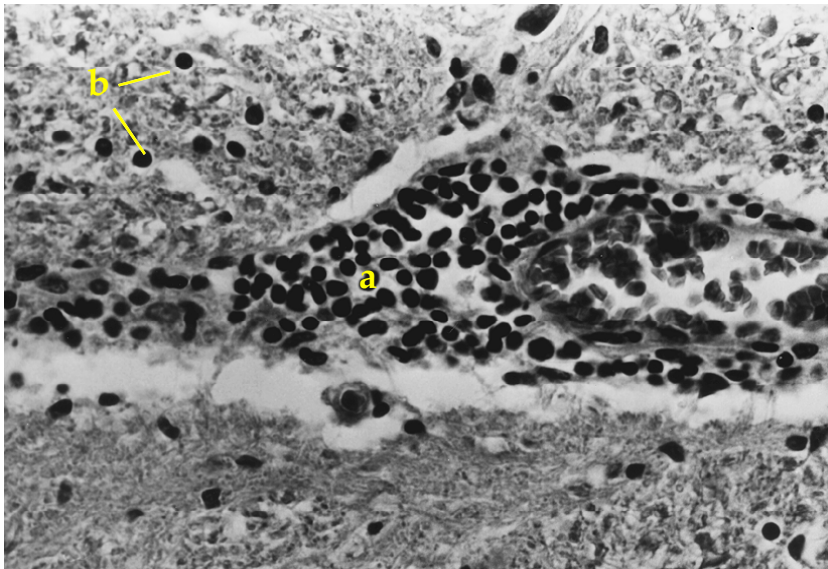


Figura 15. Neuromielitis óptica recurrente-progresiva HE 400x. Detalle de la figura 14: Vénula con infiltrado linfomonocitario perivascular (a). Tumefacción hidrópica de la oligodendroglia (b).

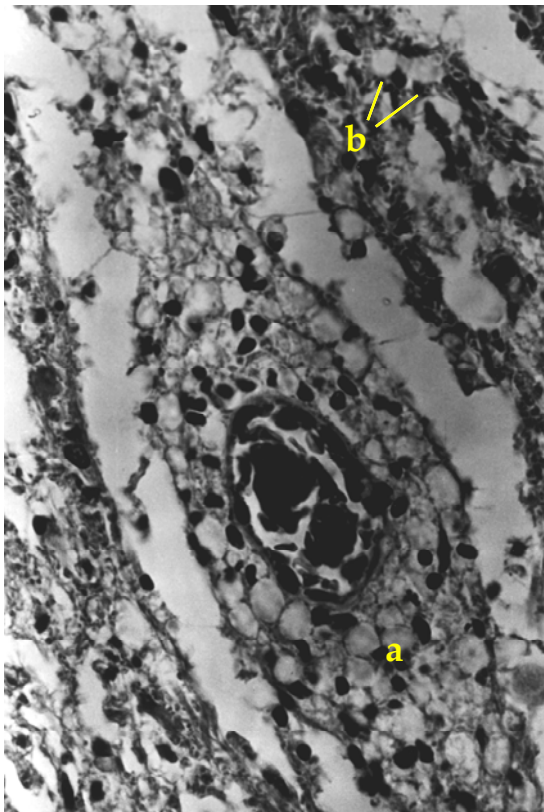


Figura 16. Reacción perivascular tardía HPTA 400x. Denso acúmulo de macrófagos granulares perivascular (a) e infiltración del parénquima medular por macrófagos similares (b).

laciona con el perfil inmunológico de actividad de la enfermedad, en el que destaca la elevada eliminación urinaria de neopterin²².

La tipificación de los linfocitos y monocitos ha sido objeto de numerosas comunicaciones^{25, 39, 40, 51, 78, 98} y se discute en la inmunopatogenia. A veces, se reconoce² infiltración de la pared vascular, a menudo tumefacción del endotelio, (hecho destacado ya por Marburg⁴⁸) y rara vez⁵⁵ necrosis vascular y hemorragias. La inmunohistoquímica^{2, 39, 55, 101} permite demostrar depósito local y perivascular de IgG, C3 y fibrina, tanto en las placas como fuera de ellas², pero siempre en ubicación perivenular. Investigaciones más recientes^{39, 55} demuestran que las inmunoglobulinas pueden estar difusamente depositadas en las placas o en ubicación intracelular y que los componentes incluyen el C3, C1q, C3d, C9, con evidencias de colocalización con IgG e IgM, que hacen altamente probable el depósito de complejos inmunes.

Estudios imagenológicos evidencian que, en muchas placas iniciales hay un importante componente edematoso y se ha

planteado que la migración de agua y moléculas diversas se realiza a nivel capilar y / o arteriolo capilar.

El tejido encefálico o medular adyacente al vaso central de la placa muestra infiltración por monocitos, macrófagos y una escasa cantidad de linfocitos. En general, la celularidad es escasa, pero hay casos en los cuales es muy exuberante e impide apreciar la estructura tisular local. Posiblemente, estas son algunas de las placas expansivas o con signos de tumefacción focal en

IRM. En las etapas iniciales, la mielina mantiene sus atributos tintoriales al Weil - HPTA - LFB (luxol fast blue) ó AT (azul de toluidina), pero con fragmentación, lo cual le da apariencia granular ^{47, 66, 67, 69, 70, 77, 79, 86}. Existe controversia sobre cuales son los primeros signos de alteración de la vaina mielínica, mencionándose³⁹ la transformación vesicular con tumefacción y formación de globos mielínicos como se observa en las Figuras 17, 18 y 19 las cuales ilustran grados variables de destrucción de las fi-

Figura 17. Cordón lateral Spielmeyer 400x. Se aprecian fibras aisladas con globos mielínicos en rosario (a) entre fascículos de fibras mielínicas indemnes (b).

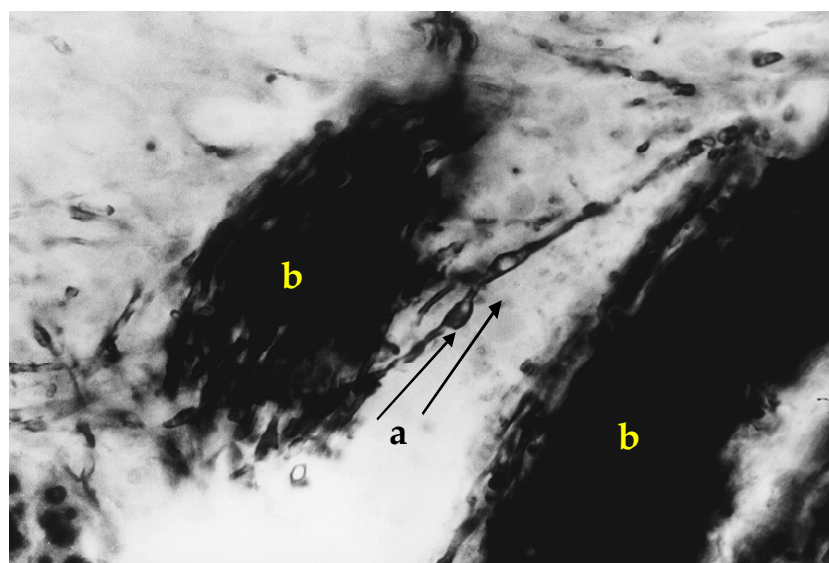
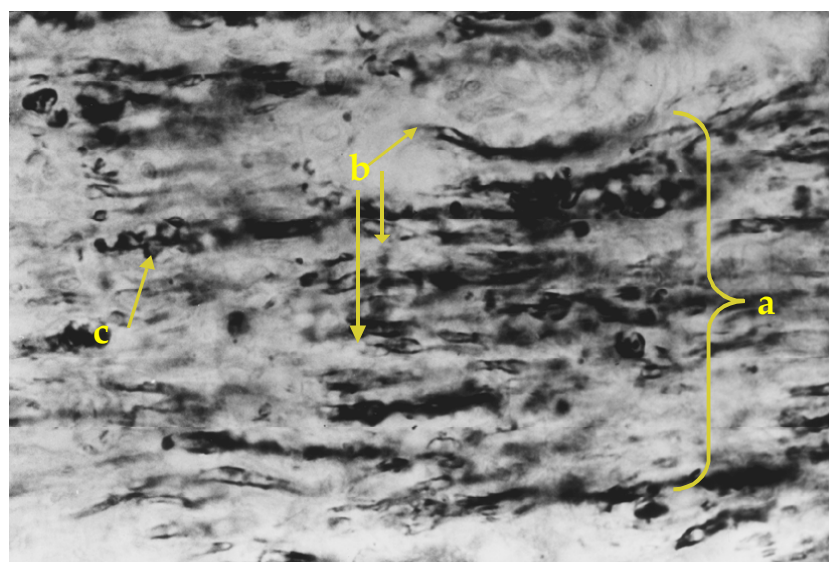


Figura 18. Cordón lateral Spielmeyer 400x. Fascículo de fibras desmielinizadas (a) con fibras remanentes fragmentadas (b) y con globos mielínicos (c).



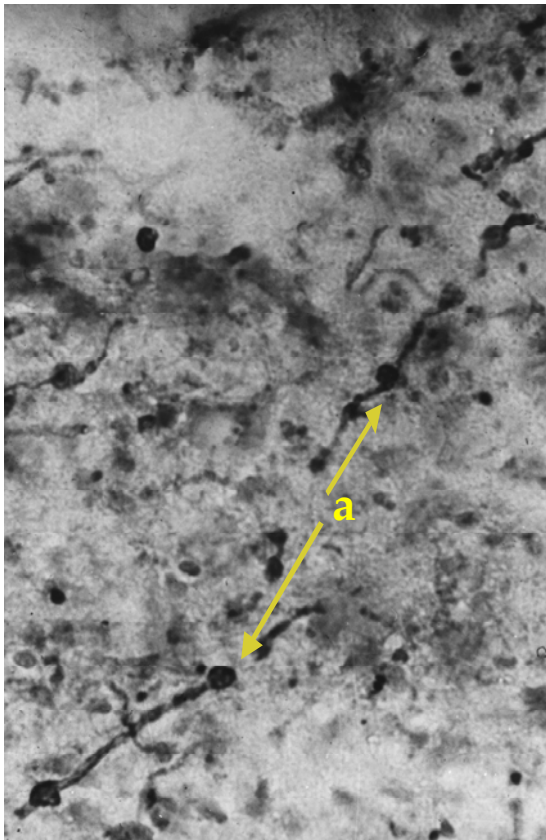


Figura 19. Cordon lateral Spielmeier 400x. Extensa desmielinización con pocas fibras mielínicas en vías de destrucción con globos mielínicos (a).

bras mielínicas, en ocasiones con conspicua asimetría o con alteración selectiva de las asas mielínicas externas, lo que indica erosión desde afuera de la mielina ⁴⁷. La ausencia de contacto aparente entre la fibra mielínica dañada con los macrófagos, hizo postular a Marburg ⁴⁸ una noxa difusible y afirmar a Lumsden ⁴⁷ y Seitelberger ⁸⁶ que los macrófagos y en especial la microglia no iniciaban directamente la destrucción de la mielina. Surgieron así, con respaldo experimental, las hipótesis de factores humorales ^{39, 40, 75} con activación secuencial por anticuerpos del complemento y/o de los macrófagos o la del daño circunstancial de vecindad, por las enzimas y citoquinas

liberadas por las células del infiltrado inflamatorio.

Rodríguez y Scheithauer ⁸⁵ comunican observaciones de EM con alteración de la mielina, en ausencia de macrófagos y las relacionan a un patrón específico de alteración del oligodendrocito, cuya parte distal presenta fenómenos degenerativos con alteración de la mielina en las asas internas (por ende no iniciada por macrófagos u otras células agresivas) y la homologan a la desmielinización experimental con Cuprizone ⁴⁵, con la denominada oligodendrociopatía con degeneración retrógrada (dying back).

En 1989, C. Adams ² hacía el comentario que es difícil saber si la activación macrofágica es secundaria o previa “post-hoc” o “propter-hoc”. Lumsden ⁴⁷, cuya metódica de estudio combinaba la microscopia electrónica y la óptica, con inclusión en epon y cortes muy finos (de un cuarto a un micrón), presumía que la activación era post-hoc. Prineas ^{69, 73, 76, 78}, con la misma técnicas, demuestra reiteradamente en cambio, como muy significativo el rol de los macrófagos y describe un patrón de fagocitosis receptor mediada, en la cual, fragmentos de la vaina mielínica se unen a porciones de la membrana del macrófago que se invaginan en el citoplasma (micropinocitosis vermiforme), aportando evidencia que la IgG sirve de ligando con la mielina. (con tinción en macrófagos de fragmentos mielínicos e IgG en el mismo polo) ⁷⁷.

La mielina fragmentada y aún no digerida, explica los hallazgos de macrófagos cargados de gránulos de idéntica reactividad tintorial que la mielina; luego que la remoción progresa, aparecen las áreas claras desmielinizadas. Lassmann ³⁹ ha estudiado cuidadosamente el contenido de los macrófagos y demuestra como en los dos días iniciales encuentra MAG (glicoproteína asociada a la mielina) y MOG (glico-

proteína asociada a mielina y del oligodendrocito) de la familia inmunoglobulinas y ubicadas en superficie; del segundo al quinto día PLP (proteolípido proteína) y MBP (proteína básica de la mielina), y finalmente, desde el sexto día, los lípidos sudanofílicos que pueden persistir por meses y hasta un año ². Encontrar macrófagos con lípidos sudanofílicos atestigüa, por consiguiente, destrucción y procesamiento de la mielina, pero no indica precisamente que sea reciente o que aún esté teniendo lugar la destrucción. La actividad desmielinizante reciente debe pues definirse por gránulos positivos, con técnicas clásicas o por inmunohistoquímica para MAG-MOG y MBP-PLP. Las Tablas 5 y 6 resumen los hallazgos histopatológicos en etapas agudas, subagudas y crónicas.

ALTERACIONES DE LOS OLIGODENDROCITOS

Al mismo tiempo que ocurren los cambios mielínicos, aparecen alteraciones en la

oligodendroglia. Lumsden ⁴⁶ fue el primero en destacar la desaparición de los oligodendrocitos en las placas viejas, totalmente desmielinizadas y su disminución en las etapas previas y postuló que el blanco del ataque inmunológico era el oligodendrocito (Figuras 20 y 21). Esta idea fue reformulada luego por otros autores ²³ y reforzada por la observación, tanto al microscopio electrónico⁶⁴ como al de luz³⁹, de fibras con desmielinización estrictamente internodal, aunque Prineas⁷⁷ destaca que en las formas agudas, tipo Baló y en los márgenes de placas tempranas activas se encuentra remoción parcelar de la mielina internodal. Las variadas evidencias patológicas permiten interpretaciones encontradas y algunos han llegado a la conclusión ^{39, 79, 83, 85} que hay casos en los cuales, los oligodendrocitos parecieran no haber sido afectados, como si la mielina fuese el blanco exclusivo del ataque. Prineas ^{70, 71, 76} ha aportado evidencias necrópsicas, con detallados estudios histoquímicos, que hacen

TABLA 6
CARACTERÍSTICAS DE LAS PLACAS CRÓNICAS

	<i>Placa crónica activa</i>	<i>Placa sombra</i>	<i>Placa crónica inactiva</i>
Infiltración perivenular central	0 a ++	0 a ± a +	0 ±
Infiltración parenquimatosa	Periférica	0 ±	±
Macrófagos activos recientes	En periferia	0	No
Fragmentación mielina	+ Periférica	No	No
Remoción mielina	Lípidos sudanofílicos eventualmente MAG,MOG,PLP,MBP	– a +++	Lípidos sudanofílicos 0 ±
Alteraciones axonales	Variables 30-100%	0 ó Variables	Variables 30-100%
Gliosis	Fibrilar ++	Fibrilar ++	Fibrilar ++
Regeneración oligodendroglial	+ Periférica	+++	+ Periférica
Remielinización	0 ± + Periférica	+++	+ Periférica

inequívoco el carácter regenerativo y juvenil de los oligodendrocitos presentes en las placas, los cuales –deduce él– son constantemente destruidos en las etapas iniciales. Es también llamativo que Ozawa⁶² describe depleción parcial de oligodendrocitos en la NAWM adyacente al borde de la placa, en ausencia de desmielinización.

En la Esclerosis Múltiple progresiva primaria, Lassmann³⁹ plantea también que el ataque inmunológico parece estar concentrado en los oligodendrocitos, provocando

la desmielinización en forma secundaria, a semejanza de los modelos experimentales de intoxicación con Cuprizone o por infecciones virales, con lo que Rodríguez y Scheithauer⁸⁵ denominaron oligodendroci-topatía tipo degeneración retrógrada (dying-back).

La capacidad de proliferación de los oligodendrocitos, en las placas de Esclerosis Múltiple, es una observación reiterada^{79, 81} pero mientras algunos creen que sea a expensas de los oligodendrocitos sobrevi-

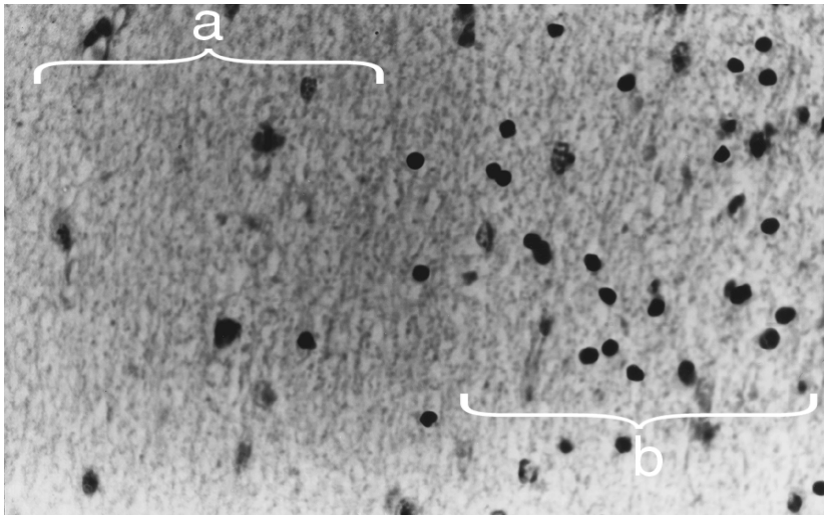


Figura 20. Placa crónica inactiva HE 400x. Muestra la porción marginal de una placa, despoblada de oligodendrocitos (a) que reaparecen y proliferan en la región más periférica de la orilla (b) (zona de la derecha de la figura).

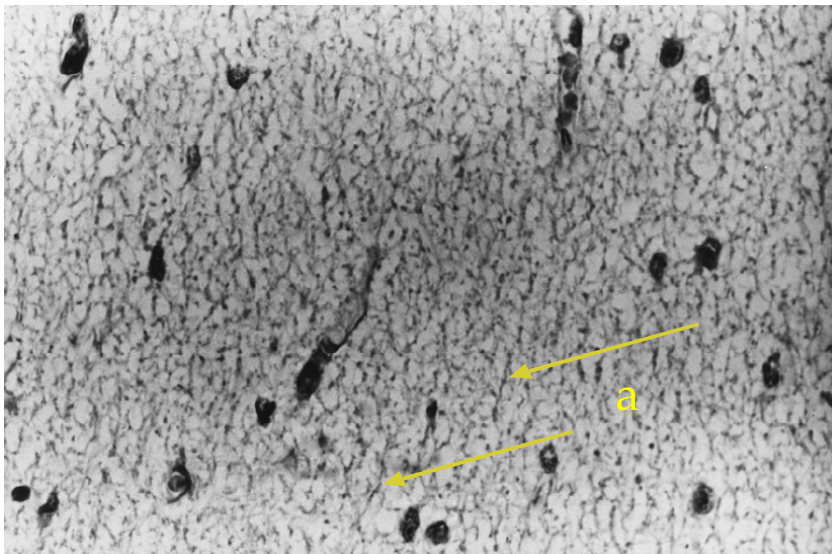


Figura 21. Placa crónica inactiva HE 400x. Estructura laxa de la placa con axones desnudos (a), y escasa celularidad astrocitaria.

vientes⁸¹, otros como Lassmann⁴⁰ lo atribuyen a la proliferación de células precursoras oligodendrogiales, lo que explicaría los acúmulos de células Ki-67 positivas (Ag de proliferación nuclear) sin marcadores astrocitarios ni oligodendrogiales. Existen investigaciones histopatológicas⁷⁷ que muestran fragmentos mielínicos estructurados en el citoplasma de los oligodendrocitos, los que han sido interpretados como actividad regenerativa aberrante, al igual que las imágenes de endocitosis^{55,77} de los oligodendrocitos en el citoplasma de los

astrocitos reactivos. Las mismas imágenes de fragmentos mielínicos similares, en el citoplasma de los oligodendrocitos, ha sido interpretada por Szuchet - Dumas⁸⁹ como canibalismo fagocitario de la mielina.

ALTERACIONES DE LOS ASTROCITOS

Los astrocitos muestran precozmente^{39,47} señales de reacción, con hipertrofia y multiplicación; inicialmente son astrocitos protoplasmáticos (Figuras 22 y 23)^{1, 2, 4, 23, 46-48, 55, 67} y finalmente astrocitos fibrosos o

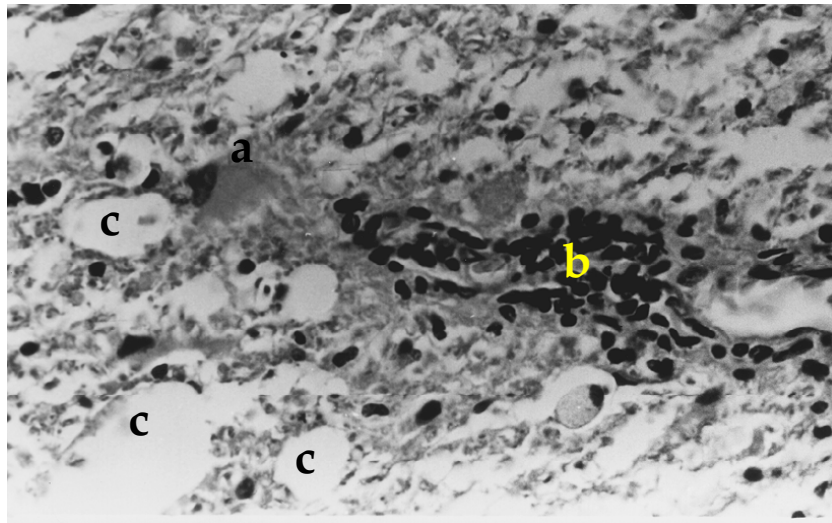


Figura 22. Cordón lateral. HE 400x. Reacción astrocitaria inicial (a), asociada a envainamiento linfomonocitario perivascular (b), espongiosis perivascular (c) e infiltración macrófagica en el parénquima (d).

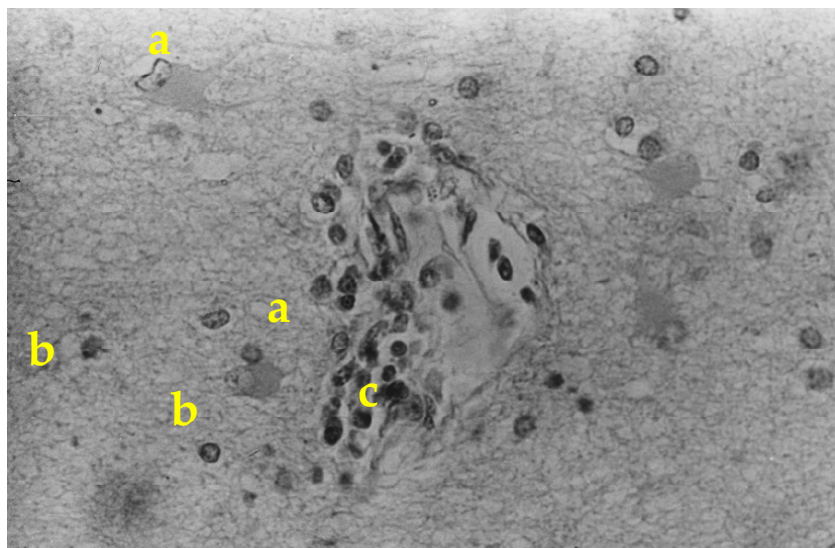


Figura 23. Cordón lateral HE 400x. Gliosis astrocitaria, con núcleos astrocitarios normales (a), algunos oligodendrocitos (b) e infiltrado linfomonocitario perivascular (c).

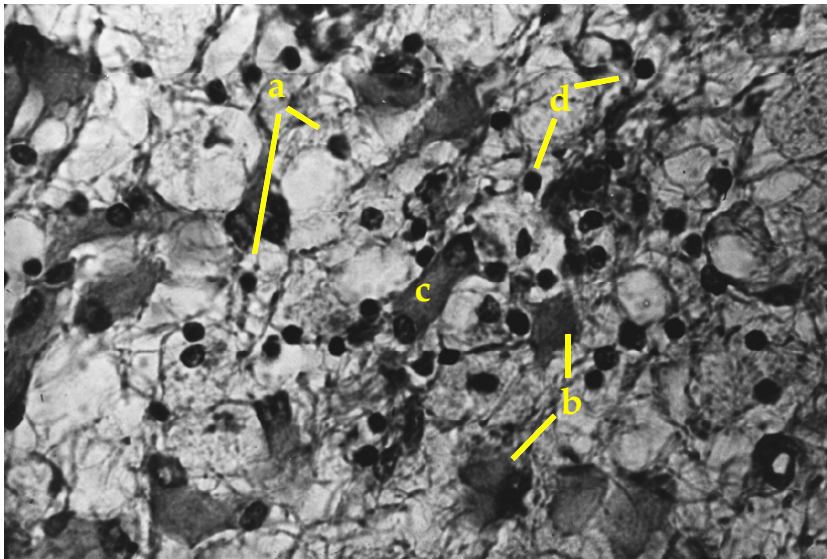


Figura 24. Gliosis con aspecto pseudotumoral HE 400x. Mezcla abigarrada de macrófagos (a) con astrocitos gemistocíticos (b), uno de ellos binucleado (c) y algunos oligodendrocitos (d).

células en araña. En ocasiones, la gliosis se ordena según la disposición fascicular de las fibras y adopta la disposición llamada isomorfa^{23, 39, 46, 47, 55, 67}.

La gliosis fibrilar, expresiva con GAFFP o al Holzer y HPTA, marca la placa antigua y casi siempre es más densa en el centro de ella⁴⁷. Puede ser conspicua, incluso cuando la remielinización^{47, 77} hace ya poco aparente la placa en tinciones de mielina. En las evoluciones agudas y subagudas como se observa en la Figura 24, la gliosis puede tener apariencia tumoral, explicando los diagnósticos erróneos de astrocitoma en las biopsias de casos atípicos. Hay ocasiones (Marburg) en las cuales hay proliferación del conectivo, que forma manchas de reticulina dentro de la placa. Marburg⁴⁸ dice que el pre-requisito para ello es la destrucción de la membrana limitante glial y augura la metamorfosis colágena en la evolución ulterior. Lumsden⁴⁷ destaca que los nervios ópticos y quiasma presentan, con frecuencia, placas con fuerte colagenización y cabe preguntarse si ello influye en las características celulares del proceso inflamatorio y condiciona la habitual benignidad de las placas a ese nivel y por ello

la relativa poca frecuencia de la invalidez visual en EM¹².

Las lesiones inveteradas con desmielinización completa, despoblación axonal, axones remanentes desnudos y gliosis fibrilar se caracterizan, en algunos casos⁸, por acentuada expansión del espacio extracelular. Prineas^{70, 71, 73, 77} plantea que este hecho y la alteración permanente de la BHE en las placas, permiten la difusión de toxas como inmunoglobulinas, factores del complemento y citoquinas que pueden desencadenar actividad macrofágica, comprometer la capacidad regenerativa de los oligodendrocitos y su aptitud de producir mielina. El aumento duradero de la permeabilidad de la BHE^{27, 38} crea condiciones propicias para la reactivación del proceso inflamatorio-desmielinizante en el mismo foco.

ALTERACIONES VASCULARES

Es importante mencionar que las alteraciones vasculares y los infiltrados perivasculares pueden ocurrir en sectores encefálicos o medulares no afectados por el proceso de desmielinización (Figuras 14 y

15). La lectura de este hecho ha sido diversa, por una parte ^{1, 2, 46, 47, 70, 77} se le interpreta como la etapa previa a la desmielinización y Lumsden ⁴⁷, al igual que antes Spatz (cit ⁴⁸), lo declara expresión de la fase hematogena inicial y comparable a la comprobación ^{41, 44} de periflebitis retiniana, lo que ratifica la idea de una alteración sistémica ³⁰, también sugerida por los patrones de activación de los elementos mononucleares en sangre periférica ^{1 04}. Etapas aún más tempranas, la constituyen ² el exudado fibrinoso y los depósitos de IgG y C3. en sectores igualmente sanos y sin infiltración inflamatoria. Lassmann ³⁹, sin rechazar esas interpretaciones, considera la posibilidad adicional que un foco inflamatorio no conduzca necesariamente a la desmielinización, en analogía con la EAE, donde puede no haber proporcionalidad alguna entre la inflamación y la desmielinización. Los estudios experimentales plantean desde ya – y como tareas pendientes– escrutar en EM la composición celular de los infiltrados inflamatorios, la producción local de citoquinas y los marcadores de actividad de las distintas estirpes celulares para correlacionarlos con la magnitud de la desmielinización, la mortificación axonal y la eventualidad de cambios necrotizantes, hechos que se discuten en la inmunopatogenia.

La evolución de la infiltración inflamatoria, en 16 necropsias de Esclerosis Múltiple aguda, (fallecidas al cabo de 1, 2 y 3 meses de evolución) estudiadas por Adams ² nos enseña que los signos mayores de la inflamación manifiesta y agresiva (Figuras 25 y 26) son la densidad de los infiltrados linfomonocitarios perivasculares, la magnitud de la infiltración parenquimatosa y la presencia de macrófagos agresivos, con rico equipamiento enzimático, tanto a nivel perivascular como parenquimatoso. Es importante destacar que, pese el desenlace fatal ², muchos casos agudos muestran apa-

gamiento o atenuación de la actividad inflamatoria, con disminución de la infiltración perivascular y desaparición de los macrófagos hematógenos recientes del parénquima. Esto ocurre, no sólo en los casos fallecidos en tercer mes, sino también en el primero ² y coincide con las observaciones de Prineas ^{70, 74, 76} que muestran remielinización en un porcentaje de EM agudas fallecidas dentro de los 90 días del brote.

La complejidad del juego casi simultáneo de los procesos inflamatorios y desmielinizantes inmunoagresivos y de la actividad reparativa en Esclerosis Múltiple es

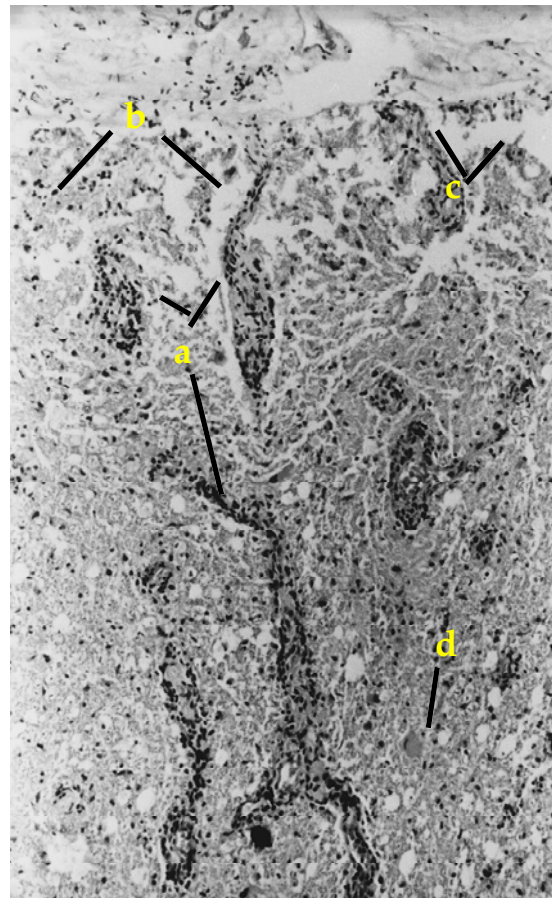


Figura 25. EM de evolución clínica subaguda HE 40x. Infiltrados perivasculares (a), espongiosis preferentemente perivascular (b) y subpial (c) y algunos astrocitos gemistocíticos (d).

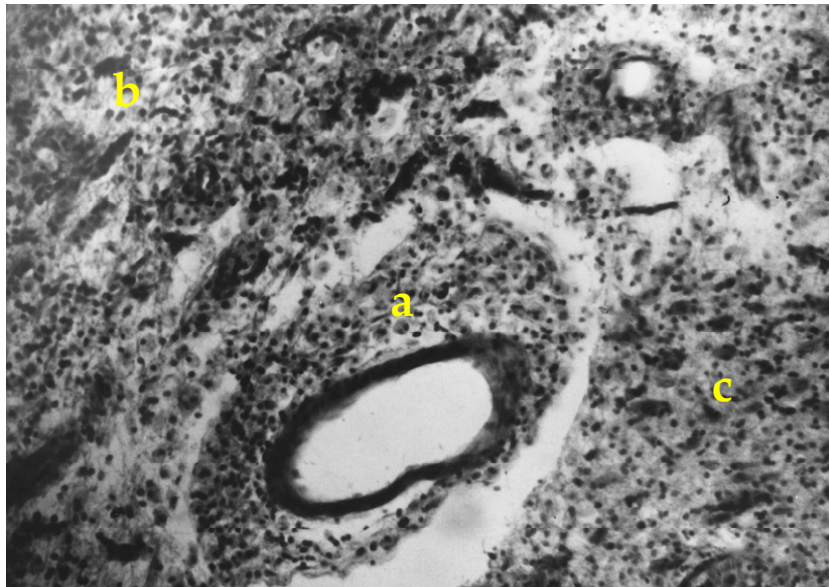


Figura 26. EM de evolución clínica subaguda HE 100x. Acumulación masiva de macrófagos perivasculares (a), con pocos linfocitos. Parénquima con infiltración de macrófagos (b), mezclados con astrocitos preferentemente a la derecha del vaso central (c).

enorme y configura situaciones muy diversas. En 1988, C. Adams ² tabulaba didácticamente que en los casos crónicos y en especial en los remielinizantes, pueden faltar los infiltrados perivasculares y los macrófagos hematógenos recientes, en el parénquima. Ahora sabemos ^{39, 70, 72, 77} que la remielinización puede coexistir con macrófagos activos y recientes y que una causa plausible de agotamiento y aborto de la remielinización es la agresión desmielinizante reiterada ^{72, 77}. A este respecto, Lassmann ³⁹ plantea por la demostración de bcl 2 (protector de la apoptosis) en oligodendrocitos remielinizantes, que estos podrían tener resistencia a citotoxinas (citoquinas proinflamatorias).

Un punto de especial interés, es pues el equilibrio entre los procesos de destrucción y remoción de la mielina y la remielinización. Prineas ^{70, 77} ha sido el campeón de esos estudios y ha podido demostrar, con tinciones de oil-red-oil (ORO)-MBP en placas profusamente infiltradas por macrófagos sudanofílicos, la presencia de fibras con mielina delgada e internodos cortos. Esto no es sorprendente porque la

etapa sudanofílica se prolonga por meses y no indica que la mielina continúa siendo agredida. El estudio de componentes estructurales de la mielina y enzimas relacionadas ^{39, 40, 55, 76, 80}, ha evidenciado que en el desarrollo aparecen primero GALC, CNP, y HNK, luego CA, MBP y MAG, los que inicialmente son demostrables en el soma del oligodendrocito y luego en la vaina mielínica. (GALC: galactosa cerebrósido, CNP: nucleótido cíclico fosfodiesterasa, CA: anhidrasa carbónica, HNK: Ac monoclonal contra glicolípido de superficie). En el transcurso del tiempo, algunos de estos indicadores desaparecen en tanto otros persisten, provocando perplejidad las variadas y a veces divergentes deducciones que los investigadores hacen al usar distintas metodías. Prineas ^{76, 77} ha demostrado la intensa actividad regenerativa de los oligodendrocitos, tanto en el centro de la placa como en el área periférica con desmielinización activa y ha destacado además como los oligodendrocitos y la mielina regenerada HNK+ son fagocitados, de modo que aparecen macrófagos con gránulos HNK positivos, ratificando la reiteración de la

desmielinización sobre la remielinización inicial.

Lassmann^{39, 40} interpreta que la MAG en oligodendrocitos es un marcador tardío, que persiste en oligodendrocitos adultos, en contraposición al RNAm de PLP, que identifica elementos juveniles e implicados genuinamente en la remielinización.

En un excelente resumen de la biología de los oligodendrocitos, Szuchet y Dumas⁸⁹ comentan, en 1983, el polimorfismo de los oligodendrocitos y la posibilidad que los diversos tipos de éstos tengan capacidades regenerativas y marcadores distintos y eventualmente, diferente susceptibilidad a ciertas noxas, urgiendo el desarrollo de nuevas investigaciones respecto a los caracteres de los oligodendrocitos en distintos sectores del neuroeje. Esto se proyecta sobre las observaciones de IRM seriada en hemisferios cerebrales de pacientes con EM definida, que demuestran⁶³ que las placas periféricas activas son remielinizadas, en tanto que las periventriculares aparecen como zonas de daño conspicuo en las etapas avanzadas.

RESUMEN

Se formula la definición de la Esclerosis Múltiple como afección inflamatoria desmielinizante recurrencial del SNC con placas perivenulares, preferentemente en la sustancia blanca, con infiltración inflamatoria perivascular y parenquimatosa, desmielinización más o menos selectiva y gliosis cicatricial.

Se describen las apariencias necróticas en casos crónicos o inveterados, realzando las alteraciones atróficas encefálicas y medulares y las ubicaciones características de las placas en la sustancia blanca de los ángulos de los ventrículos laterales y cara subependimaria del cuerpo calloso, enfatizando a la vez, el compromiso de sustan-

cia gris en córtex, NGC (Núcleos Grises Centrales), sustancia gris periacueductal y en la médula.

Se describen los hallazgos histológicos, realzando el centraje perivenular y el tamaño pequeño de los focos, que producen placas mayores, a través de la confluencia de unidades menores. Se contrastan los contornos netos de las placas inactivas con los contornos difuminados de las placas activas y se comenta el carácter blando e hiperhémico de las placas agudas, que pueden ser necrotizantes con cavitación quística o muy discretas con desmielinización parcial (placa aclarante de Prineas). Se destacan los conceptos de Lumsden de severidad de las placas y de tempo o patrón temporal de dispersión espacial de las placas, como los determinantes de los atributos clínicos de la enfermedad.

Se enfatizan los atributos de las formas agudas de Esclerosis Múltiple con placas múltiples, eventualmente severas y grandes con actividad simultánea en muchas de ellas, sea a nivel de hemisferios cerebrales o con particular predilección por el tronco del encéfalo. Se comenta la falta de correlación entre la tumefacción de algunas de las placas agudas y su eventual carácter destructivo, expresividad clínica y posibilidad de remielinización ulterior.

Se correlacionan las apariencias histológicas en tinciones de mielina, axones y astrocitos, destacando las placas sombras con desmielinización parcial por remielinización y se comenta en extenso la mortificación axonal en las placas, enfatizando los estudios recientes de Trapp que demuestran el hallazgo constante de neurofilamentos no fosforilados en toda la extensión desmielinizada y a nivel nodal, en los casos de remielinización, subrayando además el paralelismo del daño axonal con la desmielinización y la infiltración inflamatoria. Se subraya la falta de correlación

entre el tamaño de las placas y su carácter destructivo. Se comenta la topografía de las placas en centros semiovais, córtex, NGC, tronco del encéfalo y cerebelo y se confrontan aportes de la patología clásica con los estudios modernos de IRM. Se exponen los hallazgos patológicos a nivel medular, destacando con Fog la extensión longitudinal de las placas y su predilección por las partes centrales de cordones posteriores, 2/3 posteriores de cordones laterales, cordones anteriores y finalmente el compromiso de sustancia gris.

Se mencionan las tentativas de evaluar en patología la velocidad de crecimiento de las placas, confrontando la lentitud de las formas primarias medulares progresivas con las formas tormentosas hemisféricas subagudas, a veces de tipo Baló. De acuerdo a las evidencias actuales de la IRM, se destaca que el aumento de carga lesional ocurre, fundamentalmente, por aparición de placas perivenosas de novo y en menor grado por reactivación y expansión de placas antiguas. Se destaca, además, la frecuencia de la reducción de la carga lesional atribuible a remielinización, comprobada patológicamente aún en casos agudos, a la vez que se demuestra en las investigaciones de Prineas la reiteración de la desmielinización en placas remielinizadas, indicando que la desmielinización completa en EM es el resultado de múltiples ataques desmielinizantes, que sobrepasa así las capacidades regenerativas del organismo.

Se comentan los patrones patológicos característicos de las diversas modalidades evolutivas, enfatizando las formas crónicas progresivas primarias, las recurrentes - remitentes benignas y las recurrentes remitentes con progresión secundaria.

Se exponen los atributos evolutivos de la histología con las alteraciones vasculares, las infiltraciones perivasculares y paren-

quimatosas y la ulterior desmielinización y reacción glial.

Se exponen las opiniones discrepantes respecto al blanco del proceso inmunológico, centrado en la mielina, según unos y en el oligodendrocito, según otros, con evidencias discordantes que muestran tanto remoción armónica como remociones parcelares de la mielina internodal.

Se comentan los estudios referentes a la capacidad regenerativa de los oligodendrocitos, confrontando las importantes evidencias de regeneración de progenitores indiferenciados y los patrones de reacción astrocitaria, la eventualidad de proliferación colágena y las alteraciones del espacio extracelular. Se plantea, siguiendo a Lassmann, escrutar en EM los patrones celulares de los infiltrados, la producción local de citoquinas y los marcadores de actividad de las distintas estirpes celulares, para correlacionar con la desmielinización, alteración axonal y eventual equilibrio entre los procesos de ataque y remoción de la mielina y la remielinización.

REFERENCIAS

1. Adams C. The general pathology of multiple sclerosis: morphological and clinical aspects of the lesions. In: Hallpike J, Adams C, Tourtellotte W, editors. Multiple sclerosis: pathology, diagnosis, and management. Baltimore: Williams & Wilkins; 1983. p. 203-40.
2. Adams C. A colour atlas of multiple sclerosis and other myelin disorders. Suffolk (UK): Wolfe Medical Publications; 1989.
3. Adams H, Mitchell DE, Graham DI, Doyle D. Diffuse brain damage of immediate impact type. Its relationship to "primary brain-stem damage" in head injury. *Brain* 1977;100(3):489-502.
4. Adams R, Kubik C. The morbid anatomy of the demyelinating disease. *Am J Med* 1952;12:510-24.
5. Barnard RO, Triggs M. Corpus callosum in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974;37(11):1259-64.

6. Barnes D, McDonald WI, Johnson G, Tofts PS, Landon DN. Quantitative nuclear magnetic resonance imaging: characterisation of experimental cerebral oedema. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50(2):125-33.
7. Barnes D, McDonald WI, Landon DN, Johnson G. The characterization of experimental gliosis by quantitative nuclear magnetic resonance imaging. *Brain* 1988;111(Pt 1):83-94.
8. Barnes D, Munro PM, Youl BD, Prineas JW, McDonald WI. The longstanding MS lesion. A quantitative MRI and electron microscopic study. *Brain* 1991;114(Pt 3):1271-80.
9. Bastianello S, Pozzilli C, Bernardi S, Bozzao L, Fantozzi LM, Buttinelli C, et al. Serial study of gadolinium-DTPA MRI enhancement in multiple sclerosis. *Neurology* 1990;40(4):591-5.
10. Broman T. Blood-brain barrier damage in multiple sclerosis: supravital test-observations. *Acta Neurol Scand Suppl* 1964;10:21-4.
11. Brownell B, Hughes J. The distributions of plaques in the cerebrum in the multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1962;25:315-20.
12. Colville P. Rehabilitation. In: Hallpike J, Adams C, Tourtellotte W, editors. *Multiple sclerosis: pathology, diagnosis, and management*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1983. p. 631-54.
13. Courville C. Concentric sclerosis. In: Vinken P, Bruyn G, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: North Holland; 1970. p. 437-51.
14. Davie CA, Hawkins CP, Barker GJ, Brennan A, Tofts PS, Miller DH, et al. Serial proton magnetic resonance spectroscopy in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1994;117(Pt 1):49-58.
15. De Jong R. Multiple sclerosis: History, definitions and general considerations. In: Vinken P, Bruyn G, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: North Holland; 1970. p. 45-62.
16. Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1997;120(Pt 3):393-9.
17. Filippi M, Campi A, Dousset V, Baratti C, Martinelli V, Canal N, et al. A magnetization transfer imaging study of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurology* 1995;45(3 Pt 1):478-82.
18. Filippi M, Campi A, Martinelli V, Colombo B, Yousry T, Canal N, et al. Comparison of triple dose versus standard dose gadolinium-DTPA for detection of MRI enhancing lesions in patients with primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59(5):540-4.
19. Filippi M, Rocca MA, Rizzo G, Horsfield MA, Rovaris M, Minicucci L, et al. Magnetization transfer ratios in multiple sclerosis lesions enhancing after different doses of gadolinium. *Neurology* 1998;50(5):1289-93.
20. Fog T. Topographic distribution of plaques in the spinal cord in multiple sclerosis. *Arch Neurol & Psychiatry* 1950;63:382-414.
21. Gean-Martens AD, Vezina LG, Marton KI, Stimac GK, Peyster RG, Taveras JM, et al. Abnormal corpus callosum: a sensitive and specific indicator of multiple sclerosis. *Radiology* 1991;180(1):215-21.
22. Giovannoni G, Lai M, Kidd D, Thorpe JW, Miller DH, Thompson AJ, et al. Daily urinary neopterin excretion as an immunological marker of disease activity in multiple sclerosis. *Brain* 1997;120(Pt 1):1-13.
23. Greenfield J. Demyelinating diseases. In: Greenfield J, Blackwood W, McMenemen W, Mayer A, Worman R, editors. *Neuropathology*. London: E. Arnold; 1958. p. 445-58.
24. Greenfield J, King L. Observation on the histopathology of the cerebral lesions in disseminated sclerosis. *Brain* 1936;59:445-58.
25. Hauser SL, Bhan AK, Gilles F, Kemp M, Kerr C, Weiner HL. Immunohistochemical analysis of the cellular infiltrate in multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 1986;19(6):578-87.
26. Hawkins CP, Mackenzie F, Tofts P, du Boulay EP, McDonald WI. Patterns of blood-brain barrier breakdown in inflammatory demyelination. *Brain* 1991;114(Pt 2):801-10.
27. Hawkins CP, Munro PM, MacKenzie F, Kesselring J, Tofts PS, du Boulay EP, et al. Duration and selectivity of blood-brain barrier breakdown in chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis studied by gadolinium-DTPA and protein markers. *Brain* 1990;113(Pt 2):365-78.
28. Horowitz AL, Kaplan RD, Grewe G, White RT, Salberg LM. The ovoid lesion: a new MR observation in patients with multiple sclerosis. *AJNR* 1989;10(2):303-5.

29. Hughes RA, Mair WG. Acute necrotic myelopathy with pulmonary tuberculosis. *Brain* 1977; 100(2):223-38.
30. Hunter SF, Weinshenker BG, Carter JL, Noseworthy JH. Rational clinical immunotherapy for multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1997;72(8): 765-80.
31. Husted C. Contributions of neuroimaging to diagnosis and monitoring of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 1994;7(3):234-41.
32. Ikuta F, Zimmerman HM. Distribution of plaques in seventy autopsy cases of multiple sclerosis in the United States. *Neurology* 1976; 26:26-8.
33. Johnson M, Lanvin P, Whetsell O. Fulminant monophasic multiple sclerosis Marburg's type. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1990;53:918-21.
34. Kermode AG, Tofts PS, Thompson AJ, MacManus DG, Rudge P, Kendall BE, et al. Heterogeneity of blood-brain barrier changes in multiple sclerosis: an MRI study with gadolinium-DTPA enhancement. *Neurology* 1990; 40(2):229-35.
35. Kidd D, Thompson AJ, Kendall BE, Miller DH, McDonald WI. Benign form of multiple sclerosis: MRI evidence for less frequent and less inflammatory disease activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57(9):1070-2.
36. Kidd D, Thorpe JW, Kendall BE, Barker GJ, Miller DH, McDonald WI, et al. MRI dynamics of brain and spinal cord in progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60(1):15-9.
37. Koopmans RA, Li DK, Oger JJ, Mayo J, Paty DW. The lesion of multiple sclerosis: imaging of acute and chronic stages. *Neurology* 1989;39(7):959-63.
38. Kwon EE, Prineas JW. Blood-brain barrier abnormalities in longstanding multiple sclerosis lesions. An immunohistochemical study. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994;53(6):625-36.
39. Lassmann H. Pathology of multiple sclerosis. In: Compston A, Ebers G, Lassmann H, McDonald I, Matthews B, Wekerle H, editors. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. Third ed. London: Churchill Livingstone; 1998. p. 323-58.
40. Lassmann H, Wekerle H. Experimental models in multiple sclerosis. In: Compston A, Ebers G, Lassmann H, McDonald I, Matthews B, Wekerle H, editors. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. Third ed. London: Churchill Livingstone; 1998. p. 409-33.
41. Lightman S, McDonald WI, Bird AC, Francis DA, Hoskins A, Batchelor JR, et al. Retinal venous sheathing in optic neuritis. Its significance for the pathogenesis of multiple sclerosis. *Brain* 1987;110(Pt 2):405-14.
42. Losseff NA, Wang L, Lai HM, Yoo DS, Gawne-Cain ML, McDonald WI, et al. Progressive cerebral atrophy in multiple sclerosis. A serial MRI study. *Brain* 1996;119(Pt 6):2009-19.
43. Losseff NA, Webb SL, O'Riordan JI, Page R, Wang L, Barker GJ, et al. Spinal cord atrophy and disability in multiple sclerosis. A new reproducible and sensitive MRI method with potential to monitor disease progression. *Brain* 1996; 119(Pt 3):701-8.
44. Lucarelli MJ, Pepose JS, Arnold AC, Foos RY. Immunopathologic features of retinal lesions in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 1991;98(11): 1652-6.
45. Ludwin SK, Johnson ES. Evidence for a "dying-back" gliopathy in demyelinating disease. *Ann Neurol* 1981;9(3):301-5.
46. Lumsden C. Pathology of multiple sclerosis and allied demyelinating diseases. In: Alpine M, Compston A, Lumsden C, editors. *Multiple Sclerosis*. Third ed. Edinburgh: Livingstone; 1955. p. 208-93.
47. Lumsden C. The neuropathology of multiple sclerosis. In: Vinken P, Bruyn G, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: North Holland; 1970. p. 217-309.
48. Marburg O. Multiple Sklerose (Encephalomyelitis periaxialis scleroticans disseminata). In: Bumke O, Foerster O, editors. *Handbuch der Neurologie*. Berlin: Julius Springer Verlag; 1936. p. 546-671.
49. Masdeu JC, Moreira J, Trasi S, Visintainer P, Cavaliere R, Grundman M. The open ring. A new imaging sign in demyelinating disease. *J Neuroimaging* 1996;6(2):104-7.
50. Matthews PM, Francis G, Antel J, Arnold DL. Proton magnetic resonance spectroscopy for metabolic characterization of plaques in multiple sclerosis. *Neurology* 1991;41(8):1251-6.
51. McCallum K, Esiri MM, Tourtellotte WW, Booss J. T cell subsets in multiple sclerosis. Gradients

- at plaque borders and differences in nonplaque regions. *Brain* 1987;110(Pt 5):1297-308.
52. Miki Y, Grossman RI, Udupa JK, Wei L, Kolson DL, Mannon LJ, et al. Isolated U-fiber involvement in MS: preliminary observations. *Neurology* 1998;50(5):1301-6.
 53. Miller DH. Multiple sclerosis: use of MRI in evaluating new therapies. *Semin Neurol* 1998; 18(3):317-25.
 54. Miller DH, Rudge P, Johnson G, Kendall BE, Macmanus DG, Moseley IF, et al. Serial gadolinium enhanced magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Brain* 1988;111(Pt 4):927-39.
 55. Moore G. Neuropathology and pathophysiology of multiple sclerosis. In: Paty D, Ebers G, editors. *Multiple Sclerosis*. Philadelphia: F.A. Davis Co; 1998. p. 257-327.
 56. Morrissey SP, Stodal H, Zettl U, Simonis C, Jung S, Kiefer R, et al. In vivo MRI and its histological correlates in acute adoptive transfer experimental allergic encephalomyelitis. Quantification of inflammation and oedema. *Brain* 1996;119(Pt 1):239-48.
 57. Nesbit G, Forbes G, Scheithauer B, Okasaki, Rodriguez M. Multiple sclerosis: histopathologic and MR and/or CT correlation in 37 cases at biopsy and three cases at autopsy. *Radiology* 1991;180:586-7.
 58. Olerup O, Hillert J, Fredrikson S, Olsson T, Kam-Hansen S, Möller E, et al. Primarily chronic progressive and relapsing/remitting multiple sclerosis: Two immunogenetically distinct disease entities. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;6:7113-7.
 59. Oppenheim H. Die multiple Sklerose, disseminierte Sklerose, Sclerosis Multiplex cerebrosplanialis. In: *Lehrbuch der Nerven Krankheiten*. 4° ed. Berlin: S. Karger Verlag; 1905. p. 346-66.
 60. Oppenheimer DR. Microscopic lesions in the brain following head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1968;31(4):299-306.
 61. Ormerod IE, Miller DH, McDonald WI, du Boulay EP, Rudge P, Kendall BE, et al. The role of NMR imaging in the assessment of multiple sclerosis and isolated neurological lesions. A quantitative study. *Brain* 1987;110(Pt 6):1579-616.
 62. Ozawa K, Suchanek G, Breitschopf H, Bruck W, Budka H, Jellinger K, et al. Patterns of oligodendroglia pathology in multiple sclerosis. *Brain* 1994;117(Pt 6):1311-22.
 63. Paty D, Moore G. Magnetic resonance imaging changes as living pathology in multiple sclerosis. In: Paty D, Ebers G, editors. *Multiple Sclerosis*. Philadelphia: F.A. Davis Co; 1998. p. 328-69.
 64. Perier O, Gregoire A. Electron microscopic features of multiple sclerosis lesions. *Brain* 1965; 88(5):937-52.
 65. Peters G. Konzentrische Sklerose. In: Scholz W, editor. *Handbuch der speziellen pathologischen anatomie und histologie*. 13 Band-Nervensystem, Bandteil, A. Berlin: Springer Verlag; 1958. p. 678-87.
 66. Peters G. Encephalomyelitis disseminata non purulenta acuta (acute multiple sklerose). In: Scholz W, editor. *Handbuch der speziellen pathologischen anatomie und histologie*. 13 Band-Nervensystem, Bandteil, A. Berlin: Springer Verlag; 1958. p. 603-29.
 67. Peters G. Multiple Sklerose. In: Scholz W, editor. *Handbuch der speziellen pathologischen anatomie und histologie*. 13 Band-Nervensystem, Bandteil, A. Berlin: Springer Verlag; 1958. p. 525-602.
 68. Peters G. Neuromyelitis optica. In: Scholz W, editor. *Handbuch der speziellen pathologischen anatomie und histologie*. 13 Band-Nervensystem, Bandteil, A. Berlin: Springer Verlag; 1958. p. 630-44.
 69. Prineas JW. Pathology of the early lesion in multiple sclerosis. *Hum Pathol* 1975;6(5):531-54.
 70. Prineas JW. The neuropathology of multiple sclerosis. In: Koetsier J, Vinken P, Bruyn G, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: Elsevier; 1985. p. 213-57.
 71. Prineas JW, Barnard RO, Kwon EE, Sharer LR, Cho ES. Multiple sclerosis: remyelination of nascent lesions. *Ann Neurol* 1993;33(2):137-51.
 72. Prineas JW, Barnard RO, Revesz T, Kwon EE, Sharer L, Cho ES. Multiple sclerosis. Pathology of recurrent lesions. *Brain* 1993;116(Pt 3):681-93.
 73. Prineas JW, Connell F. The fine structure of chronically active multiple sclerosis plaques. *Neurology* 1978;28(9 Pt 2):68-75.
 74. Prineas JW, Connell F. Remyelination in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1979;5(1):22-31.
 75. Prineas JW, Graham JS. Multiple sclerosis: capping of surface immunoglobulin G on macroph-

- ages engaged in myelin breakdown. *Ann Neurol* 1981;10(2):149-58.
76. Prineas JW, Kwon EE, Goldenberg PZ, Ilyas AA, Quarles RH, Benjamins JA, et al. Multiple sclerosis. Oligodendrocyte proliferation and differentiation in fresh lesions. *Lab Invest* 1989;61(5): 489-503.
 77. Prineas JW, McDonald W. Demyelinating diseases. In: Grahams D, Lantos P editors. *Greenfield's Neuropathology*. London: E. Arnold; 1997. p. 815-68.
 78. Prineas JW, Wright RG. Macrophages, lymphocytes, and plasma cells in the perivascular compartment in chronic multiple sclerosis. *Lab Invest* 1978;38(4):409-21.
 79. Raine C. Multiple sclerosis and chronic relapsing EAE: comparative ultrastructural neuropathology. In: Hallpike J, Adams C, Tourtellotte W, editors. *Multiple sclerosis: pathology, diagnosis, and management*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1983. p. 413-60.
 80. Raine C. Demyelinating disease. In: Davis R, Roberson D, editors. *Textbook of neuropathology*. Baltimore: Williams & Willkins; 1991. p. 535-620.
 81. Raine CS, Scheinberg L, Waltz JM. Multiple sclerosis. Oligodendrocyte survival and proliferation in an active established lesion. *Lab Invest* 1981;45(6):534-46.
 82. Revesz T, Kidd D, Thompson AJ, Barnard RO, McDonald WI. A comparison of the pathology of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1994;117(Pt 4):759-65.
 83. Rodriguez M. Multiple sclerosis: basic concepts and hypothesis. *Mayo Clin Proc* 1989;64:570-6.
 84. Rodriguez M. Multiple sclerosis: insights into molecular pathogenesis and therapy *Mayo Clin Proc* 1997;72(7):663-4.
 85. Rodriguez M, Scheithauer BW, Forbes G, Kelly PJ. Oligodendrocyte injury is an early event in lesions of multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1993;68(7):627-36.
 86. Seitelberger F. Histochemistry of demyelinating diseases proper including allergic encephalomyelitis and Pelizaeus-Merzbacher disease. In: Cumming J, editor. *Modern scientific aspects of neurology*. London: E. Arnold; 1960. p. 146-87.
 87. Stone LA, Smith ME, Albert PS, Bash CN, Maloni H, Frank JA, et al. Blood-brain barrier disruption on contrast-enhanced MRI in patients with mild relapsing-remitting multiple sclerosis: relationship to course, gender and age. *Neurology* 1995;45(6):1122-6.
 88. Strich S. Diffuse degeneration of the cerebral white matter in severe dementia following head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1956;19: 163-85.
 89. Szuchet S, Dumas M. An in-vitro approach to the study of oligodendrocytes and their involvement in multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1983;1(3): 729-55.
 90. Tartaglino LM, Croul SE, Flanders AE, Sweeney JD, Schwartzman RJ, Liem M, et al. Idiopathic acute transverse myelitis: MR imaging findings. *Radiology* 1996;201(3):661-9.
 91. Thompson AJ, Kermode AG, MacManus DG, Kendall BE, Kingsley DP, Moseley IF, et al. Patterns of disease activity in multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging study *Bmj* 1990;300(6725):631-4.
 92. Thompson AJ, Kermode AG, MacManus DG, Kingsley DP, Kendall BE, Moseley IF, et al. Pathogenesis of progressive multiple sclerosis [letter]. *Lancet* 1989;1(8650):1322-3.
 93. Thompson AJ, Kermode AG, Wicks D, MacManus DG, Kendall BE, Kingsley DP, et al. Major differences in the dynamics of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1991;29(1):53-62.
 94. Thompson AJ, Miller D, Ypul B, MacManus D, Moore S, Kingsley D, et al. Serial gadolinium-enhanced MRI in relapsing/remitting multiple sclerosis of varying disease duration. *Neurology* 1992;42:60-3.
 95. Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, McDonald WI, Brochet B, Filippi M, et al. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1997;120(Pt 6):1085-96.
 96. Thorpe JW, Kidd D, Moseley IF, Thompson AJ, MacManus DG, Compston DA, et al. Spinal MRI in patients with suspected multiple sclerosis and negative brain MRI. *Brain* 1996;119(Pt 3):709-14.
 97. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;338(5): 278-85.
 98. Traugott U, Reinherz EL, Raine CS. Multiple

- sclerosis. Distribution of T cells, T cell subsets and Ia- positive macrophages in lesions of different ages. *J Neuroimmunol* 1983;4(3):201-21.
99. Wiebe S, Lee DH, Karlik SJ, Hopkins M, Vandervoort MK, Wong CJ, et al. Serial cranial and spinal cord magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1992;32(5):643-50.
100. Wilson S. Disseminated Sclerosis. In: *Neurology*. 2nd ed. London: Butterworth & Co; 1954. p. 170 - 204.
101. Woyciechowska JL, Brzosko WJ. Immunofluorescence study of brain plaques from two patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1977; 27(7):620-2.
102. Zajicek JP, Wing M, Scolding NJ, Compston DA. Interactions between oligodendrocytes and microglia. A major role for complement and tumour necrosis factor in oligodendrocyte adherence and killing. *Brain* 1992;115(Pt 6):1611-31.
103. Zimmermann H, Netsky M. Pathology of multiple sclerosis. In: *Res Publ Ass Nerv Ment Dis. Multiple sclerosis and the demyelinating diseases*. Baltimore: Williams & Wilkins Co.; 1950. p. 217-312.
104. Zoukos Y, Kidd D, Woodroffe MN, Kendall BE, Thompson AJ, Cuzner ML. Increased expression of high affinity IL-2 receptors and beta-adrenoceptors on peripheral blood mononuclear cells is associated with clinical and MRI activity in multiple sclerosis. *Brain* 1994; 117(Pt 2): 307-15.