



# VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Departament de Medicina

Facultat de Medicina, Universitat de València

## **TESI DOCTORAL**

Estudi clínic, neuropsicològic i de Resonància magnètica de l'Esclerosi múltiple primària progressiva

**Presentada per:**

Núria Martín Ibáñez

( Llicenciada en Medicina i Cirurgia )

**Directors de Tesi:**

Dr Bonaventura Casanova Estruch

Dr Francisco Coret Ferrer

**València, octubre 2015**



**D. Bonaventura Casanova Estruch**, Doctor en Medicina, Metge adjunt del Servei de Neurologia, responsable de la Unitat d'Esclerosi Múltiple de l'Hospital Universitari i Politècnic la Fe de València, i Professor Associat del Departament de Medicina de la Universitat de València.

**D. Francisco Coret Ferrer**, Doctor en Medicina, Metge adjunt del Servei de Neurologia, responsable de la Unitat de Neuroimmunologia de l'Hospital Clínic Universitari de València, i Professor Associat del Departament de Medicina de la Universitat de València.

**CERTIFIQUEN QUE:**

**Núria Martín Ibáñez**, llicenciada en Medicina i Cirurgia per la Universitat de València, ha realitzat sota la nostra direcció el present treball de investigació, titulat "*Estudi clínic, neuropsicològic i de Resonància magnètica de l'Esclerosi múltiple primària progressiva*", el qual posseeix la suficient qualitat científica per ser presentat per a l'obtenció del Grau de Doctor en Medicina i Cirurgia.

Valencia 2015

Fdo.:

D. Francisco Coret Ferrer

D. Bonaventura Casanova Estruch

---



# Dedicatòria

**A tu, pare:**

*“Perquè hi haurà un dia que no podrem més i llavors ho podrem tot”*

(Vicent Andrés Estellés)



# Agraïments

Als directors de tesi, per orientar-me i mostrar-me el camí. Gràcies Ventura per recolçar-me en els últims mesos, per implicar-te i per aconseguir que acabàrem el projecte

Als companys de la Unitat d'EM, a Paco per ensenyar-me pacientment a fer els estudis de càrrega lesional i d'atròfia cerebral, a Carmen per ajudar-me amb els estudis d'atròfia. A Matilde per ajudar-me a coordinar les visites de l'estudi

A Lara Lajarin i Jose Tomás per haver dedicat part del seu temps en ajudar-nos en els estudis de càrrega lesional

A Maria Simó i a Inma Cal pel seu paper fonamental en l'estudi de les bandes oligoclonals i l'ajut en els temes de laboratori

Als meus pares, a Aida i a Lola per l'estima incondicional i per creure en mi . Als meus iaies que volien que fóra doctora

A Juan Carlos per estar sempre disposat a tirar-me una mà i fer la maquetació amb tan bon gust

A Pau per estar al meu costat.

A tots els pacients de l'estudi per participar.





# Índex

1. Introducció	1
<hr/>	
1.1. Història natural de la Esclerosi Múltiple	1
1.1.1. Valoració clínica dels pacients amb EM. L'escala EDSS.	3
1.1.2. Brots i Taxa de brots	5
1.1.3. Evolució a fase progressiva	6
1.1.4. Evolució de la discapacitat	6
1.2. Criteris diagnòstics d'Esclerosi múltiple, amb especial èmfasi amb la EMPP.	8
1.2.1. Criteris de Poser	8
1.2.2. Criteris de Thompson per a esclerosi múltiple primària progressiva	9
1.2.3. Criteris de McDonald 2001	10
1.2.4. Criteris revisats de McDonald 2005	12
1.2.5. Criteris revisats de McDonald 2010	12
1.3. Anatomia patològica de l'esclerosi múltiple	14
1.3.1. Concepte de placa desmielinitzant	14
1.3.2. Afectació difusa : substància blanca d'aparença normal (SBAN) i substància gris d'aparença normal (SGAN)	15
1.3.3. Inflamació perivascular i meníngia	16
1.3.4. Inflamació en la mèdulla espinal	17
1.3.5. Dany axonal en les formes RR	19
1.3.6. Dany axonal en les formes progressives	20
1.3.7. Recapitulació sobre la anatomia patològica de la EMPP	20
1.4. Fisiopatogènia de la esclerosi múltiple	22
1.4.1. Participació de les cèl·lules T i cèl·lules B	22
1.4.2. Mecanisme patogènic en les formes remitents-recurrents vs. formes progressives	25
1.5. Manifestacions clíniques de l'Esclerosi múltiple	28
1.5.1. Classificació de les formes clíniques d'EM	28
1.5.2. Simptomatologia a l'inici de la malaltia	31
1.5.3. Trastorn cognitiu en l'EM	33
1.5.3.1. Instruments de mesura en l'afectació cognitiva	34
1.5.3.2. Patró d'afectació cognitiva en l'EM	36

1.5.4. Fatiga en l'EM	37
1.6. Estudi de líquid cefaloraquídi en l'esclerosi múltiple	38
1.6.1. Significat fisiopatogènic	38
1.6.2. Valor com a marcador subrogat d'activitat i diagnòstic	39
1.7. Ressonància magnètica en Esclerosi múltiple	42
1.7.1. RM convencional	42
1.7.1.1. Lesions en T2	42
1.7.1.2. Forats negres	43
1.7.1.3. Lesions actives	44
1.7.1.4. Atròfia cerebral	46
1.7.1.5. Comparació dels subtipus d'EM en base a les característiques de RM	47
1.7.2. Noves tècniques de RM	49
1.7.2.1. Mesura de càrrega lesional	49
1.7.2.2. Quantificació del volum cerebral	50
1.7.2.3. Espectroscòpia de protó (MRS)	51
1.7.2.4. Transferència de magnetització ( MTR )	51
1.8. Tractament de l'Esclerosi múltiple	53
1.8.1. Tractament de l'Esclerosi múltiple primària progressiva	54
1.9. Marc actual de l'Esclerosi múltiple primària progressiva	57
2. Hipòtesi	57
<hr/>	
3. Objectius	61
<hr/>	
3.1 Objectiu principal	63
3.2. Objectius secundaris	63
3.2.1.	63
3.2.2.	63
3.2.3.	63
3.2.4.	63
4. Metodologia	65
<hr/>	
4.1. Selecció dels pacients	68
4.1.1. Criteris d'inclusió	69
4.1.2. Classificació dels pacients amb EMPP	69

4.1.3. Proves realitzades	70
4.1.3.1. Consentiment informat	70
4.1.3.2. Visita de l'estudi i procediment d'obtenció de les dades.	71
4.1.3.3. Dades replegades	72
4.1.3.4. Valoració neurològica	73
4.1.3.5. Valoració neuropsicològica	74
4.1.3.5.1. Qüestionari de depressió de Beck (Beck Depression Inventory)	74
4.1.3.5.2. Anys d'escolaritat	76
4.1.3.5.3. Inventari d'Edimburg <sup>201</sup>	76
4.1.3.5.4. Bateria neuropsicològica breu de P.Duque ( BNB ).	76
4.1.3.6. Estudi de líquid cefalorraquidi	80
4.1.3.7. Ressonància magnètica (RM)	82
4.1.3.7.1. Estudi convencional.	80
4.1.3.7.1.1. Protocol de RM per al present estudi.	81
4.1.3.7.2. Mesura de càrrega lesional	82
4.1.3.7.3. Mesura d'atròfia cerebral	82
4.1.3.8. Potencials evocats	83
4.1.4. Base de dades	84
4.1.5. Anàlisi estadística	84
5. Resultats	87
<hr/>	
5.1. Descripció de la mostra	89
5.2. Resultats relatius a l'objectiu principal.	91
5.2.1. Característiques sociodemogràfiques i clíniques dels pacients EMPP	91
5.2.2. Característiques dels pacients amb EMPP estratificats d'acord amb la activitat inflamatòria.	91
5.2.3. Característiques radiològiques dels pacients amb EMPP estratificats d'acord amb la activitat inflamatòria.	94
5.2.3.1. Mesures convencionals de afectació en la RM.	94
5.2.3.2. Mesures d'atròfia cerebral	95
5.2.4. Valoració neuropsicològica en els pacients amb EMPP.	97
5.2.4.1. Distribució dels pacients per anys d'escolaritat	97
5.2.4.2. Bateria neuropsicològica breu (BNB)	97

5.3. Anàlisi de la correlació existent entre les característiques clíniques, la afectació neuropsicològica, la atròfia cerebral i el volum lesional en T2.	103
5.3.1. Correlació clínic-radiològica.	103
5.3.2. Correlació clínic-neuropsicològica.	105
5.3.3. Correlació entre els paràmetres de neuroimatge i els test neuropsicològics en els pacients amb EMPP.	106
5.4. Estudi comparatiu de les característiques clíniques i radiològiques en funció de les formes clíniques de Lublin.	109
5.4.1. Característiques clíniques en funció de les formes clíniques.	109
5.4.2. Estudis d'atròfia cerebral i volum lesional en T2, en relació amb les formes clíniques.	113
5.4.3. Anàlisi de la correlació clínic-radiològica de les formes EMRR i EMSP.	120
5.4.4. Anàlisi general de la correlació de tota la sèrie de pacients afectes d'EM estudiada i la relació entre el volum lesional en T2 i les mesures d'atròfia cerebral.	123
6. Discussió	127
<hr/>	
7. Conclusions finals	155
<hr/>	
8. Índex de figures i taules	179
<hr/>	
8.1. Figures.	161
8.2. Taules	163
9. Abreviatures	165
<hr/>	
10. Bibliografia	171
<hr/>	
Agraïments	V
<hr/>	
Dedicatòria	IV
<hr/>	

# **1. Introducció**



# 1. Introducció

## 1.1. Història natural de la Esclerosi Múltiple

L' Esclerosi múltiple (EM) és una malaltia inflamatòria crònica que pot afectar a qualsevol part del sistema nerviós central (SNC).<sup>1</sup> La lesió característica consisteix en la desmielinització segmentària de la substància blanca del SNC.<sup>2</sup> Es tracta d'una malaltia desmielinitzant adquirida, on la mielina s'ha considerat que seria la estructura anatòmica diana d'un procés autoimmune.<sup>3</sup> El patró clínic d'afectació és molt variable, distingint-se dues formes de presentació: una forma caracteritzada per brots, anomenada esclerosi múltiple remitent-recurrent (EMRR) i una forma caracteritzada per un inici progressiu de la afectació neurològica, aquesta forma es coneix com a esclerosi múltiple primària progressiva (EMPP).<sup>4</sup>

Les característiques demogràfiques i clíniques són ben diferents entre la EMRR i la EMPP, així la primera és més freqüent en dones, i s'inicia entre els 25 i els 35 anys d'edat, mentre que la segona tendeix a no tenir preferència per el sexe i apareix entre els 40 i els 45 anys.<sup>5</sup> També la clínica de presentació és diferent, així una afectació del nervi òptic, una mielitis transversa parcial o un síndrome del tronc de l'encèfal suggereix una forma EMRR,<sup>6</sup> la aparició d'un quadre de mielopatia progressiva suggereix una forma d'EMPP.<sup>7</sup> Però, un dels fets més transcendents en aquesta malaltia és que després d'haver-se iniciat una EMRR, aconsegueix un quadre progressiu, anomenat esclerosi múltiple secundària progressiva (EMSP),<sup>8</sup> que s'inicia a la mateixa edat que s'inicia la EMPP, i que quan hom compara la evolució d'ambdues formes clíniques, EMSP i EMPP, en termes de progressió de la discapacitat hom pot comprovar com la velocitat de progressió és

exactament la mateixa,<sup>9</sup> de forma que aquells fenòmens que van tenir lloc en la EMRR, abans de l'inici de la progressió són oblidats (fenomen amnèsic), i aleshores el quadre progressa independent dels fenòmens inflamatoris previs.<sup>10</sup>

Si bé la evolució clínica una vegada assolida la fase progressiva és similar tant en les formes d'EMSP com d'EMPP, el temps en la qual s'arriba a assolir aquesta fase, és diferent per a diferents grups de pacients, així aquells pacients que presenten més de 2 brots en un any assolirà més prompte una EMSP, que aquells que tenen dos brots en els primers cinc anys.<sup>11</sup> Igualment la afectació inicial dels esfínters o el fet de ser home, contribueixen a un pitjor pronòstic,<sup>12</sup> per la qual cosa la variabilitat entre dos pacients és tan gran que és gairebé impossible fer un pronòstic per a un individu concret.<sup>13</sup>

Aquests fets, fan que els estudis sobre la història natural siguin difícils de realitzar per la gran variabilitat clínica i per qüestions metodològiques de les variables estudiades que produeixen limitacions importants que condicionen la validesa de les seues conclusions. Però en qualsevol cas cal conèixer quins són els fenòmens clínics que dirigeixen la evolució natural de la EM: el brots, la transició a una forma d'EMSP i la progressió de la discapacitat; i de forma general com mesurarem la afectació neurològica en els pacients afectes d'EM.



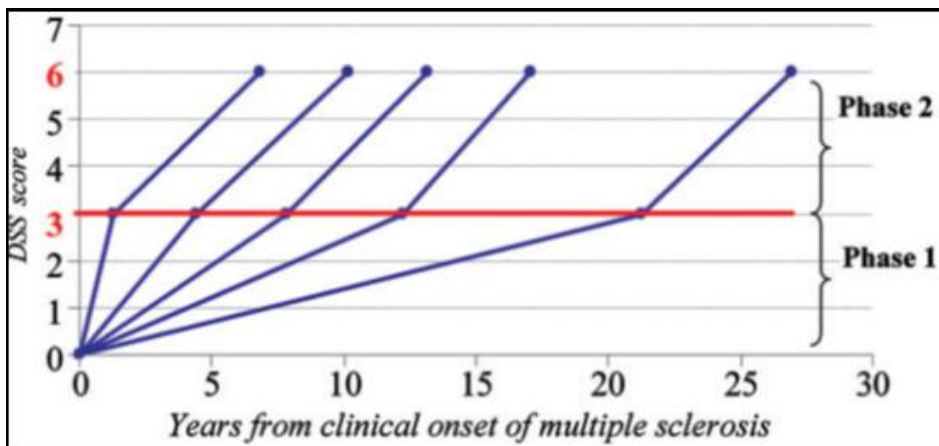


Figura 1.

Representació gràfica de la evolució des de l'inici de la malaltia, fins a assolir un determinat valor de EDSS, en aquest cas 3.0, a partir del qual s'inicia la fase progressiva. Cal assenyalar com la progressió a partir d'una DSS de 3.0 és paral·lela, i independent del temps que es va tardar en assolir la DSS de 3.0<sup>10</sup>.

### 1.1.1. Valoració clínica dels pacients amb EM. L'escala EDSS.

L'escala EDSS de Kurtzke<sup>14</sup> (Expanded Disability Status Scale o escala ampliada del estado de discapacidad) continua essent l'escala més utilitzada en l'avaluació del deterioro i la discapacitat. L'escala EDSS va evolucionar des de l'escala DSS (Disability Status Scale), esta escala era una escala dividida en 10 ítems de 0 a 10, però es va mostrar poc sensible als canvis al principi de la malaltia i replega mal els sistemes funcionals afectes. No és una mesura directa de la severitat de la malaltia sinó que mesura la discapacitat a través de l'examen neurològic quantitatiu<sup>15</sup>

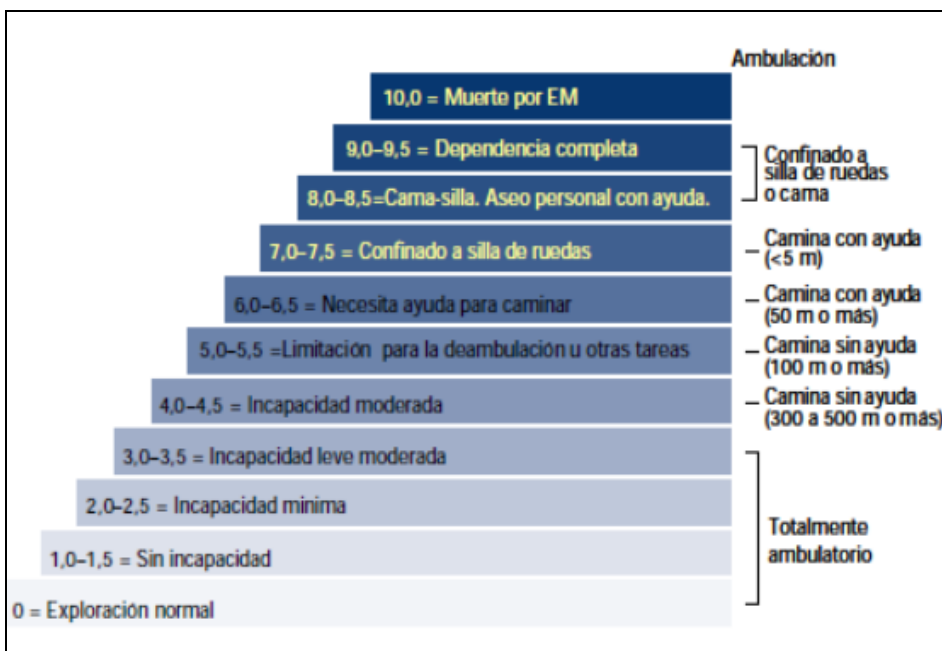
DSS Definition	
0	Normal neurologic examination (all FS grade 0, but cerebral grade 1 included)
1	No disability, minimal signs (any/all FS grade 1)
2	Minimal disability (1 or 2 FS grade 2)
3	Moderate disability (1 or 2 FS grade 3 or several grade 2)
4	Disability not preventing normal activities (1 FS grade 4 or several $\leq 3$ )
5	Disability limiting walking to few blocks (1 FS grade 5 or lesser combined)
6	Assistance needed for walking (1 FS grade 6 or lesser combined)
7	Wheelchair but self-moving (FS usually grade 4+ in several)
8	Bed patient but with arm function (FS usually grade 4+ in many)
9	Totally helpless bed patient (FS usually grade 4+ in most)
10	Death due to MS

Figura 2.

*Disability Status Scale*<sup>14</sup>.

L'escala EDSS mesura l'afectació de 8 sistemes funcionals (motor, cerebel, tronc d'encèfal, sensibilitat, esfínters, visual, i mental). Valora de 0 a 10 punts l'estat clínic del pacient, sent el grau 0 el que representa una exploració neurològica normal en tots els sistemes funcionals i el grau 10 la mort del pacient per EM. De forma consensuada, se considera que les puntuacions entre 0 i 3 indiquen un nivell de disfunció mínima, en què cap sistema funcional assoleix el grau d'alteració moderada. Les puntuacions des de 3 fins a 5 se corresponen a nivells de disfunció des de moderats fins relativament greus. Les puntuacions de 5 fins 9,5 venen definides per les deficiències en la capacitat de deambulació.

Com a limitacions cal nomenar que està molt sobredimensionada la capacitat de deambulació. Presenta una gran variabilitat interobservador que depèn en gran mesura de l'entrenament. A més a més, no avalua la fatiga, les alteracions cognitives ni las alteracions en les extremitats superiors.<sup>16</sup> Cal dir, que tant la fatiga com la afectació cognitiva son dos fites clíniques fonamentals per a conèixer l'estat de salut i la qualitat de vida dels pacients, tot afectant a més del 60% i del 50% respectivament, segons el moment de la malaltia.<sup>17,18</sup>



**Figura 3.**  
Escala EDSS<sup>14</sup>

### 1.1.2. Brots i Taxa de brots

Es defineix un brot com la aparició d'un nou símptoma neurològic (o empitjorament d'almenys 2.0 punts en algun sistema funcional), que té el seu acmé entre les 48 i les 72 hores, es a dir té un inici no sobtat. L'evolució natural d'un brot és a la seva milloria espontània en el curs

de setmanes o mesos, si bé poden quedar seqüeles, i els pacients que pateixen brots que deixen seqüeles tenen un pitjor pronòstic.<sup>19</sup>

La aparició de brots defineix la forma d'EMRR.

La taxa anual de brots s'estima de forma general en 0,5 a l'any, oscil·lant entre 0,32 i 1,1.<sup>20</sup> El nombre de brots a l'inici de la malaltia esta clarament acceptat com a factor pronòstic. Però són marcadors pronòstics fins que s'arriba a una EDSS de 3-4, moment en què la discapacitat progressa de forma contínua amb independència dels brots.<sup>10</sup>

### **1.1.3. Evolució a fase progressiva**

La evolució a una EMSP des d'una EMRR és un fet que ocorre en un 70% dels pacients, després d'un seguiment major de 25 anys.<sup>21</sup> tot incrementant-se el risc des de 1.99 als 10 anys de l'inici fins a un 5.61 als 25 anys. Altres sèries assenyalen un percentatge de conversió a EMSP d'un 50 % dels pacients després de 20 anys de l'evolució de la malaltia.<sup>19</sup> Entre els factors que s'ha assenyalat com a predictors per a una transformació precoç a la EMSP, estarien la aparició de símptomes a una edat més avançada, el sexe (homes), la duració de la malaltia i la persistència de discapacitat després del primer brot també s'associa a una evolució més precoç<sup>11</sup>.

### **1.1.4. Evolució de la discapacitat**

S'estima una mitjana d'entre 7 i 14 anys per a assolir una discapacitat moderada (EDSS 4) i per a una discapacitat greu (EDSS 6) entre 15 i 32 anys. La mitja d'edat a la que s'arriba a una discapacitat greu és d'uns 55 anys.<sup>22</sup> Els pacients que tenen una edat d'inici menor tarden més temps en assolir una discapacitat moderada, per la qual cosa

s'argumenta que els pacients amb un inici més precoç presenten un millor pronòstic<sup>23</sup>

En les formes EMPP els estudis d'història natural van mostrar que els pacients tardaven uns 6-8 anys en assolir una EDSS de 6.<sup>24</sup> La sèrie de Koch i cols<sup>25</sup> però van detectar fins un 25 % dels pacients tardaven 25 anys en assolir l'EDSS 6 i van assenyalar en la seua cohort dos indicadors de progressió lenta: inici amb símptomes sensitius i inici a edat jove.

## **1.2. Criteris diagnòstics d'Esclerosi múltiple, amb especial èmfasi amb l' EMPP.**

Els factors pronòstics son molt importants, però el que tothom està d'acord és que cal fer un diagnòstic quan més prompte i més acurat millor. Els criteris diagnòstics han evolucionat al llarg del temps, amb dos fites importants: la publicació dels criteris de Poser, i la introducció de la Ressonància magnètica (RM) per a definir els dos eixos que determinen el diagnòstic: la disseminació en espai i la disseminació en temps.

### **1.2.1. Criteris de Poser**

Si bé abans dels criteris de Poser<sup>26</sup>, ja existien criteris diagnòstics per a la EM com els criteris de Rose<sup>27</sup> o Schumacher,<sup>28</sup> els primers criteris diagnòstics descrits i adoptats de forma consensuada per la comunitat científica, van ser els de Poser i col·laboradors en 1983<sup>26</sup>, que van combinar criteris clínics amb proves paraclíniques: estudi del LCR i estudis neurofisiològics. Aquests criteris requereixen que els signes o símptomes clínics estiguen separats en temps per un o més mesos i que es distribueixen en topografies diferents en el SNC. Si els signes o símptomes trobats en l'exploració física poden associar-se a una única lesió, es pot recórrer a proves complementàries paraclíniques per a demostrar l'existència de lesions en el SNC clínicament silents . La Ressonància magnètica no va ser inclosa en aquests criteris ja que en eixe moment no estava suficientment desenvolupada.

Els criteris de Poser estableixen dos categories d'EM: definida i probable. Es proposaven els subgrups de clínica i amb suport de laboratori. L'interès actual dels criteris de Poser rau en el fet de poder diagnosticar a un pacient quan ha presentat un primer episodi de

possible origen desmielinitzant, sempre que es demostre la presència de bandes oligoclonals en el líquid cefalorraquidi (LCR). Si bé han quedat superats per la introducció de la RM en els criteris de McDonald<sup>29</sup>, el que ha suposat un acurtament en el temps de diagnòstic sense perdre sensibilitat o especificitat, el ben cert és que la aplicació completa dels criteris de Poser, tot fent servir l'anàlisi del LCR dona un resultat semblants a la aplicació dels criteris de McDonald.<sup>29</sup>

Com veurem, en les successives versions dels criteris de McDonald, l'estudi del LCR ha quedat bandejat, tret del cas que hom s'enfronte a una EMPP, on l'estudi de LCR és mandatori.

### **1.2.2. Criteris de Thompson per a esclerosi múltiple primària progressiva**

L'any 2000 es van publicar els primers criteris diagnòstics per a EMPP<sup>30</sup>. El motiu fonamental va ser la dificultat que van trobar per realitzar el diagnòstic d'EMPP a partir dels criteris per a EM disponibles en aquell moment. Des d'un principi es reconeix la necessitat d'utilitzar les dades paraclíniques provinents de l'estudi del líquid cefalorraquidi, de la RM i dels potencials evocats, concretament els visuals. Una altra premissa de la qual parteixen els autors és que s'intentarà que l'aplicació dels criteris derive en un major grau de certesa en el diagnòstic, i que, per tant, els criteris hauran de ser estrictes. Així, defineixen tres categories o nivells de certesa diagnòstica: EM evident, EM probable i EM possible.

Aquests criteris es basen en les premisses dels criteris de Poser: demostració de disseminació temporal i espacial. A causa de les peculiaritats de les formes EMPP, aquesta disseminació s'acomplirà bàsicament mitjançant la presentació clínica en el cas de la

disseminació temporal, i mitjançant les exploracions paraclíniques principalment en el cas de la disseminació espacial.

Els aspectes clínics dels criteris requereixen la documentació de progressió clínica durant almenys un any, en absència de brots o remissions, i una vegada s'han exclòs altres patologies .

La progressió podria donar-se en qualsevol manifestació clínica, exceptuant el deteriorament cognitiu progressiu, ja que els autors van pensar que el diagnòstic diferencial en aquests casos era massa ampli i que amb dificultats es podia arribar a la certesa diagnòstica requerida.

Una vegada s'ha determinat que el quadre clínic és compatible amb EM, va a ser necessari documentar progressió mitjançant mesuraments objectius, com l'escala de discapacitat de Kurtzke (EDSS) o amb l'ús d'altres proves, com el "timed walk test".<sup>31</sup> També es pot realitzar confirmació de progressió a través de la història clínica. Finalment, no es podrà aplicar el diagnòstic de EMPP a persones majors de 65 anys o menors de 25.

Per a assolir el diagnòstic d'EMPP definida cal: progressió clínica d'almenys un any, més presència de BOCG al LCR, més una RM compatible i potencials visuals alentits.

En cas de no disposar d'estudi de LCR o aquest ser negatiu, el diagnòstic sols pot ser d'EMPP probable; i en cas que no hi hagin BOCG i sols els potencials o la RM siguin positius, el diagnòstic serà d'EMPP possible.

### **1.2.3. Criteris de McDonald 2001**

En 2001, un comitè internacional d'experts va proposar uns nous criteris, anomenats els criteris de McDonald,<sup>32</sup> en aquests nous criteris s'introdueix la RM com a eina fonamental per a avaluar els criteris de



disseminació en espai i en temps. Tot possibilitant el diagnòstic de l'EM (RR) en fases més inicials i estableix dos únics nivells de certesa diagnòstica (EM i possible EM). La principal aportació d'aquests criteris inicials de McDonald és la definició d'esclerosi múltiple definida abans de tenir un nou brot clínic, per la demostració de la aparició d'una nova lesió en les imatges potenciades en T2 a la RM, separa 3 mesos de la RM inicial. També va definir els criteris de disseminació en espai, basat en els criteris de Barkhof-Tintoré.<sup>33</sup> Tot i que en revisions posteriors van ser substituïts.

Pel que fa al diagnòstic d'EMPP, té la virtut de definir les característiques de RM que s'ha de complir per a poder fer un diagnòstic d'EM, i així la EMPP queda definida com:

- Progressió de almenys un anys i
- LCR positiu\*
- Més disseminació en espai demostrada per:
  - RM que complisca algun d'aquests criteris:
    - 9 o més lesions cerebrals, o
    - 2 o més lesions medul·lars, o
    - 4-8 lesions cerebrals i 1 lesió medul·lar
  - O
  - PEV alterats\*\* amb:
    - 4-8 lesions cerebrals, o
    - Menys de 4 lesions cerebrals i 1 medul·lar i
  - Disseminació en temps demostrada per:
    - RM o progressió neurològica contínua durant 1 any

*(\*) LCR positiu: presència de bandes oligoclonals en LCR i no en sèrum o elevació de l'índex d'IgG.*

*(\*\*) PEV alterats: augment de latències conservant l'amplitud.*

*Per tal d'establir la disseminació espacial i temporal, a més s'han de tindre en compte els criteris de la RM que també van establir en el consens de 2001.*

#### **1.2.4. Criteris revisats de McDonald 2005**

Posteriorment, la revisió dels criteris per part de Polman i cols<sup>34</sup> a l'any 2005 ajudaren a clarificar la demostració de la disseminació temporal de les lesions, la importància de les lesions medul·lars i la simplificació del diagnòstic de l'EM primària progressiva.

Tot definint la EMPP com a: Progressió clínica insidiosa suggestiva d'EM (EM primària progressiva), més un any de progressió de la malaltia i dos dels tres següents criteris:

- RM positiva (9 lesions a T2 o 4 o més lesions a T2 amb potencials evocats visuals positius)
- RM medul·lar positiva (dues o més lesions focals T2)
- LCR positiu

#### **1.2.5. Criteris revisats de McDonald 2010**

Més recentment, els darrers criteris proposats en 2010 pel grup europeu MAGNIMS<sup>29</sup> permeten el diagnòstic de la malaltia amb un sol episodi i en molts casos, amb una sola RM (o en dues si no hi ha lesions captants de gadolini). Així doncs, la Ressonància Magnètica es converteix en una ferramenta fonamental en el diagnòstic i permet diagnosticar la malaltia més precoçment.

En aquesta nova revisió, s'utilitzen els criteris de Montalban i cols<sup>44</sup>, on es proposen els criteris de Swanton de Ressonància<sup>35</sup> per ser més sensibles per a demostrar la disseminació en espai que els criteris de Barkhof<sup>33</sup>. És suficient amb l'existència d'una o mes lesions

asintomàtiques en al menys 2 de les 4 regions característiques (periventricular, juxtacortical, infratentorial i medul·lar).

A més, el concepte de disseminació temporal es facilita, ja que es pot utilitzar l'aparició de noves lesions en T2 com a marcador de disseminació en temps, sense tindre en compte el moment en què s'ha realitzat la RM de referència. S'ha proposat que una única RM que acompleix els criteris de disseminació en espai i que a més presente simultàniament lesions amb i sense captació de gadolini, compliria criteris de RM de disseminació en temps i espai, fins i tot en els tres primers mesos sempre que la presentació inicial dels símptomes fora típica.

Es permet així realitzar un diagnòstic d'EM, en el primer mes des de l'inici de la simptomatologia.<sup>36</sup>

Però no entra en els criteris d'EMPP, que queden tal com estaven als criteris del 2005, i trau l'estudi del LCR de la definició de la EMRR.

### **1.3. Anatomia patològica de l'esclerosi múltiple**

L' EM ha estat classificada clàssicament com una malaltia desmielinitzant<sup>37</sup>. Sent la característica de les lesions en plaques front a la lesió difusa i la pèrdua de teixit (esclerosi) el que ha dirigit des de la descripció feta per Charcot. Però, des dels treballs de Ferguson<sup>38</sup> i Trapp<sup>39</sup>, i ja més recentment pels treballs de Serafini<sup>40</sup> i Lassmann<sup>41</sup>, la EM ha començat a entendre's més com una malaltia global del SNC, que com una malaltia limitada a la mielina i la formació de plaques.

#### **1.3.1. Concepte de placa desmielinitzant**

La placa desmielinitzant és un àrea ben delimitada, localitzada en la substància blanca, que es veu a nivell macroscòpic. A nivell microscòpic les tres alteracions típiques són: infiltrats inflamatoris perivasculars, desmielinització i pèrdua axonal.<sup>42</sup> La placa és un fenomen local que afecta tant a la substància blanca i la substància gris, en el cervell i la medulla espinal, però que té poc valor en la determinació de l'afectació neurològica permanent, com es demostra pels estudis de RM, on existeix una molt escassa correlació entre l'afectació del SNC mesurada com a volum de lesió T2, que seria a l'expressió de la placa desmielinitzant i l'afectació del SNC, amb la discapacitat mesurada per l'EDSS.<sup>43</sup>

La placa desmielinitzant es classifica en: placa aguda, crònica activa i crònica inactiva:

- Placa aguda. Es caracteritza per la presència d'infiltrat inflamatori perivascular. S'observa una pèrdua de mielina però encara pot haver-hi axons amb mielina. Les plaques agudes són menys freqüents a causa

de què el fenomen inflamatori és de curta duració i sovint en les fases inicials de la malaltia.

- Placa crònica activa. Es caracteritza per tindre en la vora de la placa un límit ben delimitat de desmielinització activa con mielina alterada i macròfags que fagociten mielina, el que indica que la placa està creixent per la perifèria.
- Placa crònica inactiva. És el tret més freqüent en els estudis en els estudis necròpsics en els pacients amb formes progressives. La placa sol ser extensa i confluent, amb desmielinització completa, densitat d'axons escassa i un nombre d'oligodendròcits reduït.

### **1.3.2. Afectació difusa : substància blanca d'aparença normal (SBAN) i substància gris d'aparença normal (SGAN)**

L'afectació de la substància gris cortical i subcortical va ser obviada durant molts anys en els estudis de patologia d'EM a causa de l'interès que despertava l'estudi de la desmielinització en la substància blanca i la dificultat en visualitzar les lesions en la substància gris. En 1962, Brownell i cols<sup>44</sup> van publicar un estudi de patologia que va mostrar com el 26 % de les lesions d'EM es localitzaven en la substància gris cortical i subcortical. Posteriorment un estudi de RM i patologia va confirmar l'elevada prevalença de desmielinització en la substància gris.<sup>45</sup>

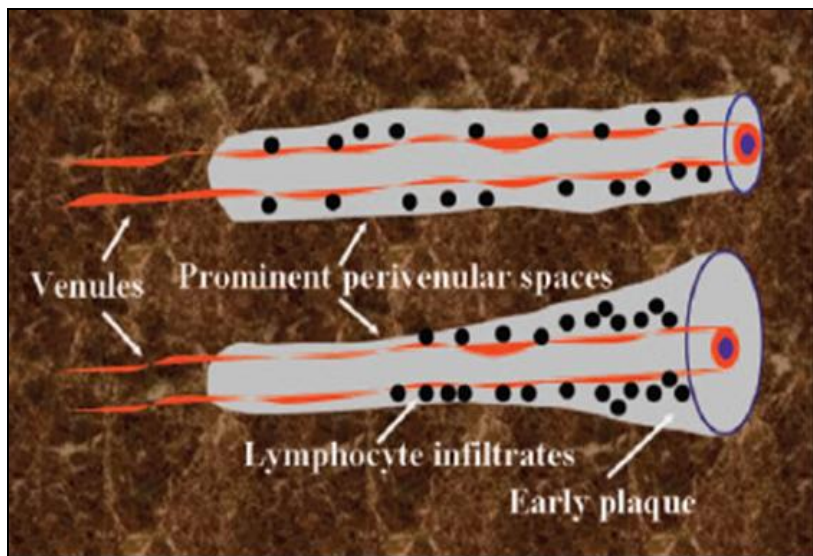
Més recentment, Kutzelnigg i cols<sup>46</sup> van estudiar la substància blanca d'aparença normal (SBAN) i l'escorça de 52 pacients amb EMRR, EMSP, EMPP. Els pacients amb EMPP i SP es van caracteritzar per desmielinització més extensa de l'escorça i més difusa que l'afectació focal de la SBAN suggerint que les formes progressives compartien un mecanisme patològic comú diferent de les formes RR caracteritzat per l'afectació focal.

A diferència de les lesions de substància blanca, les de substància gris es caracteritzen per desmielinització i en menor grau reacció glial amb absència en la majoria dels casos d'infiltrat limfocitari i alteració de la BHE.<sup>47,48</sup>

A nivell de la substància blanca subcortical els estudis mostren desmielinització en el tàlem, ganglis basals, hipotàlem, hipocamp, cerebel i medulla espinal.<sup>49,50</sup>

### 1.3.3. Inflamació perivascular i meníngia

Els infiltrats inflamatoris perivasculars es dipositen preferentment en les vènules de la substància blanca, es componen de forma predominant per limfòcits CD8 i macròfags i els limfòcits B no són molt nombrosos<sup>43</sup>. Seria a partir d'aquests infiltrats perivenulars on s'originarien les plaques desmielinitzants, per això la morfologia oval i la distribució que tenen les plaques<sup>51,52</sup>



**Figura 4:**

Representació esquemàtica de la formació inicial d'una placa des de la inflamació perivascular.

(Modificat de Ge Y.)

La presència d'un infiltrat de limfòcits a nivell leptomeningi va ser descrita en 1977 per Adams,<sup>53</sup> però no va ser fins als treballs de Magliozzi i Aloisi en 2007,<sup>54</sup> que cobren rellevància . Aquests autors van definir la presència de fol·licles limfoides meníngis (FLM), i es pensa que aquests FLM, són òrgans limfàtics terciaris, capaços de produir tota la sèrie de limfòcits B des dels limfoblastos immadurs a la cèl·lula plasmàtica, convertint-se així en veritables òrgans autònoms que segreguen immunoglobulines, que de fet han estat la base del diagnòstic, amb la producció intratecal d'IgG de tipus G<sup>55,60</sup> però també del pronòstic, mitjançant la detecció d'IgG de tipus M.

La importància del FLM ve donada per la demostració que son veritables centres germinals com el demostra la presència del enzim Citidina Desaminasa Activada (AID de les seves sigles en anglès),<sup>57</sup> que sols es troba als centres germinals, que és on es produeixen les hipermutacions somàtiques (HMS) de les immunoglobulines G, però també M, necessàries per a que es generen la gran varietat d'anticossos que ens protegeixen (o ens atacaran), de les diferents malalties. Recentment, les HMS per a IgM han estat demostrades, tot suggerint que aquestes també actuarien en la branca de la immunitat adquirida i no sols en la immunitat humoral.<sup>58</sup>

La presència de FLM s'ha relacionat clarament amb una més greu afectació cortical, i sobretot apareixen en les formes progressives, existint una relació estreta entre la discapacitat i la presència de FLM.<sup>54</sup>

La implicació de les cèl·lules B en la patogènesi de la malaltia ha adquirit importància en els darrers anys<sup>59,60</sup> per la detecció d'anticossos tant en el parènquima cerebral<sup>61</sup> com en les meninges<sup>57</sup>.

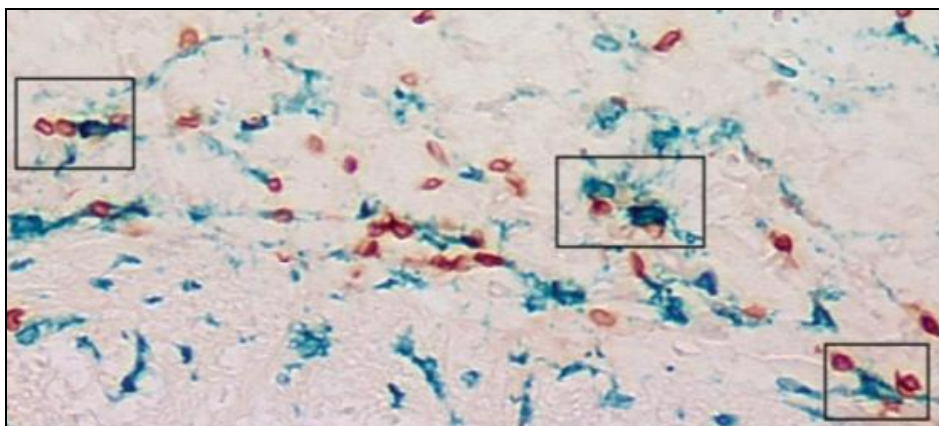
### **1.3.4. Inflamació en la medul·la espinal**

En la medul·la espinal s'ha descrit una afectació inflamatòria difusa que produeix una degeneració axonal i que té una expressió en els estudis de RM, en forma de lesió medul·lar difusa. Els estudis patològics de medul·la espinal mostren infiltrats perivasculars de cèl·lules T d'escassa quantitat<sup>62</sup>, dany axonal difús tant en les meninges com en parènquima<sup>63</sup>. En el parènquima la inflamació difusa es caracteritza principalment per una acumulació de macròfags/micròglia i uns infiltrats de cèl·lules T mínims. En les meninges, els infiltrats de cèl·lules T van ser molt prominents .

S'han detectat a nivell meningi cèl·lules T i macròfags que expressen receptors de tipus CMH II (complex major d'histocompatibilitat) que actuarien com a cèl·lules presentadores d'antigen fet que suggereix que en pacients amb formes progressives, les meninges de la medul·la espinal podrien contenir uns níus immunològics de limfòcits T activats que proliferarien en resposta la presentació antigènica, ja que s'han trobat a nivell meningi cèl·lules T i macròfags que expressen CMH II.<sup>64</sup>

Així les meninges participarien activament en el manteniment de la resposta immune com s'ha vist, per la presència de níus de cèl·lules T en la medul·la espinal i per la demostració de fol·licles limfoides de cèl·lules B en els pacients amb formes progressives d'EM<sup>54</sup>





**Figura 5.**

*Inflamació meníngia en la medulla espinal. Amb doble tinció d'immunohistoquímica es veu en marró anti CD3 i en verd anti CMH II<sup>64</sup>*

### **1.3.5. Dany axonal en les formes RR**

La pèrdua axonal és un fenomen comú en les formes RR com s'ha confirmat en els estudis patològics i de RM funcional i espectroscòpia .

La inflamació aguda pot provocar el dany axonal ja que els axons desmielinitzats són més vulnerables a l'acció dels enzims proteolítics, metal·lo proteases, citocines, productes oxidatius i radicals lliures que s'alliberen per l'activació immune. El dany axonal també es produït per l'atac immunològic sobre l'axó<sup>65</sup>, tant cèl·lules CD4 com CD8<sup>66</sup> han sigut identificades com a possibles mediadors de la transecció axonal.

La major part dels pacients amb EMRR presenten episodis alternants de discapacitat neurològica on l'edema associat a noves lesions contribueixen als brots clínics de la malaltia. Els brots inicialment són reversibles tot i l'extens dany axonal que es produeix a causa de la gran capacitat del SNC per a compensar la pèrdua neuronal. Amb l'evolució de la malaltia i la presència de noves lesions, es va esgotant la capacitat de compensació de la pèrdua axonal i és en aquest context quan ocorre

la conversió d'EMRR a EMSP<sup>67,68</sup>. Però junt amb la destrucció produïda a les plaques, amb la conseqüent degeneració walleriana i per “dying-back”, existeix una lesió axonal difusa present des dels inicis que és la responsable de la atròfia cerebral continua que es demostra ja des de l'inici de la malaltia.<sup>69</sup>

### **1.3.6. Dany axonal en les formes progressives**

La desmielinització crònica progressiva en la EM pot condicionar la pèrdua axonal. Es destrueix proteïnes essencials per als procés de la remielinització com la glicoproteïna associada a la mielina (MAG), proteolípid proteïna i la degeneració crònica finalment esdevé per una impossibilitat d'assolir els requeriments energètics.<sup>70</sup> Es detecten en aquests axons la fragmentació de neurofilaments amb una reducció en el nombre de mitocondries i de microtúbuls<sup>71</sup>. Però tot i la importància de la desmielinització, recents estudis han demostrat que és el fenomen inflamatori, fonamentalment la infiltració meníngia, que en casos de EMPP no va a formar FLM, és la responsable de la extensa desmielinització cortical però també de la enorme perduda de neurites i neurones.<sup>72</sup>

### **1.3.7. Recapitulació sobre la anatomia patològica de la EMPP**

Durant molts anys, s'ha considerat la EMPP, una forma d'esclerosi múltiple amb nul·la o escassa inflamació, no obstant això els darrers estudis patològics han vingut a demostrar que la inflamació tant perivascular com meníngia, és la principal causa de desmielinització i de destrucció axonal. Aquest fet ha vingut a demostrar-se amb dos assaigs clínics amb Anticossos Monoclonals front al Limfòcit B, on primer el Rituximab, i segon l'Ocrelizumab, han demostrat que son

efectius front a placebo, en primer cas quan hi havia ruptura de la BHE, mentre que en el segon cas, el benefici ha sigut independent de la activitat inflamatòria mesurada per RM.<sup>73,74</sup>

## **1.4. Fisiopatogènia de la esclerosi múltiple**

L'EM està considerada com una malaltia inflammatòria crònica produïda per la reactivitat del sistema immune contra les cèl·lules del SNC (oligodendròcits, astròcits i neurones).<sup>75</sup> El fet que es considere com una malaltia immunomediada es basa en les següents troballes:

- Es detecten cèl·lules T i B en les lesions desmielinitzats.<sup>76</sup>
- Es detecta una resposta immune mediatitzada per antígens específics del SNC en el sèrum de pacients amb EM.<sup>77</sup>
- Existeixen avui dia fàrmacs modificadors de la història natural de la malaltia, que actuen mitjançant un mecanisme.<sup>78</sup>
- Gens immunològicament rellevants es sobre-expressen en estudis de genoma d'EM<sup>79</sup>

Hi ha estudis recents que mostren certs factors predisponents com el dèficit de vitamina D,<sup>80</sup> el virus d'Epstein Bar<sup>81</sup>, el tabaquisme<sup>82</sup>, la dieta occidental, alguns microbis comensals<sup>83</sup> ...etc que podrien influir en el desenvolupament de la malaltia, àdhuc interactuant amb locus genètics associats amb la EM. Però, tot i que s'han descrit diferents factors ambiental i genètics associats a la malaltia, es desconeix el mecanisme desencadenant de la reacció autoimmune que caracteritza l'EM.

### **1.4.1. Participació de les cèl·lules T i cèl·lules B**

L'activació perifèrica i posterior migració de les cèl·lules T helper autoreactives de tipus 1 (Th1) i les cèl·lules Th17 al sistema nerviós central és el pas essencial en la patogènesi de la malaltia.<sup>84</sup>

En les cèl·lules T clàssicament s'han descrit dues tipus de respostes: TH1 y TH2. La resposta TH1 produeix citocines pro inflammatòries com IL2, TNF i IFN, activa les cèl·lules presentadores d'antígens (CPA) i originen la diferenciació cap a una resposta TH1 al mateix temps que

inhibeixen la resposta tipus TH2. Per contra, la resposta tipus TH2 produeix citocines antiinflamatòries com la IL4, IL5, IL6, IL10 i IL13 i regula la immunitat humoral. A més, redueix la inflamació local, estimula la diferenciació cap a TH2 i inhibeix la diferenciació cap TH1<sup>5</sup> L'alliberament de citocines pro inflamatòries activa els macròfags, que són les cèl·lules que fagociten la mielina, afavoreixen la desmielinització activa per secreció de citocines i enzims proteolítics iniciant per tant les lesions inflamatòries en l'EM.

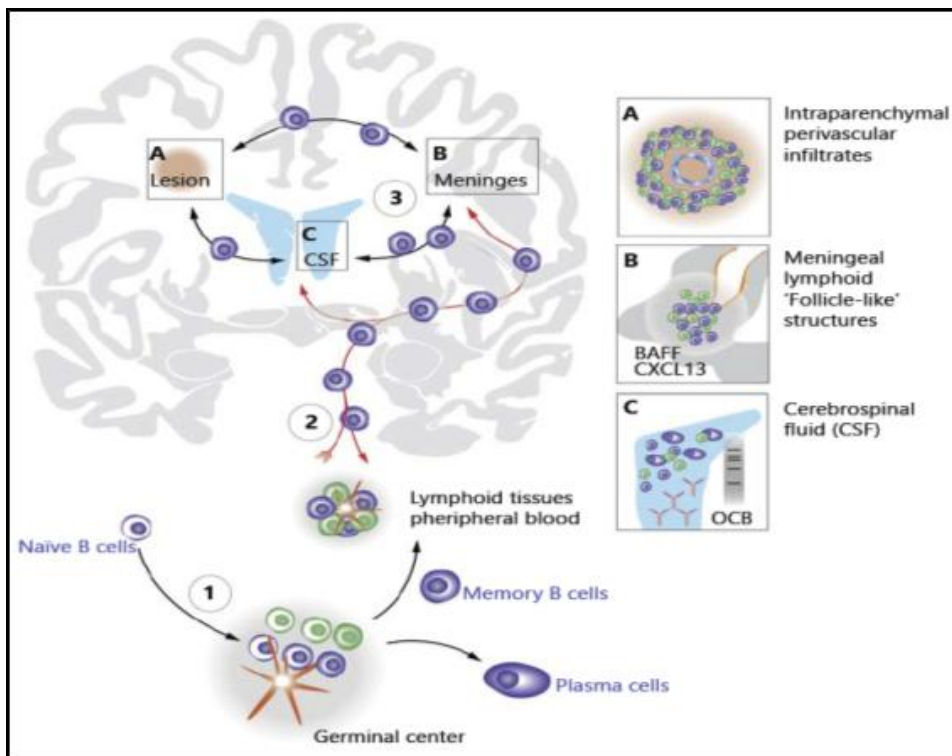
Més recentment s'ha descrit un nou subgrup de cèl·lules T diferent al clàssic esquema Th1-Th2, mostrant un patró de secreció de citocines diferent, que inclou la secreció de IL-17.<sup>85</sup> Aquestes cèl·lules van ser anomenades cèl·lules Th17. Posteriorment es va descriure la citocina principal inductora de la seua alliberació, la IL-23, secretada per monòcits.<sup>86</sup> Així doncs, les citocines IL-12 i IL-23 indueixen la diferenciació de cèl·lules productores de IFN- $\gamma$  i IL-17, respectivament, que desencadenen el procés inflamatori apareguent sobre-expressades en les plaques desmielinitzats de l'EM.<sup>87</sup>

Segons aquest model, la EM s'havia considerat tradicionalment com una malaltia dirigida per les cèl·lules T específiques front a antígens presents en el component mielínic però, actualment es pensa que les cèl·lules B també desenvolupen una acció fonamental en la patogènia de la malaltia.<sup>88</sup>

La possible implicació de les cèl·lules B en la patogènia es basa fonamentalment en dos fets: la presència de bandes oligoclonals (BOC) en el LCR i la troballa de cèl·lules B, cèl·lules plasmàtiques, complement i anticossos específics anti-mielina en estudis de plaques cròniques i en àrees de desmielinització activa del sistema nerviós central i la presència de estructures semblants als fol·licles limfoides.<sup>57</sup>

Així, les bandes oligoclonals (BOC) són l'expressió d'un nombre de clons de limfòcits B que s'han diferenciat per a produir anticossos (Ac) de tipus IgG. Constitueixen un dels biomarcadors utilitzats en la pràctica clínica per a establir el diagnòstic d'EM<sup>89</sup> i no es produeixen en sèrum.<sup>90</sup> Les BOC Ig G estan presents en fins un 95 % dels pacients amb EM. Posteriorment es va descriure que en al voltant del 50% dels pacients, es detectaven a més BOC de tipus IgM i en aquest cas el pronòstic era pitjor, associant-se la seva presència a una progressió més ràpida de la discapacitat.<sup>91</sup>

A més s'han detectat fol·licles en l'espai subaracnoide de les leptomeninges<sup>92</sup> en pacients amb EMSP que contenen cèl·lules B, cèl·lules plasmàtiques, cèl·lules T helper i cèl·lules dendrítiques. Aquests fol·licles es correlacionen amb augment de la desmielinització cortical, pèrdua neuronal i infiltració meníngia així com edat d'inici de la malaltia més precoç i major velocitat de progressió.<sup>92</sup> I finalment, s'ha descrit la estreta associació entre desmielinització cortical, pèrdua neuronal a la escorça cerebral i infiltrats meníngis de limfòcits B.<sup>72</sup>



**Figura 6.**

*Esquema de la participació de les cèl·lules B en l'EM<sup>93</sup>*

#### **1.4.2. Mecanisme patològic en les formes remitents-recurrents vs. formes progressives**

Quan s'analitza el procés inflamatori, aquest sembla ser el responsable dels brots clínics que caracteritzen la EMRR apareguent noves lesions localitzades en àrees clínicament eloqüents, sent el punt d'inici la ruptura de la barrera hematoencefàlica (BHE) que permet el pas de mediadors inflamatoris produint-se una desmielinització multifocal en la substància blanca alterada.<sup>94</sup>

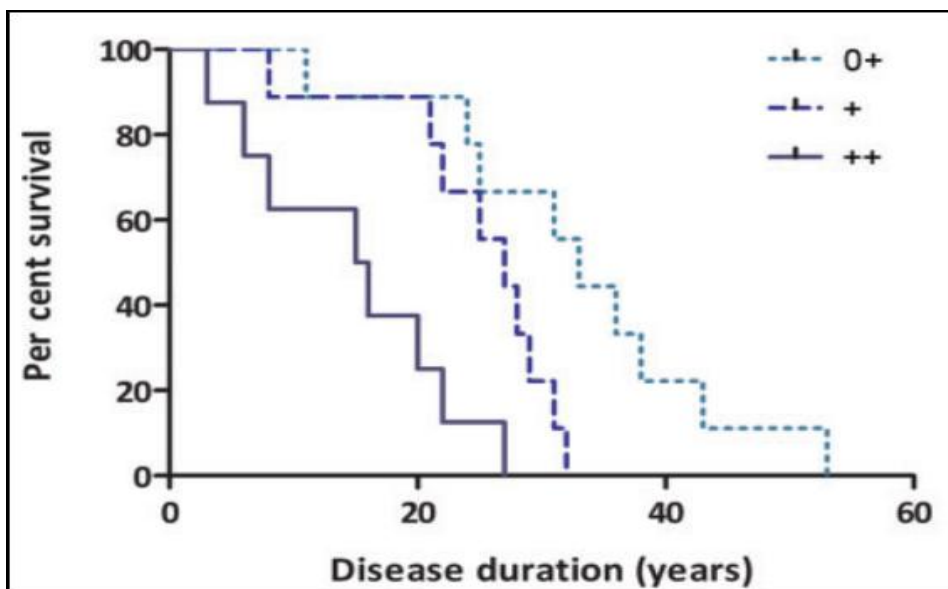
Un 50 % dels pacients amb EMRR evolucionaran cap a una EMSP que tendeix a produir-se sobre els 45 anys independentment de l'edat d'inici de l'EMRR.<sup>95</sup> Aquesta forma progressiva es caracteritza per una lenta

expansió de lesions pre-existents guiant a una dany difús en regions corticals i en la SBAN.<sup>96</sup> Les lesions corticals són més prominents en les capes corticals subpials i s'associen als fol·licles meníngis ja descrits.<sup>97</sup> Durant la progressió, desmielinització i neurodegeneració s'associen amb activació de la micròglia i són induïts per factors inflamatoris que es produeixen en els fol·licles meníngis<sup>98</sup> i/o en la perifèria.<sup>99</sup> Altres mecanismes com el dany mitocondrial i l'acumulació de ferro també poden contribuir a la neurodegeneració.<sup>100</sup>

En el cas de les formes PP s'ha descrit un alt grau d'inflamació meníngia, associada a desmielinització cortical més extensa i pèrdua neuronal.

No s'identifiquen els fol·licles meníngis descrits en les formes SP<sup>91</sup> si bé l'augment d'inflamació a nivell de les meninges en absència dels fol·licles s'associa com en les formes SP a una progressió més ràpida de la malaltia. Així doncs, la inflamació difusa meníngia i les lesions corticals contribuirien significativament als mecanismes que indueixen la progressió en l'EMPP.





**Figura 7.**

Gràfica de supervivència de Kaplan Meier de duració de la malaltia front a grau d'inflamació meníngia<sup>72</sup>

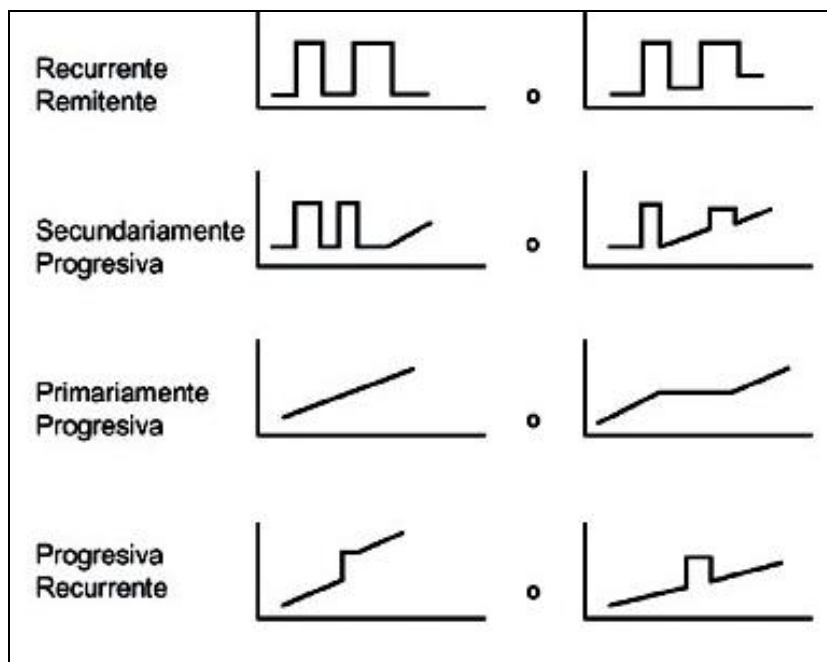
En definitiva, les formes RR es caracteritzarien per lesions focals inflamatòries mentre que les formes progressives presentarien un procés inflamatori global, independentment d'estar precedides per un curs previ en brots o de presentar fol·licles limfoides meníngis tot i que la gravetat si que podria diferir.

## 1.5. Manifestacions clíniques de l'Esclerosi múltiple

### 1.5.1. Classificació de les formes clíniques d'EM

L'Esclerosi múltiple (EM) es coneguda com entitat clinicopatològica des de fa més de 150 anys. Les primeres descripcions de la malaltia van ser realitzades per Curveilhier (1835) i Carswell (1838).<sup>101</sup> Va ser Charcot en 1868 qui va oferir una descripció detallada dels aspectes clínics i evolutius de la malaltia.<sup>37</sup> Va observar a més que alguns pacients presentaven una forma progressiva des de l'inici.

Tot i que recentment s'ha proposat una nova classificació de l'Esclerosi Múltiple basada en l'activitat i la progressió de la malaltia<sup>4</sup>, la classificació clínica més utilitzada continua essent la proposada per Lublin i Reingold en 1996 en EM remitent-recurrent, EM secundària progressiva i EM primària progressiva.<sup>4</sup>



**Figura 8.**

*Formes evolutives de l'EM<sup>4</sup>*

Així, fins un 85 % dels pacients presentaran un curs clínic en brots anomenada EM remitent-recurrent (RR).En aquest subtipus d'EM els brots clínics a mesura que es repeteixen van produint unes seqüeles funcionals, és per això que després d'una evolució amb brots, un 50 % dels pacients als 10 anys passen a una forma progressiva, sense brots (EM secundària progressives)<sup>4</sup>.

Per contra, un 10 % dels pacients presenta un curs progressiu des de l'inici sense brots (EM primària progressiva, PP). L'edat d'inici es major, sol començar a partir dels 45 anys i la forma més freqüent d'afectació es un trastorn progressiu de la marxa ( paraparèsia espàstica en un 80 % dels casos ) tot i que alguns pacients poden presentar símptomes cerebel·losos i afectació cognitiva.

El concepte d'EM progressiva crònica es va proposar abans de la dècada dels 90, incloent tots pacients amb formes SP i EMPP. Aquesta classificació inicial no era útil per a diferenciar als pacients que presentaven progressió des l'inici de la malaltia, dels que evolucionaven a fase progressiva després d'una fase de brots.

Posteriorment es van proposar els conceptes d'EM progressiva remitent<sup>4</sup> i EM transicional<sup>102</sup> Aquest últim grup presentaria una forma progressiva des de l'inici, però hauria presentat un brot previ a l'inici de la progressió. El concepte transicional es va aplicar al considerar que se situaria entre les formes EMPP pures i les formes d'EMSP. Així doncs, a causa de la gran confusió que existia al voltant d'aquest subgrup de pacients, essent la denominació més comú la d'EM crònica progressiva, es va acceptar la denominació proposada por Lublin i Reingold en 1996 d'EM primària progressiva.

En 2013 es va fer una revisió de les formes clíniques proposades en 1996.<sup>102</sup> Es van mantenir els conceptes de remitent-recurrent i

progressiva amb certes modificacions. Es classificaren en base a la activitat de la malaltia mesurada per l'existència de brots i lesions actives per Ressonància magnètica.

Es va definir en aquesta revisió els conceptes de malaltia activa i progressiva:

a) Malaltia activa.

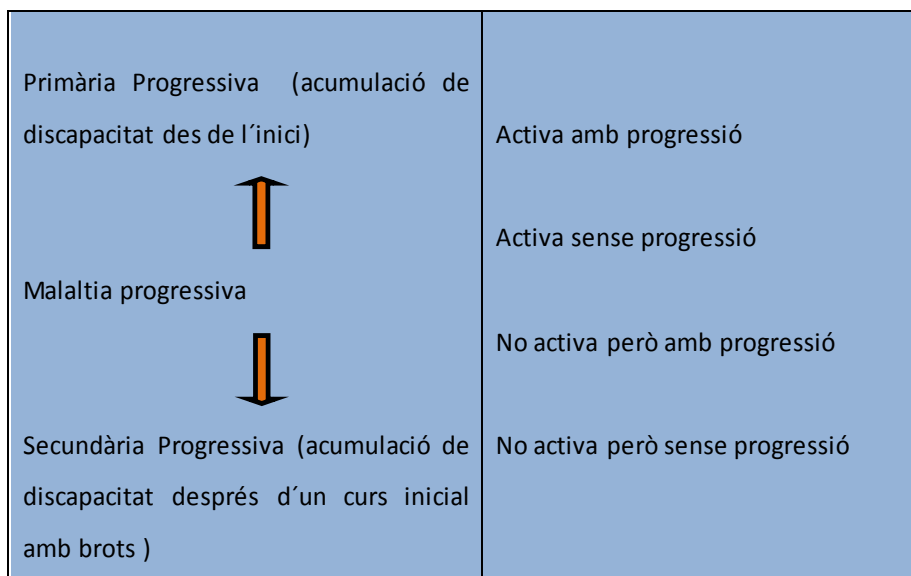
- Clínica. Brots definits com episodis aguts i subaguts de nova o incrementada disfunció seguida de recuperació parcial o completa, en absència de febre o infecció o evidència de pseudobrot.
- Ressonància magnètica. Evidència de lesions captants de contrast en seqüències T1, noves lesions en T2 o més grans.

b) Malaltia progressiva

- Clínica. Augment de la discapacitat objectivat sense recuperació. Poden coexistir períodes de fluctuació i d'estabilitat
- Ressonància magnètica. No hi ha mesures estandarditzades de la progressió establides però es podrien considerar l'augment de lesions hipointenses en T1, la pèrdua de volum cerebral i canvis en la transferència de magnetització i tensor de difusió.

Es va eliminar el concepte d'EM progressiva remitent i es va incloure dins del concepte EM primària progressiva amb activitat.

Així, les formes progressives van incloure tant les SP com PP i es van classificar en 4 subgrups en funció del nivell de discapacitat



**Figura 9.**

*Descripció del fenotipus progressiu de l'EM. Revisió 2013<sup>103</sup>*

### 1.5.2. Simptomatologia a l'inici de la malaltia

L'afectació clínic que apareix en l'EM és molt variable ja que pot produir qualsevol símptoma neurològic que es pugui atribuir a una lesió en el SNC. No obstant, no qualsevol símptoma neurològic farà pensar en EM. No són manifestacions clíniques com mal de cap, pèrdua de visió bilateral, crisis epilèptiques, afàsia o debilitat muscular, suggeridores d'EM.

Les lesions apareixen en certes àrees predominants del SNC, com la regió periventricular, nervi òptic, tronc d'encèfal, peduncles cerebel·losos i medulla, originant tota la simptomatologia característica de la malaltia : parestèsies ,debilitat, pèrdua de visió, diplopia, disàrtria, tremolor intencional, atàxia, alteracions de la sensibilitat profunda<sup>6</sup>.

**Taula 1.**

*Manifestacions clíniques a l'inici de la malaltia<sup>104</sup>*

<b>Síntomes inicials</b>	<b>Percentatge</b>
visusals	100-53 %
motors	100-45 %
sensitius	100-43 %
inestables	100-25 %
esfinterians	100-13 %
cognitius	%

### **1.5.3. Trastorn cognitiu en l'EM**

Les funcions cognitives depenen de xarxes neuronals que integren el funcionament de regions corticals i subcorticals. En cada regió conflueixen diferents xarxes neurocognitives. Per tant, lesions en diferents regions cerebrals es poden traduir en el trastorn d'una mateixa funció cognitiva i la lesió d'una mateixa regió en el trastorn de diferents funcions cognitives. Les xarxes neuronals segons l'esquema de Mesulam<sup>105</sup> serien les següents:

1. Xarxa atencional: còrtex parietal posterior, àrea ocular frontal i la circumvolució cingular (hemisferi dominant dret).
2. Xarxa de l'emoció i la memòria: regió hipocamp-entorrinal i el complex amigdalí.
3. Xarxa executiva i del comportament: còrtex prefrontal dorsolateral, orbitofrontal i parietal posterior.
4. Xarxa del llenguatge: àrea de Wernicke i de Broca (hemisferi dominant esquerre).

5. Xarxa de reconeixement de cares i objectes: còrtex temporal lateral i temporo polar)

L'afectació cognitiva en l'Esclerosi Múltiple està descrita ja els primers estudis de Charcot, destacant de forma predominant una alteració de la memòria i alentiment del pensament<sup>37</sup> si bé, durant molts anys s'ha infravalorat el trastorn cognitiu a causa del gran impacte físic que produeix la malaltia.

Va ser a partir de 1960 quan van començar a emprar-se instruments de mesura neuropsicològics i psicomètrics i sobretot en els anys 80 quan es correlaciona l'afectació cognitiva amb la Ressonància magnètica i es comencen a diagnosticar trastorns cognitius més lleus.<sup>107</sup>

#### **1.5.3.1. Instruments de mesura en l'afectació cognitiva**

La bateria reproduïble breu de Rao ( BRB-N,*Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests*) ha sigut la bateria acceptada en la pràctica clínica per a la detecció i seguiment de l'afectació cognitiva en EM<sup>107</sup>. Es formada per cinc proves que avaluen la memòria de treball, visuoespacial, verbal, fluïdesa verbal i velocitat de processament de la informació i s'administra en aproximadament en 20-30 minuts<sup>108</sup> Ha sigut adaptada en diferents països<sup>109</sup> i s'han normalitzat els valors.<sup>110</sup>

Inclou diversos tests neuropsicològics: *Selective Reminding Test*, *10/36 Spatial Recall Test*, test de símbols i dígit (SDMT), *Paced Auditory Serial Addition Test* (SDMT) i *Controlled Oral Word Association Test* (evocació categorial). Destaquen per la seua correlació amb l'afectació cognitiva el SDMT i PASAT.

El SMDT es centra fonamentalment en la valoració de la memòria de treball, velocitat de processament de la informació, atenció sostinguda, funció visuoespacial i pràxies constructives. El PASAT avalua múltiples

funcions cognitives, especialment atenció i velocitat de processament i esdevé una eina fonamental en la valoració cognitiva<sup>111</sup> tot i que inicialment va ser creat per tal de valorar els pacients amb traumatisme cranioencefàlic.<sup>112</sup> Els resultats del test són molt variables en funció de l'edat, el coeficient intel·lectual i les habilitats matemàtiques entre d'altres, però ha demostrat tindre bona consistència interna i fiabilitat test-retest.

Malgrat que la BRB-N aporta una bona aproximació de l'estat cognitiu dels pacients, si que mostra algunes dificultats com la duració ja que tarda mitja hora en completar-se i que requereix una formació extensa en Neuropsicologia per a interpretar-la.

És per això que recentment el grup de P. Duque va elaborar la bateria neuropsicològica breu en un intent de facilitar la valoració del trastorn cognitiu<sup>113</sup>. Amb aquesta nova bateria s'evitarien els problemes de temps i l'especialització en neurociències que posseeix la bateria reproducible breu de Rao . Van emprar tests que requerien una funció neuropsicològica de xarxes neurofisiològiques amplies en lloc de focals: una col·laboració entre diferents funcions neuropsicologies per a realitzar una tasca , implicant més zones del SNC.

La bateria neuropsicològica breu de P. Duque valora 4 tests cognitius: la memòria episòdica amb 12 paraules del test del set minuts<sup>114</sup>(memòria immediata i retardada),el SDMT, la prova d'evocació categorial basada en l'estudi Neuronorma i el PASAT. En aquest últim però, no hi ha límit de temps i el pacient pot anar contestant al seu ritme per tal d'aconseguir dades que reflecteixen la velocitat de processament de la informació<sup>111</sup>.

De forma aproximada, l'afectació cognitiva pot aparèixer en un 40-65 % dels pacients.<sup>115,116</sup> A més, s'han descrit alteracions cognitives en el 50



% dels pacients amb EM en fases inicials quan els pacients són avaluats amb bateries neuropsicologies sensibles<sup>117,118</sup>.

### **1.5.3.2. Patró d'afectació cognitiva en l'EM**

El perfil clínic d'afectació és molt variable , és freqüent observar alteracions en la memòria explícita<sup>108</sup>, en la memòria de treball, l'atenció,<sup>119</sup> la velocitat de processament de la informació<sup>120</sup>, les habilitats visuoespacials i la funció executiva.<sup>121</sup>

En fases més avançades pot estar present una alteració en la fluïdesa verbal tot i que les afàsies i les demències greus són rares.<sup>122</sup>

En relació amb la discapacitat física que progressa amb el curs de la malaltia, l'afectació cognitiva no progressa de la mateixa manera. Les alteracions cognitives poden aparèixer a l'inici de la malaltia però també en fases més evolucionades. L'estudi de Lynch i cols<sup>123</sup> va mostrar que l'afectació cognitiva no se correlaciona amb la duració de la malaltia en les fases inicials però si a llarg termini i va correlacionar el dèficit cognitiu amb l'índex de progressió de la malaltia.

Certament no hi ha un patró d'afectació predominant en cada subtipus d'EM, si bé, alguns estudis<sup>124,125,126</sup> han mostrat en les formes SP una major dificultat en velocitat de processament i de recuperació de la informació.

Ruet i cols<sup>127</sup> van mostrar en un estudi recent realitzat en pacients amb EMRR I EM PP que en les formes PP existia un dèficit cognitiu extens en la velocitat de processament de la informació, atenció memòria de treball, funció executiva i memòria verbal episòdica. En els pacients amb EMRR l'alteració es focalitzava més en la velocitat de processament de la informació i en la memòria de treball.

#### **1.5.4. Fatiga en l'EM**

La fatiga està descrita fins en el 90 % % dels pacients<sup>128</sup> i es descriu com una sensació de cansament físic i mental que no té relació amb la magnitud de l'activitat relacionada. Apareix fàcilment, impedeix el funcionament físic sostingut i empitjora amb el calor (fenomen d'Uhthoff). Pot presentar a més empitjorament vespertí i en ocasions produeix un agreujament d'altres símptomes de la malaltia que es tradueix en una discapacitat permanent.

Clàssicament s'ha distingit entre fatiga primària i secundària. La fatiga primària es relaciona amb els processos medians directament per la malaltia: desregulació del sistema nerviós central, les alteracions de la conducció i els trastorns en la regulació neuroendocrina o bé la desregulació immunològica. La fatiga secundària es produïda per factors que acompanyen l'EM: trastorns de l'ànim, efecte secundari dels tractaments, alteracions de la son... etc ).

Tot i que no es coneix exactament la seua etiologia, és ben cert que la fatiga produeix una elevada discapacitat i més d'un 50 % dels pacients identifiquen la fatiga com un dels pitjors símptomes<sup>129</sup>.

## 1.6. Estudi de líquid cefaloraquídi en l'esclerosi múltiple

### 1.6.1. Significat fisiopatogènic

L'alteració del LCR més freqüent en l'EM és l'augment de la síntesi intratecal d'immunoglobulina G<sup>130</sup> (Ig G) que es pot demostrar de forma quantitativa (augment de la síntesi d'Ig G a nivell local) com quantitativament (presència de bandes oligoclonals, BOC) i s'inclou dins dels criteris de McDonald (McDonald, 2010). No són específiques de la malaltia però contribueixen al seu diagnòstic i demostren la naturalesa inflamatòria de les lesions<sup>131</sup>.

La detecció de BOC d'Ig G en les mostres biològiques està composta de dues fases essencials: la separació de l'IgG, i la posterior detecció del seu patró de migració. Inicialment, per a separar les molècules d'Ig G, s'utilitzava l'electroforesi, però va ser substituïda per l'isoelectroenfocament (IEF) amb una sensibilitat i especificitat majors. Així, l'IEF seguit d'una tinció immuno específica per a les molècules d'Ig G s'ha suggerit com un mètode fonamental per a l'estudi de les BOC.<sup>132</sup>

Tant la presència de clons de cèl·lules plasmàtiques com de les BOC en el LCR suggereixen la implicació de les cèl·lules B en la patogènia de la malaltia<sup>133</sup>. Però, es desconeix actualment la rellevància patològica dels anticossos Ig G i Ig M<sup>134,91</sup> i dels dipòsits d'Ig G en algunes lesions desmielinitzants<sup>135</sup> ja que existeix una ràpida resposta de reducció dels nivells de cèl·lules B quan es dona un tractament deplector tot i que els nivells d'anticossos no es modifiquen<sup>136</sup>, la qual cosa indica com s'ha demostrat recentment que existeix altra població de limfòcits B, les cèl·lules plasmàtiques de vida llarga, que no es veuen afectades inicialment al menys, per un tractament dirigit front al receptor CD 20.

Quan s'estudien les BOC en els diferents subtipus d'EM s'ha vist que els patrons de BOC d'Ig G poden ser diferents en l'EM RR i EMPP, fet que indicaria que les dues formes de malaltia tenen un mecanisme fisiopatològic diferent<sup>137</sup>. L'EMRR presenta el patró positiu: síntesi exclusivament intratecal i l'EMPP mostra el patró "més que" que implicaria activació de limfòcits sistèmica amb posterior síntesi d'anticossos intratecal.

### **1.6.2. Valor com a marcador subrogat d'activitat i diagnòstic**

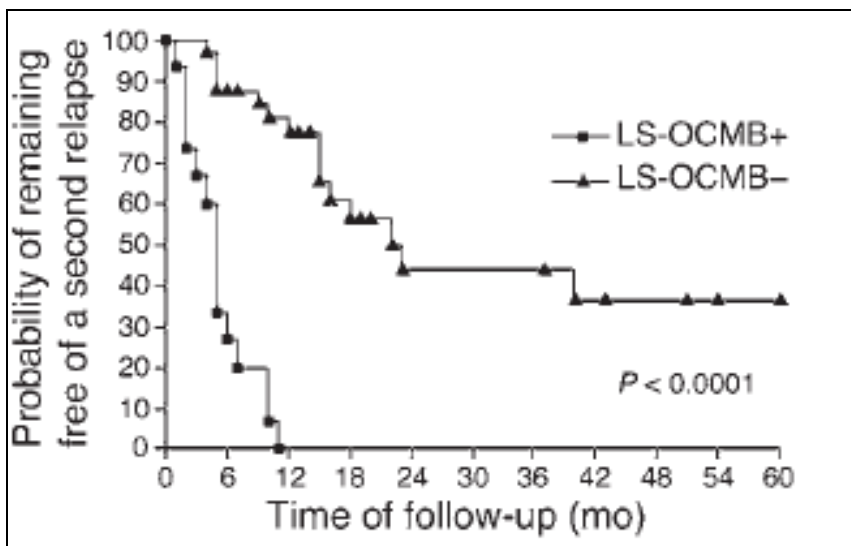
Més d'un 90 % dels pacients tenen BOC Ig G positives .En els pacients amb un primer brot, la presència de BOC Ig G s'ha descrit en un 46-75 % dels pacients<sup>138</sup>. La detecció s'ha relacionat amb la conversió a EM clínicament definida (EMCD). La presència de BOC Ig G té una alta sensibilitat i la seua absència un alt valor predictiu negatiu per al desenvolupament d'EM. Així la presència de BOC Ig G duplica el risc de conversió a EMCD encara que no s'ha relacionat amb la discapacitat a llarg termini<sup>139a</sup>.

Més recentment, la detecció de BOC Ig M, és a dir la síntesi intratecal d'Ig M s'ha relacionat amb un mal pronòstic (es correlaciona amb síntesi intratecal de la fracció C3 del complement<sup>139b</sup> i amb augment de la concentració de la proteïna bàsica de la mielina que és un índex de desmielinització)<sup>140</sup>.Les BOC d'immunoglobulina M (Ig M) apareixen aproximadament en el 40% dels pacients i constitueixen un marcador pronòstic desfavorable. La seua presència es relaciona amb una conversió temprana a EM clínicament definida i a una major discapacitat a curt termini.

Villar i col·laboradors van mostrar que en pacients no tractats o que van ser tractats tardiament i amb BOC Ig M positives assolien una EDSS de

6 de forma més ràpida i evolucionaven de fora més precoç a formes progressives que els pacients amb BOC Ig M negatives<sup>141</sup>.. En la mateixa línia, Jongen i cols<sup>142</sup> van mostrar que en les formes RR i SP la presència de BOC IgM es correlacionava amb augment de la càrrega lesional i major atròfia.

Posteriorment es va estudiar la possible reactivitat de les bandes IgM front als lípids de la mielina<sup>143a</sup>. Van mostrar que en més del 80% dels casos, las bandes d'IgM reconeixien la fosfatidilcolina com a únic antigen i a més a més que l'existència de bandes IgM lipidoespecífiques constituïa un indicador més acurat que les IgM totals de l'aparició precoç d'un segon brot.

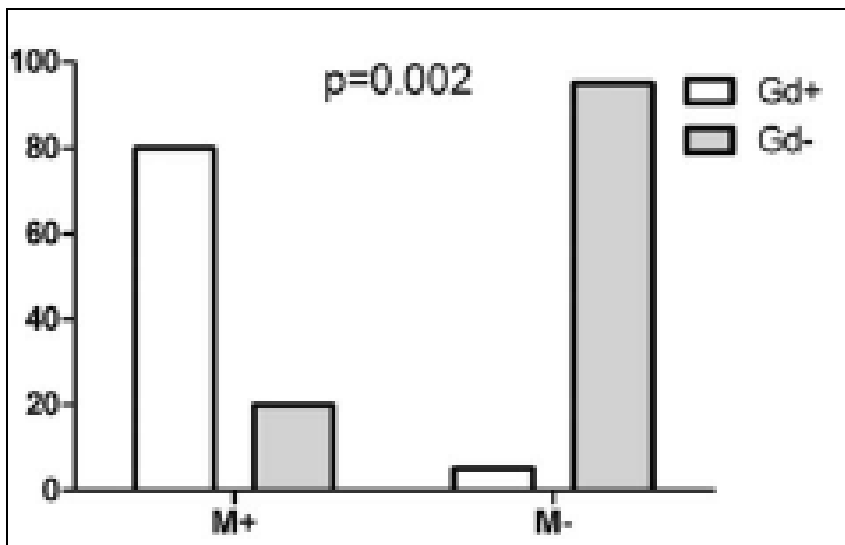


**Figura 10.**

*Anàlisi de Kaplan Meier en pacients amb BOC Ig M lipidoespecífiques presents i amb lipidoespecífiques absents<sup>143a</sup>*

*BOCM-LE: BOC IG M lipidoespecífiques*

En l'àmbit de l'EMPP, Villar i cols<sup>143b</sup> van estudiar una gran cohort de pacients d'un subgrup de pacients de l'estudi OLYMPUS de Rituximab controlat amb placebo. Van mostrar que la presència de BOC Ig M però no de BOC Ig G s'associava amb un perfil inflamatori de la malaltia (progressió ràpida o lesions captants de gadolini en la Ressonància) i que la seua presència podia constituir un biomarcador per al subgrup de pacients que poden beneficiar-se de tractament immunomodulador.



**Figura 11.**

*Relació de lesions captants de gadolini en RM i presència de BOC Ig M*  
**GD +:** lesions captants de gadolini. **GD - :** lesions no captants de gadolini

## **1.7. Ressonància magnètica en Esclerosi múltiple**

La Ressonància magnètica (RM) constitueix l'exploració complementària més sensible en el diagnòstic de l'esclerosi múltiple (EM), mostrant alteracions en la majoria de pacients amb la malaltia clínicament definida.<sup>144</sup>

### **1.7.1. RM convencional**

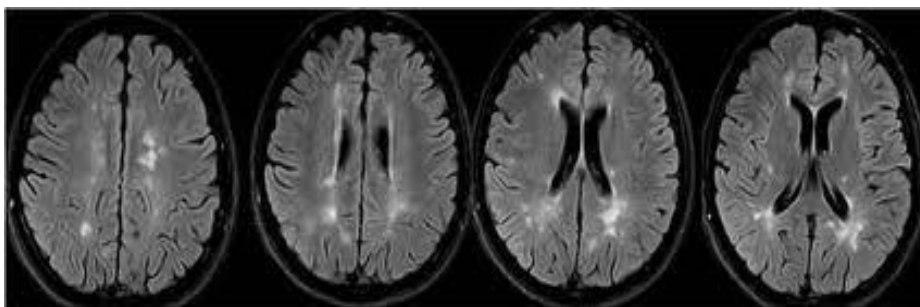
Tot i que la RM pot ajudar en la investigació, diagnòstic i tractament dels pacients amb EMRR, l'associació entre les marcadors de neuroimatge i la discapacitat ha sigut escassa. Les causes són principalment la limitada sensibilitat per a mesurar canvis clínics utilitzant l'escala de discapacitat EDSS, la incapacitat de la RM convencional per a mesurar a la remielinitació ja que aquesta se centra bàsicament en la detecció de les lesions focals de la substància blanca<sup>145</sup>.

#### **1.7.1.1. Lesions en T2**

Les primeres lesions a nivell de la RM en ser detectades van ser les lesions de la imatges potenciades en T2, però va ser molt posteriorment quan es va definir les característiques que havien de tindre aquestes lesions: ser de morfologia oval, amb l'eix perpendicular als ventricles, i majors de 6 mm de diàmetre longitudinal. Ja des de l'inici dels estudis amb RM ,es va veure que havia una pobre correlació amb la discapacitat ,i que aquesta no ha millorat amb l'ús de màquines més precises. Les explicacions possibles havia que cercar-les en la falta d'estudis a nivell de la medulla espinal o en l'afectació del que s'ha anomenat teixit nerviós aparentment normal (TNAN).Si bé, els estudis en T2 no serveixen per a correlacionar amb la discapacitat, si que són un bon marcador d'activitat inflamatòria.

L'activitat de la malaltia es basa en la presència de noves lesions en T2 o bé en lesions captants de contrast i la càrrega lesional constitueix el volum lesional total en T2 (tant lesions noves com antigues)<sup>146,147</sup>

De fet, l'aparició d'una nova lesió en T2, és suficient per a assolir el criteri de disseminació en temps<sup>34</sup>, i igualment l'increment del nombre de lesions en T2 durant els primers cinc anys d'evolució d'EM, és un fort predictor a llarg termini.



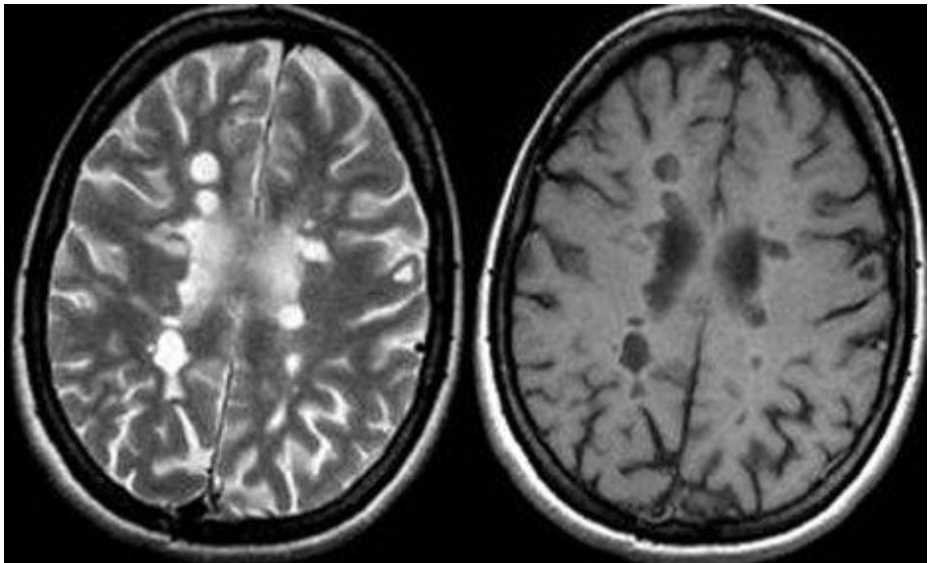
**Figura 12.**

*Lesions típiques D'EM <http://www.inforadiologia.org/>*

### **1.7.1.2. Forats negres**

Les lesions focals hipointenses en la seqüència T1, equivalents a les lesions hiperintenses en T2 i no captants de contrast, són anomenades "forats negres" (black holes). Es correlacionen amb desmielinització severa i dany axonal indicant àrees de dany tissular irreversible<sup>148</sup>. No obstant la relació entre els forats negres i la progressió de la discapacitat i l'afectació cognitiva roman incerta.<sup>149</sup>





**Figura 13.**

*Forats negres<sup>150</sup>*

*seqüència T2*

*seqüència T1*

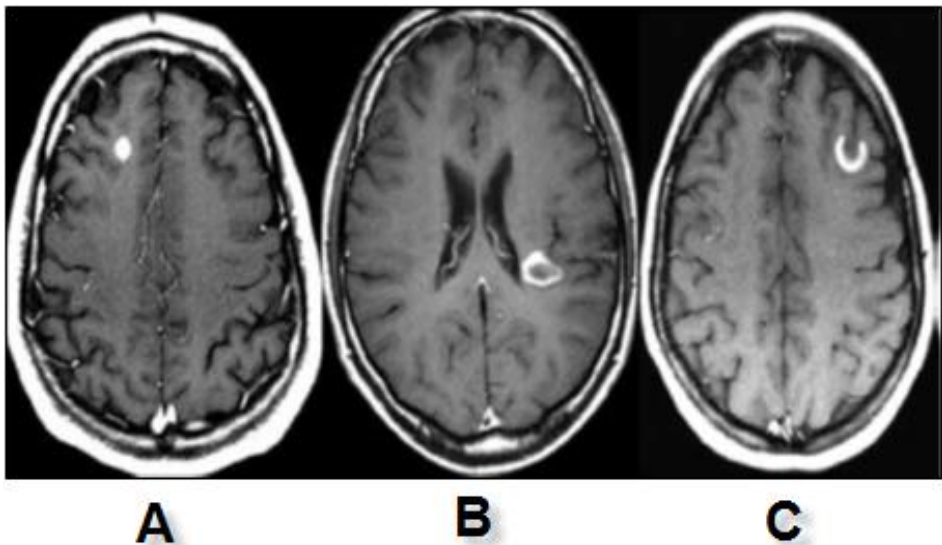
### **1.7.1.3. Lesions actives**

L'ús de seqüències en T1 amb la combinació de contrast amb gadolini permet identificar les lesions amb activitat inflamatòria mitjançant l'aparició d'un realç de les lesions que pot ser nodular o bé en anell complet o incomplet. Les lesions captants de contrast apareixen pràcticament de forma constant en les fases inicials de l'EM i és reversible, amb una duració mitja de tres setmanes<sup>151</sup>.

La presència d'una lesió captant de gadolini permet establir la disseminació temporal: per tant una RM on hi ha lesions captants de gadolini i altres lesions hiperintenses en T2 suggereixen que les lesions tenen una edat diferent, s'acompliria el criteri de disseminació temporal i es podria realitzar el diagnòstic d'EM clínicament definida<sup>34</sup>.

S'ha vist que el nombre i volum d'aquestes lesions actives prediuen l'aparició i gravetat de recurrències clíniques<sup>152</sup>, i el desenvolupament d'atròfia cerebral<sup>153</sup> no obstant això, no són bones predictores del grau de progressió de la discapacitat neurològica.<sup>154</sup>

També s'han trobat diferències en el nombre de plaques actives en diferents subgrups clínics, amb un menor nombre en les formes benignes que en les formes RR<sup>155</sup>, i en les formes SP que en les RR<sup>156</sup>.



**Figura 14.**

*Lesions d'EM amb captació de contrast*<sup>150</sup>

**A)** Captació nodular      **B)** Captació en anell      **C)** Captació en anell incomplet

La inflamació, és generalment observada en fases inicials de la malaltia, habitualment en els primer cinc anys de l'evolució . Sembla que la inflamació observada en els estadius inicials tindria un mínim impacte en l'acumulació de discapacitat en els següents 5 anys. Així, la càrrega

lesional en T2 no pareix influir sobre la progressió de la discapacitat en fases més avançades.

#### **1.7.1.4. Atròfia cerebral**

Els pacients amb EM desenvolupen de forma progressiva una disminució del volum del parénquima cerebral que tradueix l'aparició d'atròfia, i és quasi quatre vegades major que en la població general<sup>157</sup>. Els mecanismes pels quals es produeix aquesta atròfia progressiva no estan ben aclarits si bé sembla clar que és a causa principalment de la pèrdua axonal i mielínica.

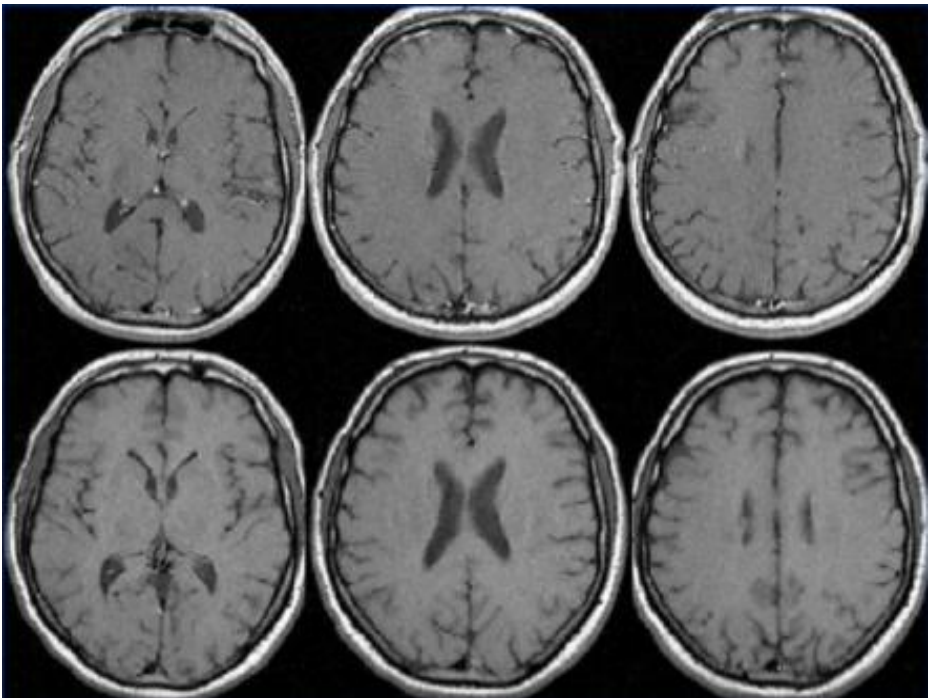
L'astrocitosi reactiva que es produeix en l'EM és un fenomen que podria emascarar la detecció d'atròfia cerebral, com a conseqüència de l'augment del volum cerebral. A més, el grau d'atròfia pot veure's sesgat per fluctuacions en la concentració d'aigua atribuïbles tant a l'existència de lesions actives com a aquest efecte anti-edema i antiinflamatori de determinats tractaments. Aquests factors, que influeixen en la mesura del volum cerebral, fan que, especialment en les fases inicials de la malaltia, aquest paràmetre probablement infravalore el grau real del dany axonal.

Actualment, se sap que l'atròfia cerebral s'inicia en les fases més inicials de l'EM, però té major rellevància en les seves fases més avançades. A més, existeixen diferents mecanismes patològics involucrats en l'atròfia cerebral, que es produeix tant en la substància blanca com en la substància grisa, que es relacionen de forma parcial amb les lesions que s'observen en les seqüències ponderades en T2<sup>158</sup>.

Estudis longitudinals han mostrat com el grau d'atròfia progressa en alguns pacients, i que aquesta progressió es correlaciona amb un empitjorament de la discapacitat<sup>159</sup>. es produeix sobretot per l'afectació

de la substància gris fins i tot en estadius inicials de la malaltia.S'ha vist que existeix una correlació entre l'atròfia de la substància gris i la discapacitat i el trastorn cognitiu.<sup>160,161,162</sup>

Per tant, s'ha suggerit que l'atròfia cerebral podria ser un biomarcador rellevant per valorar la neurodegeneració en pacients,<sup>163</sup> motiu pel qual s'està utilitzant en diversos assajos clínics per avaluar el grau de neuroprotecció dels diferents fàrmacs estudiats.<sup>164</sup>



**Figura 15.**

*Atròfia cerebral en un pacient de 44 anys amb EMRR a l'inici (tres imatges superiors) i 4 anys després (tres imatges inferiors) <http://www.inforadiologia.org/>*

### **1.7.1.5. Comparació dels subtipus d'EM en base a les característiques de RM**

Els primers estudis de RM que es van realitzar en formes PP van mostrar una menor càrrega lesional i menor nombre de lesions captants que en les formes RR i SP<sup>165,166</sup>.

Si bé és cert que estudis més recents amb triple dosis de contrast han mostrat major nombre de lesions captants en les formes PP.<sup>167</sup>

Igual que ocorre en l'EMRR la inflamació s'observa habitualment a l'inici de la malaltia, Ingle i cols<sup>168</sup> van descriure fins a un 42 % de lesions captants de contrast en una sèrie de 45 pacients amb EMPP amb una duració de la malaltia inferior a 5 anys mostrant a més major discapacitat i atròfia.

Les formes SP tenen lesions en T2 més grans i amb tendència a la confluència, un gran nombre de lesions en T1 i atròfia en medul·la espinal. En l'EMPP solen haver poques lesions que són de menor tamany i apareixen alteracions difuses tant en cervell com en medul·la .

La correlació de la càrrega lesional és escassa i la discapacitat estaria relacionada amb la càrrega lesional en el cervell en l'EMRR i SP i amb la càrrega lesional en medul·la en l'EMPP<sup>169</sup>.

Però, a diferència amb el que ocorre amb la valoració de la inflamació, els estudis d'atròfia han vingut a demostrar que aquesta és similar independentment del subtipus que es tracta. Així, De Stefano i cols<sup>170</sup> en un treball on van estudiar 963 pacients van poder demostrar com la freqüència de progressió de l'atròfia cerebral era independent del subtipus d'EM.

**Taula 2.**

*Evolució de les lesions i l'atròfia en els diferents subtipus d'EM<sup>171</sup>*

<b>Cervell</b>	<b>EMRR</b>	<b>EMSP</b>	<b>EMPP</b>
Lesions T2	Nombroses	Nombroses	Moderades
Lesions T1	Poques	Poques	Poques
Lesions captants	Freqüent	Freqüent	Rarament
Alteracions difuses	Rarament	Variable	Freqüent
Lesions corticals substància gris	Variable	Nombroses	Moderades
Atròfia	Lleu	Moderada	Lleu/moderada
<b>Medul·la</b>	<b>EMRR</b>	<b>EMSP</b>	<b>EMPP</b>
Lesions T2	Freqüent	Freqüent	Freqüent
Lesions T1	No	No	No
Alteracions difuses	Rarament	Variable	Freqüent
Atròfia	Lleu	Moderada	Moderada

### 1.7.2. Noves tècniques de RM

En els darrers anys, s'han desenvolupat diverses noves tècniques de RM per tal d'aconseguir una millor valoració de les lesions fins ara avaluades fonamental per les seqüències T2 i obtenir per tant una correlació real amb el grau de discapacitat. Destaquen:

#### 1.7.2.1. Mesura de càrrega lesional

La mesura de la càrrega lesional mitjançant tècniques quantitatives de Ressonància amb processament avançat d'imatges s'utilitza cada vegada amb més freqüència. La quantitat i volum de les lesions

hiperintenses en les seqüències T2 es realitza a través de segmentació que permet quantificar les lesions en mil·límetres cúbics per a comparar amb estudis posteriors.<sup>172</sup>

### **1.7.2.2. Quantificació del volum cerebral**

La mesura del volum cerebral pot calcular-se a través d'imatge en seqüències T1 a les quals s'aplica una sèrie de programes automàtics de segmentació del parènquima cerebral per tal d'obtenir dades precises i reproduïbles del volum del parènquima cerebral<sup>173</sup>.

L'EM ha sigut considerada tradicionalment una malaltia de la substància blanca però en els darrers anys l'anàlisi volumètric del parènquima cerebral per a mesurar l'atròfia ha anat donant importància a l'afectació de la substància gris<sup>174</sup>, fins el punt que la majoria d'estudis recents longitudinals sobre atròfia cerebral conclueixen que existeix major grau d'atròfia a nivell de la substància gris que en la substància blanca. L'atròfia de la substància gris si que s'ha correlacionat clarament amb la progressió de la discapacitat.<sup>175,176,177</sup> La topografia de l'atròfia de la substància gris ha mostrat una bona correlació amb les manifestacions clíniques incloent el deterior cognitiu<sup>178</sup>. S'ha observat una significativa pèrdua de substància gris a nivell de còrtex cingulat anterior i gyrus temporal superior en pacients amb afectació cognitiva front a pacients cognitivament preservats<sup>160</sup>, en cerebel<sup>179</sup> i ganglis basals.<sup>180</sup>

En el cas de l'EMPP es detecta atròfia cerebral i medul·lar des de estadius inicials. Un estudi longitudinal multicèntric de 226 pacients va mostrar que tant l'atròfia cerebral com medul·lar es correlacionaven amb la discapacitat i que era més greu en aquells pacients amb afectació motora<sup>181</sup>. Altre estudi longitudinal multicèntric de 101 pacients

amb EMPP va mostrar una reducció del volum cerebral es correlacionava amb la progressió de la discapacitat<sup>182</sup>.

### **1.7.2.3. Espectroscòpia de protó (MRS)**

L'espectroscòpia de protó és una tècnica que permet obtenir la concentració de diferents metabòlits en zones concretes del parènquima cerebral, tant en lesions visibles en les seqüències T2 com en el teixit aparentment normal.

La MRS detecta la variació en la concentració del N-acetil-aspartat (NAA), el qual és metabòlit localitzat exclusivament en les neurones i axons del cervell adult i es considera per tant un marcador neuronal.<sup>183</sup>

La disminució d'aquest metabòlit, que apareix fonamentalment en les plaques cròniques, reflexaria una o destrucció neuronal, mentre que en las plaques agudes en què predomina l'edema les proporcions entre els diferents metabòlits resten inalterables, tot i que es descriu una disminució transitòria del NAA, que podria ser a causa d'una alteració del metabolisme de la neurona.

A més, es permet detectar alteracions en zones de substància blanca d'aparença normal en els estudis convencionals de RM, que indiquen l'existència de zones de desmielinització i lesió axonal.<sup>184</sup>Aquestes alteracions manifestades per disminució en la concentració de NAA, són més constants en formes progressives tot i que no hi ha diferències entre las SP i PP<sup>185</sup>.

### **1.7.2.4. Transferència de magnetització (MTR)**

Aquesta tècnica mesura de forma indirecta el grau de mielinització, tant de les plaques desmielinitzants com de la substància blanca i gris aparentment normal.<sup>186</sup>Alguns estudis han demostrat com els valors de



MTR varien durant l'evolució de les plaques desmielinitzants, i com aquesta variació podria explicar-se per la progressió en el grau de desmielinització (disminució dels valors de MTR) o pel procés de remielinització (increment dels valors de MTR).<sup>187</sup>Aquesta capacitat de quantificar de forma indirecta el grau de mielinització d'una placa fa que aquest paràmetre s'haja proposat com un marcador de remielinització.<sup>188</sup>

Amb tot, l'ús de les noves tècniques de RM queden, encara avui, en el camp de la investigació, i encara no està consensuada la seua validesa en la clínica diària.

## 1.8. Tractament de l'Esclerosi múltiple

Els tractaments actualment aprovats per a l'EM actuen sobre la activitat inflamatòria i els mecanismes patogènics que condueixen a la mateixa: presentació antigènica, activació de cèl·lules T, regulació de subpoblacions de limfòcits T col·laboradors, migració a través de la barrera hematoencefàlica (BHE), destrucció mielínica-axonal, l'estrès oxidatiu i l'excitotoxicitat.<sup>189</sup>El control de la fase inflamatòria de la malaltia és cada vegada més eficaç i s'ha demostrat que la teràpia utilitzada en fases temperanes s'associa a una millor evolució de la discapacitat a llarg termini.<sup>190</sup> Així el tractament de l'EM va dirigit fonamentalment a les formes RR i algunes formes de SP amb brots i activitat inflamatòria.

Existeixen diverses línies terapèutiques que es podrien classificar inicialment en base a la toxicitat i evidència clínica en: tractaments immunomoduladors (interferó beta, acetat de glatiramer), immunosupressors (Natalizumab, Mitoxantrona, Ciclofosfamida, Metrotexate i Azatioprina) i tractaments de tercera línia que correspondria a teràpia combinada i trasplant autòleg de medul·la òssia.

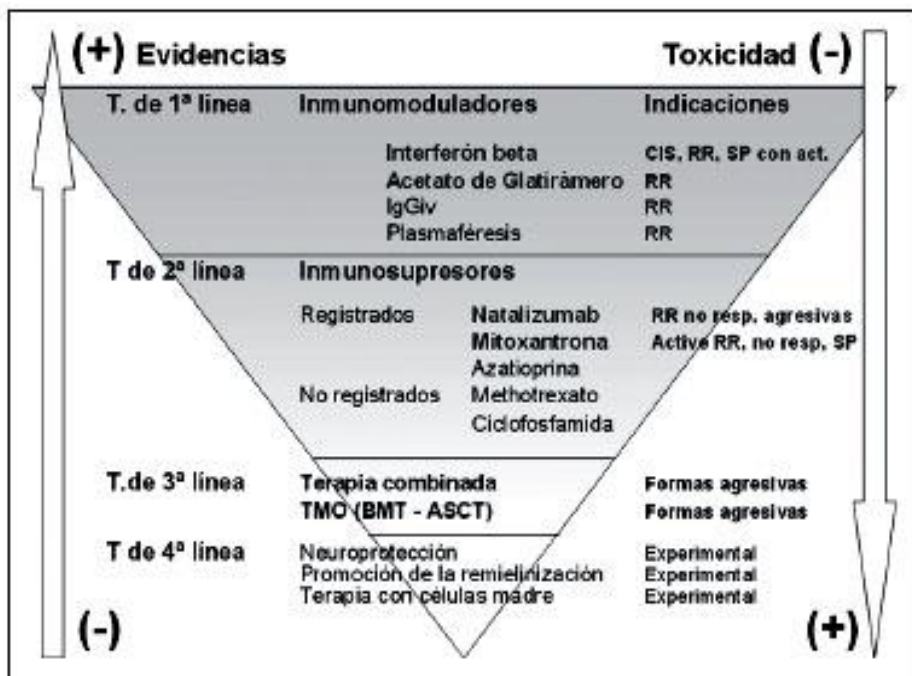


Figura16.

Escalat terapèutic en l'EM<sup>191</sup>

**CIS:** síndrome clínic aïllada. **RR:** remitent-recurrent. **SP:** secundària progressiva. **TMO,BMT:** trasplant de medulla òssia. **ASCT:** autotrasplant de cèl·lules mare

### 1.8.1. Tractament de l'Esclerosi múltiple primària progressiva

El primer estudi va ser realitzat en 2003<sup>192</sup> amb interferó beta-1a que va ser negatiu en relació a l'objectiu principal que va ser el temps de progressió. Només algunes mesures secundàries de ressonància com la càrrega lesional i l'atrofia van mostrar mínimes diferències significatives.

En 2011, Tur i cols<sup>193</sup> publicaren els resultats de l'assaig amb interferó beta-1b en pacients amb EMPP. Es va fer un seguiment de 5 anys després de 2 anys amb interferó beta-1b<sup>194</sup> i es va observar un efecte modest sobre les variables clíniques així com en paràmetres de

Ressonància (absència de noves lesions ni de lesions captants). A més, es va veure una progressió de la malaltia amb empitjorament de l'EDSS després de suspendre el tractament.

L'estudi PROMISE<sup>195</sup> va avaluar el tractament amb Acetat de glatiramer en pacients EMPP Durant 2 anys i no va mostrar efectivitat sobre la progressió de la malaltia.

Poehlau i cols<sup>196</sup> van analitzar el tractament de pacients amb formes PP i SP amb immunoglobulines intravenoses .L'estudi va mostrar un lleuger alentiment en quant a la variable principal que era la progressió de la discapacitat en els pacients tractats per la qual cosa conclou que la infusió amb immunoglobulines intravenoses podria retardar la progressió.

El tractament més àmpliament utilitzat en aquests formes progressives han sigut els corticoides. Destaca l'assaig de Cazzato i col·laboradors en publicat en 1995<sup>197</sup> controlat amb placebo en 33 pacients amb formes PP en què van mostrar una milloria de l'EDSS en aquells tractats amb dosis mensuals d'un gram de metil prednisolona. Més tardiamt, en 2008 Araujo i cols<sup>198</sup> descriuen una sèrie d'onze casos de pacients amb formes PP tractats amb corticoides durant anys que mostren una EDSS mantinguda durant el temps de seguiment i fins i tot milloria també de la discapacitat.

Destaca per la seua importància l'estudi OLYMPUS publicat en 2009, per Hawker i col·laboradors.<sup>199</sup> Van realitzar un assaig amb Rituximab administrant una infusió cada 24 setmanes durant 96 setmanes. Es va avaluar com a variable principal l'augment de l'EDSS mantingut durant 1 any com a marcador de progressió. Tot i que la diferència de progressió en els dos grups no va ser significant, l'anàlisi per subgrups va mostrar una depleció selectiva de limfòcits B amb un alentiment

significatiu de la progressió en pacients amb lesions captants de contrast. Així sí que podria existir una subpoblació de pacients amb EMPP amb activitat inflamatòria que es podria beneficiar del tractament Així doncs, els tractaments que han mostrat ser eficaços en les formes RR no han demostrat cap efecte en l'EMPP, ja aquests actuen bàsicament sobre el component inflamatori, que en aquestes formes és minoritari i predominantment en fases inicials. Podrien ser eficaços doncs, quan s'identifica un component inflamatori. Actualment, hi ha una sèrie d'assajos clínics en fase II i III que estan estudiant tractaments antiinflamatoris en formes PP.

**Taula 3.**

*Assajos clínics actuals en EMPP (www.clinicaltrials.gov)*

Fàrmac	Curs EM	Duració	Mostra	Fase
Ibudilast	PP,SP	24 mesos	250	II
Masitinib	PP,SP	24 mesos	450	III
Ocrelizumab	PP	24 mesos	733	III

## **1.9. Marc actual de l' Esclerosi múltiple primària progressiva**

L' EMPP és una forma poc freqüent d'Esclerosi múltiple, que suposa un repte diagnòstic, i que fins a avui no disposa d'un tractament amb suficient nivell d'evidència.

Però, malgrat el seu perfil "neurodegeneratiu", s'ha pogut demostrar que, igual que les formes que s'inicien amb brots, la inflamació, és la principal responsable del dany patològic, ara bé amb algunes diferències en relació a la seua distribució, per això la manca d'efecte del tractament que s'han fet servir en l'EM.

El millor marcador d'imatge també en l'EMPP, és l'atròfia cerebral i la seua progressió, i a nivell clínic tot i que hi ha estudis que assenyalen la importància de l'afectació cognitiva, encara avui, el seu pes i la seua relació amb marcadors d'imatge no està completament aclarida.

Tan recent com el 2014,es va classificar l'EMPP en forma activa i no activa sense que s'hagin produït estudis que exploren si existeix una variabilitat clínica entre aquestes dues formes d'expressió de l'EM.

A la vegada la milloria en els test per a l'estudi neuropsicològic dels pacients amb EM, i el fet que s'hagi desenrotllat una eina breu, validada per a una població castellà parlant (BNB), fa més accessible l'estudi cognitiu dels pacients amb EM, igualment, la implementació d'eines de mesura d'atròfia cerebral, ja disponibles en la pràctica diària, ens pot permetre conèixer millor com es comporten els pacients amb EMPP en relació amb el seu grau d'afectació neuropsicològica i d'atròfia cerebral. Encara més, cal explorar si existeixen diferències entre els pacients amb EMPP en funció de la seva activitat inflamatòria, i si aquestes diferències podrien servir per a triar un tractament i/o la resposta al mateix.

## 2. Hipòtesi





## 2. Hipòtesi

Partint del coneixement actual del paper de la inflamació en la producció de la afectació, sobretot a nivell de la escorça cerebral i estructures subjacents, i de la atrofia que ocorre en els pacients amb EMPP, tot unit als estudis previs on la afectació neuropsicològica està present de forma molt prevalent en l' EMPP, gairebé al mateix nivell que la afectació que ocorre en la EMSP, i considerant que la afectació neuropsicològica s'explica fonamentalment per la afectació de la substància gris.

Hem treballat sobre la hipòtesi que la afectació neuropsicològica en la EMPP estaria relacionada amb l' afectació de la substància gris, més que no pas amb l'afectació de la substància blanca, i que aquesta afectació tindria un origen amb aquelles estructures que han estat més relacionades clàssicament amb les funcions cognitives superiors més afectades en la EM, com ara la memòria, en aquest cas caldria esperar un major grau d'associació amb una afectació de l'hipocamp. Tot i que la afectació neuropsicològica, entesa com un tot global, guardaria relació amb el conjunt de la afectació cerebral, mesurada com atrofia cerebral. Igualment hem considerat la hipòtesi contrària, en el sentit que la afectació neuropsicològica no tindria relació amb la afectació de la substància blanca.

Tot tenint en compte l'actual classificació de les formes progressives d'acord amb la seva activitat, hem considerat com a altra hipòtesi de treball, la possibilitat que els pacients amb una EMPP i criteris d'activitat inflamatòria, podrien tenir un comportament distint en tant el grau

d'atròfia cerebral i un diferent comportament per tant en termes neuropsicològics.

## 3. Objectius



## **3. Objectius**

### **3.1 Objectiu principal**

Descriure les característiques clíniques, de neuroimatge i neuropsicològiques en la esclerosi múltiple primària progressiva. Així como establir l' existència d'una relació entre la afectació neuropsicològica en l' EMPP amb la atròfia cerebral global i per àrees eloqüents de relleu clínic i en la esfera cognitiva. Tot estratificant els pacients en formes d'EMPP amb inflamació i sense inflamació.

### **3.2. Objectius secundaris**

**3.2.1.**Establir la correlació entre l' atròfia cerebral global i regional en pacients afectes d'EMPP, amb els paràmetres demogràfics, clínics i evolutius.

**3.2.2.**Establir la correlació entre el grau d'atròfia cerebral global i regional amb la afectació desmielinitzant de la substància blanca mesurada com a Volum de lesió en les imatges potenciades en T2, en pacients amb EMPP.

**3.2.3.**Analitzar el grau de correlació entre paràmetres clínics i d'història natural en una sèrie de pacients amb el diagnòstic d'EM, estratificats d'acord amb les formes clíniques de Lublin, amb les mesures d'atròfia cerebral i volum de lesió en T2.

**3.2.4.**Establir les diferències i semblances entre les diferents formes d'EM, i el grau d'atròfia cerebral i l' afectació desmielinitzant de la substància blanca.



## 4. Metodologia





## 4. Metodologia

Per tal d'assolir els objectius proposats en el present treball, es va redactar un projecte de investigació que va ser presentat i aprovat al Comitè d'Investigació Clínica de l'Institut d'Investigació Sanitària de l'Hospital La Fe. Es van establir uns criteris de selecció per a pacients amb EMPP, tots els quals van ser informats de l'estudi, objectius, procediments, potencials resultats, i possibles prejudicis i beneficis de la participació en el mateix. De la nostra base de dades es van seleccionar les dades clíniques i d'imatge, obtingudes en pràctica clínica habitual, que han servit per establir comparacions; i una cohort de pacients amb EMRR i EMSP, dades que van servir de comparador en els estudis d'imatge i de evolució clínica, no hi ha haver una selecció prèvia de pacients, de forma que es van incloure consecutivament amb l'únic criteri de haver-se fet la RM amb el mateix protocol i durant el mateix any, en que s'havia fet l'estudi en els pacients amb EMPP.

Una vegada el pacient va firmar el consentiment informat va entrar en el protocol d'estudi, el qual va consistir en una visita on es van fer una revisió de la història clínica, i es van administrar els test neuropsicològics. Des d'aquesta visita es va remetre al servei de Radiodiagnòstic, on es va realitzar una RM d'acord amb el protocol establert. Una vegada obtinguda la imatge, aquesta va ser sotmesa a un post-processament, amb el que s'obtingueren les mesures d'atròfia cerebral global i regional, així com els valors del volum de lesió en les imatges potenciades en T2.

Totes les dades obtingudes: demogràfiques, clíniques, neuropsicològiques i d'imatge, van ser incloses en una base de dades creada a l'efecte. A Aquesta base de dades s'afegiren les dades dels

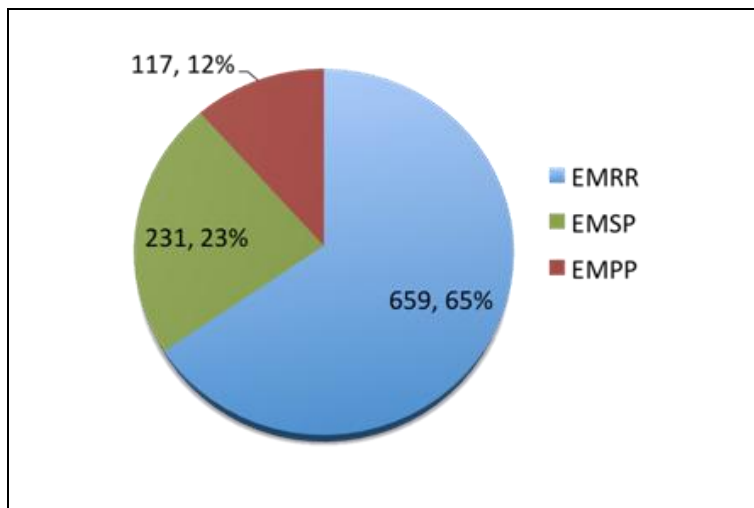
pacients amb EMRR o EMSP. Finalment les dades han estat analitzades seguint un procés estadístic estàndard.

El projecte es va realitzar a l'àmbit de la Unitat d'Esclerosi Múltiple de l'Hospital Universitari i Politècnic La Fe de València (UEM).

#### 4.1. Selecció dels pacients

En la actualitat a la base de dades de la UEM es segueix de forma prospectiva un total de 1077 pacients amb el diagnòstic de malaltia desmielinitzant, dels quals 1007 compleixen amb els criteris establerts d'Esclerosi Múltiple.

D'aquests pacients 117 estaven diagnosticats com a EMPP (82) i EMPP–progressiva recidivant (35); 231 pacients eren EMSP i 659 pacients eren EMRR. La resta de pacients, es a dir 70 pacients, son casos de neuromielitis òptica, malaltia desmielinitzant associada a anticossos anti-MOG, o bé formes de difícil classificació però sense criteris d'EM.



**Figura 17.**

*Classificació del 1007 pacients amb EM d'acord amb les formes clíniques de Lublin103.*

#### **4.1.1. Criteris d'inclusió**

- Haver signat el consentiment informat per a participar en l'estudi
- Edat major de 18 anys
- Pacients diagnosticats d'EMPP definida d'acord amb els criteris de Thompson (Thompson,2000 ), amb un temps d'evolució major o igual a 5 anys.
- Pacients amb EMPP i que tinguessin al menys dues ressonàncies magnètiques cerebrals realitzades el darrer any.
- Pacients diagnosticats d'EMRR segons els criteris de Mc Donalds ( Mc Donalds 2010 )
- Pacients diagnosticats d'EMSP segons les formes clíniques de Lublin
- Capacitat i voluntat per ajustar-se als procediments de l'estudi.

Del total dels 117 pacients amb EMPP, 38 pacients amb Esclerosi múltiple primària progressiva van ser inclosos; 20 pacients amb Esclerosi múltiple remitent-recurrent i 18 pacients amb Esclerosi múltiple secundària progressiva.

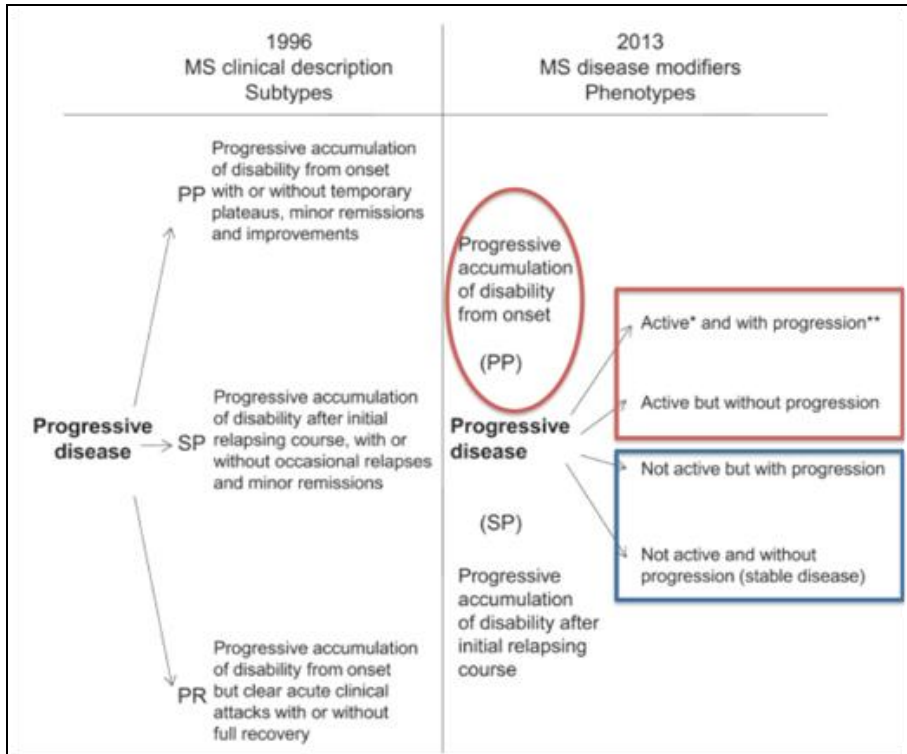
Els pacients van ser avaluats dintre del període comprés entre gener de 2012 fins a desembre de 2014.

#### **4.1.2. Classificació dels pacients amb EMPP**

Els pacients amb EMPP van ser estratificats en dos grups en funció de la recent classificació de l'EM en base a l'activitat de la malaltia<sup>103</sup>, en formes d'EMPP actives i no actives, (figura 18), tot fent servir els criteris d'activitat: al menys un brot durant el darrer any, o bé la demostració de almenys una lesió captant de gadolini o un augment inequívoc en el nombre de lesions en T2 (o un augment en el tamany de les mateixes).

Els pacients amb RR i SP van ser classificats com a grup control per a

les comparacions clíniques i en els estudis d'atròfia cerebral i volum lesional.



**Figura 18.**

*Nova classificació de les formes progressives<sup>103</sup>.*

*Encerclat en roig els pacients que a la nostra sèrie van ser definits com actius, i en blau com a no actius. Hem fet servir al terminologia EMPP inflamatòria per al primer grup (EMPPi), i EMPP no inflamatòria per al segon grup (EMPPni).*

### 4.1.3. Proves realitzades

#### 4.1.3.1. Consentiment informat

Tots els procediments realitzats s'inclouen dins dels principis de la declaració de Hèlsinki i el protocol de l'estudi va ser aprovat pel comitè d'Ètica de l'institut d'investigacions sanitàries del Hospital Universitari i

Polítènic la Fe per a la protecció del drets humans. Tots els pacients van signar un consentiment informat sobre la seua participació voluntària en l'estudi, en què s'explicava detalladament els objectius del treball, les proves clíniques i psicomètriques que s'anaven a realitzar en la visita basal i la possibilitat d'abandonar-lo en el moment que volgueren.

#### **4.1.3.2. Visita de l'estudi i procediment d'obtenció de les dades.**

Els pacients amb EMPP va ser valorats en una única visita de l'estudi en què es va realitzar una exploració neurològica (escala EDSS) i valoració neuropsicològica. Totes les visites es van realitzar entre les 17:00 i les 20:00 hores del vespre.

Es va realitzar una revisió detallada de la història clínica, del resultat de LCR dels pacients als que se'ls havia realitzat estudi de bandes oligoclonals i del resultat dels potencials evocats.

En un segon temps van ser analitzades de forma convencional i amb tècniques de segmentació i de mesura de càrrega lesional les Ressonàncies Magnètiques dels pacients realitzades amb el protocol de l'estudi, així com la RM de l'any previ (un protocol d'estudi clínic que no incloïa seqüències 3D DIR en T1 per a poder mesurar l'atròfia cerebral, però si les seqüències FLAIR i T2, per al comptatge de les lesions en T2. Aquest últim requisit per a poder establir els criteris d'augment de lesions en T2, i avaluar la captació de gadolini. Es va revisar el resultat de LCR dels pacients als que se'ls havia realitzat estudi de bandes oligoclonals i el resultat dels potencials evocats.

En el grup control (EMRR i SP) la valoració va ser parcial, va incloure un estudi clínic i la realització d'una RM amb el mateix protocol ser: es va revisar la historia clínica i es va fer estudi d'atròfia cerebral.

**Taula 4.**

*Procediments de l'estudi que es van realitzar en cada subgrup de pacients*

	EMPP		EMRR		EMSP	
	Any -1	Basal	Any -1	Basal	Any -1	Basal
Consentiment Informat		X		X		X
Visita Clínica		X		X		X
Bateria Neuropsicològica		X				
RM convencional	X		X		X	
RM d'estudi		X		X		X

#### 4.1.3.3. Dades replegades

Es van replegar les següents variables demogràfiques i clíniques:

- Gènere, data de naixement, edat d'inici dels símptomes i edat actual.
- Dades clíniques en pacients amb EMPP:
- Data d'inici del primer símptoma.
- Localització topogràfica dels símptomes inicials (medul·la, hemisfèrics, tronc d'encèfal).
- Data d'inici de la primera visita a la Unitat d'Esclerosi Múltiple.
- Temps mitjà d'evolució (des d'inici de símptomes fins a la data de valoració de l'estudi).
- EDSS a l'inici (quan es valorat per primera vegada en la Unitat d'Esclerosi Múltiple) i en la visita de l'estudi.
- Tractaments anteriors a la visita de l'estudi.
- Tractaments durant la visita de l'estudi.
- Progressió ràpida (Augment de l'EDSS major de un punt en 6 mesos).
- Brots clínics.
- Lesions captants de contrast en RM.
- Dades clíniques en pacients amb el diagnòstic d'EMRR i EMPS:

- Data d'inici del primer símptoma.
- Data d'inici de la primera visita a la Unitat d'Esclerosi Múltiple.
- EDSS a l'inici (quan es valorat per primera vegada en la Unitat d'Esclerosi Múltiple) i en la visita de l'estudi.

#### **4.1.3.4. Valoració neurològica**

S'ha fet servir la escala EDSS de Kurtzke<sup>14</sup> (Expanded Disability Status Scale o escala ampliada de l'estat de discapacitat) continua sent l'escala més utilitzada en l'avaluació del deteriorament neurològic. No és una mesura directa de la severitat de la malaltia sinó que mesura la discapacitat a través de l'examen neurològic quantitatiu .

L'escala EDSS mesura l'afectació de 8 sistemes funcionals (motor, cerebel, tronc d'encèfal, sensibilitat, esfínters, visual, i mental). Valora de 0 a 10 punts l'estat clínic del pacient, sent el grau 0 el que representa una exploració neurològica normal en tots els sistemes funcionals i el grau 10 la mort del pacient per EM. De forma consensuada, se considera que les puntuacions entre 0 i 3 indiquen un nivell de disfunció mínima, en què cap sistema funcional assoleix el grau d'alteració moderada. Les puntuacions des de 3 fins a 5 se corresponen a nivells de disfunció des de moderats fins relativament greus. Les puntuacions de 5 fins 9,5 venen definides per les deficiències en la capacitat de deambulació.

Com a limitacions cal nomenar que està molt sobredimensionada la capacitat de deambulació. Presenta una gran variabilitat interobservador que depèn en gran mesura de l'entrenament. A més a més, no avalua la fatiga, les alteracions cognitives ni las alteracions en les extremitats superiors<sup>113</sup>.

#### **4.1.3.5. Valoració neuropsicològica**

La valoració Neuropsicològica es va realitzar amb la Bateria Neuropsicològica Breu (BNB), tot tenint en conte l'estat d'ànim mitjançant la escala de Beck<sup>200</sup>, els anys d'escolaritat, i la dominància manual mitjançant a l'inventari de Edimburg<sup>201</sup>.

##### **4.1.3.5.1. Qüestionari de depressió de Beck (Beck Depression Inventory)**

Adaptat per a la població espanyola per Jesus Sanz i Carmelo Vazquez (2011)<sup>209</sup>. És una escala d'autoavaluació que valora fonamentalment els símptomes clínics de malenconia i els pensaments intrusius presents en la depressió . És l' escala que major percentatge de símptomes cognitius presenta, destacant a més l'absència de símptomes motors i d'ansietat. S'utilitza habitualment per avaluar la gravetat de la malaltia. La versió original de 1961 consta de 21 ítems.El punt de tall estaria en 19 , puntuacions superiors es consideren com a depressió moderada o greu



**CUESTIONARIO DE DEPRESIÓN DE BECK (Beck Depression Inventory)**

Nombre..... Fecha.....

*Elija de cada uno de estos 21 planteamientos, el que mejor refleje su opinión.*

1.
  - a. No me siento triste.
  - b. Me siento triste.
  - c. Me siento siempre triste y no puedo salir de mi tristeza.
  - d. Estoy tan triste y infeliz que no puedo soportarlo.
2.
  - a. No me siento especialmente desanimado ante el futuro.
  - b. Me siento desanimado con respecto al futuro.
  - c. Siento que no tengo nada que esperar.
  - d. Siento que en el futuro no hay esperanza y que las cosas no pueden mejorar.
3.
  - a. No creo que sea un fracaso.
  - b. Creo que he fracasado más que cualquier persona normal.
  - c. Al recordar mi vida pasada, todo lo que puedo ver es un monton de fracasos.
  - d. Creo que soy un fracaso absoluto como persona.
4.
  - a. Obtengo tanta satisfaccion de las cosas como la que solia obtener antes.
  - b. No disfruto de las cosas de la manera en que solia hacerlo.
  - c. Ya no tengo verdadero satisfaccion de nada.
  - d. Estoy insatisfecho o oaburrido de todo.
5.
  - a. No me siento especialmente culpable.
  - b. No me siento culpable una buena parte del tiempo.
  - c. Me siento culpable casi siempre.
  - d. Me siento culpable siempre.
6.
  - a. No creo que este siendo castigado.
  - b. Creo que puedo ser castigado.
  - c. Espero ser castigado.
  - d. Creo que estoy siendo castigado.
7.
  - a. No me siento decepcionado de mi mismo.
  - b. Me he decepcionado a mi mismo.
  - c. Estoy disgustado conmigo mismo.
  - d. Me odio.
8.
  - a. No creo ser peor que los demás.
  - b. Me critico por mis debilidades o errores.
  - c. Me culpo siempre por mis errores.
  - d. Me culpo de todo lo malo que sucede.
9.
  - a. No pienso en matarme.
  - b. Pienso en matarme, pero no lo haria.
  - c. Me gustaria matarme.
  - d. Me mataria si tuviera la oportunidad.
10.
  - a. No lloro más de lo de costumbre.
  - b. Ahora lloro más de lo que lo solia hacer.
  - c. Ahora lloro todo el tiempo.
  - d. Solia poder llorar, pero ahora no puedo llorar aunque quiera.
11.
  - a. Las cosas no me irritan más que de costumbre.
  - b. Las cosas me irritan más que de costumbre.
  - c. Estoy bastante irritado o enfadado una buena parte del tiempo.
  - d. Ahora me siento irritado todo el tiempo.
12.
  - a. No he perdido el interes por otras cosas.
  - b. Estoy menos intirresado en otras personas que de costumbre.
  - c. He perdido casi todo el interes por otras personas.
  - d. He perdido todo mi interes por otras personas.
13.
  - a. Tomo decisiones casi siempre.
  - b. Postergo la adopcion de decisiones más que de costumbre.
  - c. Tengo más dificultad para tomar decisiones que antes.
  - d. Ya no puedo tomar decisiones.
14.
  - a. No creo que mi aspecto sea peor que de costumbre.
  - b. Me preocupa el hecho de parecer viejo sin atractivos.
  - c. Tengo que obligarme seriamente con mi aspecto, y parezco poco atractivo.
  - d. Creo que me veo feo.
15.
  - a. Puedo trabajar tan bien como antes.
  - b. Me cuesta más esfuerzo empezar a hacer algo.
  - c. Tengo que obligarme seriamente para hacer cualquier cosa.
  - d. No puedo trabajar en absoluto.
16.
  - a. Puedo dormir tan bien como antes.
  - b. No puedo dormir tan bien como solia.
  - c. Me despierto una o dos horas más temprano que de costumbre y me cuesta mucho volver a dormir.
  - d. Me despierto varias horas antes de lo que solia y no puedo volver a dormir.
17.
  - a. No me canso más que de costumbre.
  - b. Me canso más facilmente que de costumbre.
  - c. Me canso sin hacer nada.
  - d. Estoy demasiado cansado como para hacer algo.
18.
  - a. Mi apetito no es peor que de costumbre.
  - b. Mi apetito no es tan bueno como solia ser.
  - c. Mi apetito esta mucho peor ahora.
  - d. Ya no tengo apetito.
19.
  - a. No he perdido mucho peso, si es que he perdido algo, ultimamente.
  - b. He rebajado más de dos kilos y medio.
  - c. He rebajado más de cinco kilos.
  - d. He rebajado más de siete kilos y medio.
20.
  - a. No me preocupo por mi salud más que de costumbre.
  - b. Estoy preocupado por problemás fisicos como, por ejemplo, dolores, molestias estomacales o estreñimiento.
  - c. Estoy preocupado por mis problemás fisico y me resulta difícil pensar en otra cosa.
  - d. Estoy tan preocupado pror mis problemás fisicos que no puedo pensar en ninguna otra cosa.
21.
  - a. No he notado cambio alguno reciente en mi interes por el sexo.
  - b. Estoy menos interesado en el sexo de lo que solia estar.
  - c. Ahora estoy mucho menos interesado en el sexo.
  - d. He perdido por completo el interes en el sexo.

#### 4.1.3.5.2. Anys d'escolaritat

Amb les dades d'anys d'escolaritat i edat es van classificar els pacients en els següents grups :

Grups (anys)	20-30	31-40	41-50	51-60
0-5 anys escolaritat				
6-12 anys escolaritat				
13-20 anys escolaritat				

#### 4.1.3.5.3. Inventari d'Edimburg<sup>201</sup>

Es va registrar la dominància manual de cada participant en base

1. Dreta molt preferent
2. Dreta preferent
3. Mà indiferent
4. Esquerra preferent
5. Esquerra molt preferent

#### 4.1.3.5.4. Bateria neuropsicològica breu de P.Duque (BNB)

Per a valorar l'afectació cognitiva en els pacients de l'estudi s'ha fet servir la BNB, que disposa d'una normalització estadística i un estudi de validació.<sup>113</sup> Els valors obtinguts han sigut comparats amb els valors normalitzats per a una població ajustada per edat i sexe.

La BNB va ser concebuda com instrument de screening per a detectar trastorns cognitius en pacients amb Esclerosi Múltiple. Es va desenvolupar amb un intent de trobar una bateria de test que fora més ràpida i fàcil d'administrar. En comparació amb la Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N)<sup>107</sup> necessita menys temps

per a completar-se, no necessita material de suport com gravadora per a la prova computeritzada PASAT i a més no requereix d'una formació extensa en neuropsicologia per a interpretar els resultats. Es van triar 4 tests que són sensibles per a detectar el baix rendiment dels pacients amb EM, amb temps curt d'administració, fàcil comprensió per als pacients i professionals sanitaris i fàcil administració, puntuació i interpretació.

Posteriorment s'ha realitzat una normalització estadística i un estudi de validació<sup>113</sup>

Les proves d'exploració que componen la BNB són les següents:

- a. Test de memòria immediata i retardada (Free and Cued Selective Recall Test [FCSRT]).
  - b. Symbol Digit Modalities Test (SDMT).
  - c. Evocació categorial lèxico-semàntica.
  - d. PASAT.
- 
- a) Test de memòria immediata i retardada (Free and Cued Selective Recall Test [FCSRT]).

Disposa de diferents versions. Fou creat per Buschke en 1984.<sup>202</sup> En el cas de la BNB s'ha adoptat la versió de 12 paraules, amb adquisició dels estímuls mitjançant la lectura i el reforç semàntic. Les paraules que s'han adoptat són les del test "7 minuts" de Teodoro del Ser<sup>203</sup>. Les paraules són llegides en veu alta. A continuació l'avaluador nomena les categories a les que pertany cada objecte per tal que el pacient les associï. Abans de començar amb el record lliure immediat s'utilitza una tasca d'interferència de sèries inverses (restar de 3 en 3 a partir de 90 durant 20 segons). Després de la tasca de interferència s'inicia l'assaig

de record lliure. Immediatament després del record lliure es procedeix amb el record selectivament facilitat només per a aquells elements que no s'hagen recordat de forma espontània.

Després del PASSAT es realitza un últim assaig de record lliure i selectivament facilitat.

**b) Symbol Digit Modalities Test (SDMT)**

La prova original fou dissenyada per Smith en l'any 1973.<sup>204</sup> Al pacient se li demana que emparelle nombres i símbols (de l'1 al 9). Se li entrega una fulla al pacient en la qual en la part superior hi ha una sèrie de caselles on s'equipara un símbol amb un nombre, baix hi ha una filera de figures amb espais en blanc on el pacient ha de col·locar el nombre que li correspon a cada figura. Al pacient se li escriuen els tres primers nombres com demostració i després se li diu que complete ell sol els set següents d'exemple, podent corregir-li si en algun moment s'equivoca. Finalment, se li diu que continue omplint els espais, sense saltar-se'n cap i es dóna un temps de 90 segons. La puntuació és el nombre total de caselles omplertes correctament.

Aquesta prova permet mesurar la capacitat per a l'aprenentatge repetitiu, la memòria visual a curt termini, la rapidesa psicomotora, les habilitats visuomotores i flexibilitat mental.

Encara que el SDMT, és un test que mesura principalment el funcionament psicomotor, requereix la combinació d'atenció sostinguda, focalitzada, concentració, capacitat per a aprendre informació nova (memòria visual a curt termini), persistència, coordinació visuomotora, velocitat de reacció i flexibilitat mental.<sup>205</sup>

**c) Evocació categorial lèxic-semàntica.**

S'inclou el nombre de noms d'animals, de paraules que no contenen la lletra E i de paraules que comencen per la lletra P. Inicialment se li demana al pacient que nomene el màxim nombre de paraules que comencen per P.

Se li adverteix abans de començar que no pot incloure noms de persones ni derivacions d'una mateix paraula, així com tampoc noms de ciutats. En la segona part se li demana que nomene paraules que no continguin la lletra E.

L'última part fa referència a la categoria semàntica i haurà de nomenar el major nombre de paraules dins d'una categoria concreta (animals).

**d) PASAT (Paced Auditory Serial Addition test).**

El PASAT és un test molt útil en les malalties desmielinitzants, és la millor prova per a avaluar l'atenció complexa: atenció focalitzada, sostinguda i selectiva, memòria de treball, velocitat de processament de la informació e inhibició<sup>206</sup>

En la BNB però, el PASSAT s'administra de forma diferent, no hi ha temps límit per a contestar, el pacient pot anar al seu ritme i el temps total per a completar el test es van registrar en segons junt amb el nombre total de respostes, així doncs aquesta forma de fer el PASAT no serveis per a construir l'Escala Funcional Composta.

De la administració de la BNB s'obtenen un total d'11 variables: memòria immediata lliure, memòria immediata facilitada, memòria diferida lliure, memòria diferida immediata, respostes correctes en el SDMT, errors fets en el SDMT, paraules evocades amb P, paraules

d'animals, paraules evocades sense E, temps en fer el PASAT, encerts en el PASAT.

Aquestes variables simples donen lloc a variables que són el resultat de la suma dels valors: memòria total; evocació total; i finalment un resultat total de BNB que resulta de la suma de les anterior més el PASAT total i el SDMT correcte.

#### **4.1.3.6. Estudi de líquid cefalorraquidi**

Es van revisar els resultats de l'estudi immunològic del LCR. La detecció de bandes oligoclonals de tipus IgG i IgM es va realitzar mitjançant isoinmunoelctroenfocament (IEF) sobre espècimens de sèrum i LCR obtinguts al mateix moment.

Les BOCG es van determinar mitjançant un kit comercial (Helena Bio Science IgG-IEF Kit). Per a detectar les BOCM es va emprar la tècnica descrita per Villar et al.<sup>207</sup>: les mostres de sèrum són diluïdes en sèrum salí abans de l'IEF per obtenir la mateixa concentració en sèrum i LCR; totes les mostres s'incuben amb 50 mmol/L de dihidroteitol a pH de 9,5 per reduir la IgM. L'enfoca es realitza en un sistema Multiphor II d'electroforesi (GE Healthcare) en un pH entre 5,0 i 8,0. Les proteïnes es transfereixen a una membrana per a Western-blot. Finalment la immunodetecció es realitza mitjançant anticossos de cabra anti-IgM humana conjugats amb biotina i estreptavidina-fosfatasa alcalina (Sigma-Aldrich).

#### **4.1.3.7. Ressonància magnètica (RM)**

##### **4.1.3.7.1. Estudi convencional.**

Es va realitzar segons el protocol de la Unitat d'Esclerosi múltiple de l'Hospital Universitari i Politècnic la Fe una Ressonància magnètica de 3

tesles (Siemens Trio, Siemens, Erlangen, Germany) cerebral i de medul·la cervical amb seqüències potenciades en T1, T2, FLAIR (sols al cervell) i T1 després de la administració de 0.1 mg de gadolini tot deixant al menys 10 minuts després de la administració del gadolini per a la adquisició del T1. Es van fer talls de 3 mm.

S'analitzà:

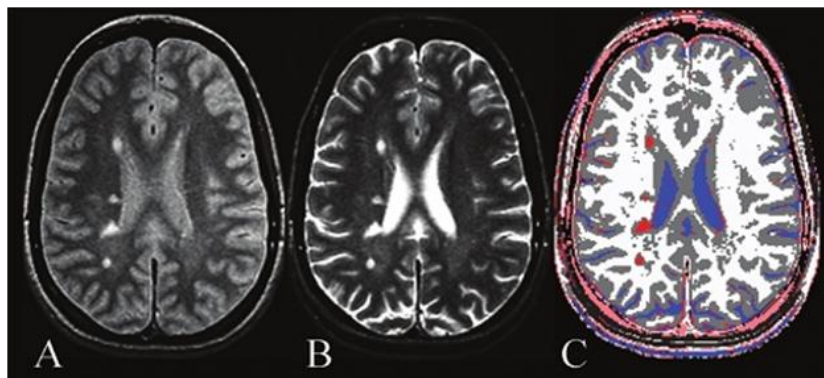
- Volum de lesió en T2
- Nombre de lesions captants
- Nombre de lesions en T2 i la seva distribució.
- Patró de distribució de les lesions
- Periventriculars
- Periventriculars confluents
- Pericalloses
- Subcorticals
- Juxtacorticals
- Presència/absència de lesions a nivell de tronc d'encèfal
- Presència/absència de lesions a la medul·la espinal

#### **4.1.3.7.1.1. Protocol de RM per al present estudi.**

Es va realitzar segons un protocol predefinit consistent en: la realització d'una ressonància magnètica de 3.0 tesles (Siemens Trio, Siemens, Erlangen, Germany) cerebral i de medul·la cervical amb seqüències potenciades en T2, FLAIR (sols al cervell) i T1-3D DIR abans i després de la administració de 0.1 mg de gadolini tot deixant al menys 10 minuts després de l'administració del gadolini per a la adquisició del T1. Es van fer talls de 3 mm. Amb aquesta seqüència T1 3D-DIR sense gadolini es van fer els estudis d'atròfia cerebral.

#### 4.1.3.7.2. Mesura de càrrega lesional

Per a calcular el volum de càrrega lesional es va fer un recompte manual de les lesions hiperintenses en seqüències axials Flair a través del software SLICER 3D (versió 4.0). S'obté el volum total lesional en mm<sup>3</sup>.



**Figura 19.**

*Imatges adquirides i processament per a mesurar la càrrega lesional (www.slicer.org )  
A Seqüència en T2; B seqüència en Flair; C Recompte manual de les lesions*

#### 4.1.3.7.3. Mesura d'atròfia cerebral

Per tal de mesurar l'atròfia cerebral es van utilitzar tècniques de segmentació de volum. Les seqüències T1 sense contrast 3D i les dades de volum global i regional van ser calculats de forma automatitzada a través del software Neuroquant® 3D en cm<sup>3</sup>.

Es calculà:

- Volum cerebral total.
- Volum corresponent al parènquima cerebral (BPF: brain parenchymal fraction).
- Volum de la escorça cerebral.
- Volum dels tàlems.



- Volum dels hipocamps.
- Volum dels putàmens.
- Volum dels caudats.
- Volum de les amígdales.
- Volum dels pàl·lids.
- Volum de la escorça cerebel·losa.
- Volum dels ventricles laterals

El software calcula de forma automàtica el Volum Cerebral Total, així com la BPF, i dona els valors per a cada nucli dret i esquerre.

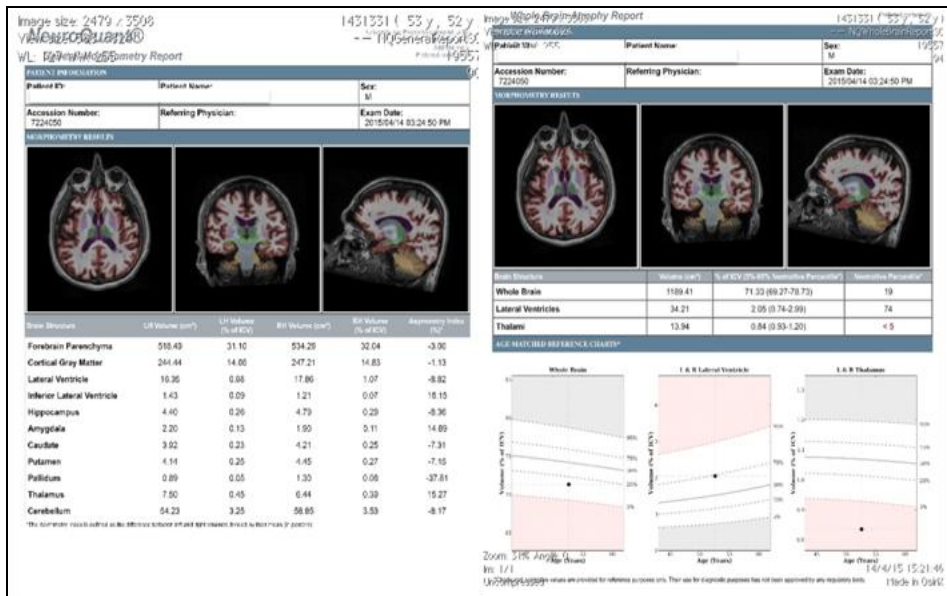


Figura 20.

Imatges on es mostra el procés de segmentació automàtica resultat de l'anàlisi Neuroquant® (www.neuroquant.org), i l'informe resultant.

#### 4.1.3.8. Potencials evocats

Van ser realitzats amb l'aparell MedelecTM Synergy (Oxford, UK), en una habitació fosca amb tota la refracció corregida en els casos necessaris. Els elèctrodes van ser fixats amb col·lodió i col·locats a la

regió mitjana-occipital i mitjana-frontal, amb CZ com a terra. L'estimulació era monocular després de l'oclusió de l'altre ull, i l'estímul visual seguia un patró en tauler d'escacs Els patrons es van invertir en contrast amb una freqüència d'1,9Hz. La resposta transitòria dels PEV es caracteritza per una sèrie d'ones amb tres inflexions successives de polaritat negativa, positiva, negativa.

En els subjectes normals aquests inflexions tenen latències de 75,100 i 145mseg (N75, P100, N145), respectivament. La latència es va registrar en l'ona P100. Almenys 2 registres de 100 esdeveniments cadascun van ser obtinguts, calculant-se la mitjana. Els valors normals per al nostre laboratori van ser de  $100,0 \pm 8,0\text{ms}$  (mitjana $\pm$ DE), i per tant el límit del normal és  $<108\text{ ms}$ .

#### **4.1.4. Base de dades**

Amb totes les dades replegades, es va construir una base de dades degudament anonimitzada, tot identificant els pacients per la seva història clínica, en Excel versió 2013 que posteriorment es va traslladar a SPSS versió 15.0® (SPSS Inc., Chicago, EE.UU) i al paquet estadístic GraphPad Prism v 6.0® per tal de fer els anàlisi estadístics i les taules comparatives.

La base de dades sempre va romandre en l'entorn de la UEM, als ordenadors protegits pel Servei d'Informàtica.

#### **4.1.5. Anàlisi estadística**

Totes les dades van ser analitzades utilitzant el programa SPSS versió 15.0 (SPSS Inc., Chicago, EE.UU) i corroborades a l'hora de fer el gràfics amb el paquet estadístic GraphPad Prism v 6.0®.

Inicialment es va fer una anàlisi de Kolmogorv-Smirnov de les variables contínues per a explorar la seva distribució normal, i decidir l'ús de test paramètrics o no paramètrics.

Donada la distribució paramètrica de les dades, la distribució de la significació per a variables contínues referides a variables dicotòmiques es va fer amb el t-test students, i amb els test ANOVA amb la correcció de Bonferroni, quan s'analitzaren 3 (ó mes variables).

Es va fer servir el test de chi-quadrat per a comparacions entre variables dicotòmiques mitjançant taules dos per dos.

Els anàlisi de correlació entre variables contínues es va fer amb la correcció d'Spearman. Els valors del coeficient de correlació van de -1 (correlació inversa o negativa) a +1 (correlació directa o positiva). El signe del coeficient indica l'adreça de la relació i el valor absolut indica la força de la relació entre variables. Els valors majors indiquen que la relació és més estreta. Els valors de  $p < 0.05$  van ser considerats com indicatius de diferències estadísticament significatives.

Després de una primera anàlisi amb el programa SPSS, i per tal de corroborar i fer visuals els resultats es van tornar a analitzar amb el programa Graphpad Prism versió 6.0.



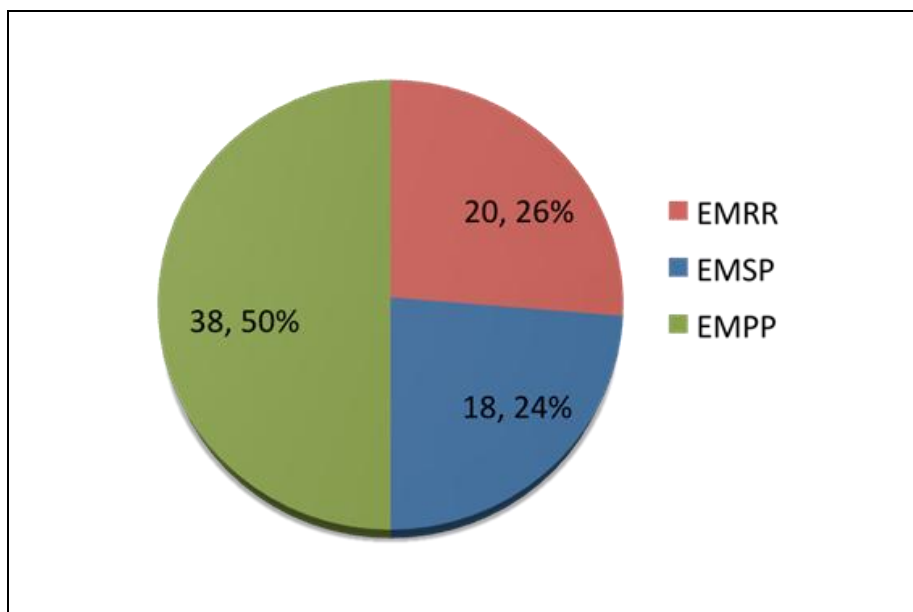
## 5. Resultats



## 5. Resultats

### 5.1. Descripció de la mostra

Del total dels 1007 pacients seguits a la nostra base de dades amb EM, hem seleccionat, d'acord amb els criteris establerts, 76 pacients: 20 pacients amb EMRR; 18 amb EMSP, i 38 amb EMPP.



**Figura 21.**

*Distribució de les formes clíniques estudiades.*

Es disposa dels resultats clíniques del 76 pacients; en 69 pacients els estudis de RM van permetre avaluar el VLT2, mentre que els estudis d'atròfia es van poder realitzar en 59 pacients. A la taula 5 es mostren les dades crues de tota la sèrie.

**Taula 5.***Característiques demogràfiques, clíniques i volumètriques de tota la sèrie sota estudi.*

	<b>Mitja</b>	<b>D.E.</b>	<b>Màxim</b>	<b>Mínim</b>
Edat d'inici	36.9	12.9	64	15
Edat actual	51.7	14.1	81.1	23.1
Sexe (n, %Φ)	46 (60.5)			
BOCG (n, %+)	47 (68.1)			
EDSS basal (a la primera visita)	3.5	1.6	6.5	0.0
EDSS actual (al darrer seguiment)	4.7	2.2	8.5	0.0
T.E. des del primer símptoma (anys)	14.9	8.4	40.6	1.5
VLT2 (mL)	15.8	19.2	85.9	0.4
BPF	71.6	3.9	83.8	61.8
VCT (cm3)	1068.2	119.3	1354.3	850.2
Volum de la escorça cerebral (cm3)	450.0	61.2	619.5	334.8
Volum dels tàlems (cm3)	13.2	2.9	20.9	5.5
Volum dels hipocamps (cm3)	6.9	0.8	8.6	4.6
Volum de les amígdales (cm3)	3.2	0.4	4.3	2.1
Volum dels nuclis caudats (cm3)	6.2	0.8	8.6	4.6
Volum dels nuclis putàmens (cm3)	7.6	1.4	10.8	3.1
Volum del nuclis pàl·lids (cm3)	1.5	0.3	2.6	0.7
Volum de la escorça cerebel·losa (cm3)	121.6	22.5	180.6	21.5



## **5.2. Resultats relatius a l'objectiu principal.**

Descripció de les característiques clíniques, de neuroimatge i neuropsicològiques en la esclerosi múltiple primària progressiva. Així como establir la existència d'una relació entre la afectació neuropsicològica en la EMPP amb la atròfia cerebral global i per àrees eloqüents de relleu clínic i en la esfera cognitiva.

### **5.2.1. Característiques sociodemogràfiques i clíniques dels pacients EMPP**

L'edat mitja dels 38 pacients amb EMPP va ser de 56,39 anys (DE 13.0; rang 26-81). La distribució per sexes va mostrar un predomini moderat de dones (42 % vs 58 %). En l'avaluació de l'Inventari d'Edimburg de la dominància manual es va observar un clar predomini amb la mà dreta (95 % front a 5 %).

Respecte als anys d'escolaritat el grup més nombrós va ser el d'escolarització mitja amb un 71% (entre 6 i 12 anys), seguit pel d'escolarització màxima amb el 21% (13-20 anys d'escolarització), amb un baix 8% que havien tingut menys de 6 anys d'escolarització..

### **5.2.2. Característiques del pacients amb EMPP estratificats d'acord amb la activitat inflamatòria.**

Els pacients van ser classificats en formes inflamatòries i no inflamatòries d'acord amb els criteris previs (activitat en brots i/o en RM –una lesió captant de gadolini o un augment en el nombre o tamany de les lesions en T2). L'edat d'inici va ser de 43,6 anys, sent menor en les formes inflamatòries ( 40,3 front a 45,8 ).

L'EDSS basal va ser similar en les dues formes indicant una discapacitat moderada inicial, quan va ser valorats per primera vegada a

l'UEM. L'EDSS a la darrera visita va ser també, molt semblant: 5,8 en les formes no actives i 6,4 en les formes actives.

Es va realitzar una anàlisi de t-test de Student comparant les mitges del temps d'evolució des del primer símptoma entre els dos grups, obtenint una diferència estadísticament significativa ( $p < 0,05$ ) amb menor temps d'evolució en les forma inflamatòries ( 12,3 anys vs 17,1 )

L'afectació medul·lar en forma de paraparèsia o monoparèsia va ser l'afectació clínica inicial més freqüenten els dos grups (68,4 % del total dels pacients).

L'índex de progressió anual (IPA) va ser major en les formes inflamatòries però no es va trobar significació estadística ( $p > 0.05$ ).

**Taula 6.**

*Característiques clíniques i demogràfiques de la sèrie de pacients amb EMPP, estratificats d'acord a presentar una forma inflamatòria (EMPPi) o no inflamatòria (EMPPni).*

	<b>EMPP (n=38)</b>	<b>EMPPni (n=23)</b>	<b>EMPPi (n=15)</b>	<b>p</b>
Edat d'inici	43.6 (12.0)	45.8 (9.2)	40.3 (12.0)	ns
Sexe (n, %Φ)	22 (57.9)	14 (63.6)	8 (36.4)	ns1
EDSS basal (a la primera visita)	3.8 (1.3)	3.8 (1.2)	3.9 (1.5)	ns
EDSS actual (al darrer seguiment)	6.0 (1.4)	5.8 (1.3)	6.4 (1.5)	ns
T.E. des del primer símptoma (anys)	15.2 (7.2)	17.1 (8.5)	12.3 (3.2)	.04
T.E. d'evolució des de la primera visita (anys)	10.7 (5.7)	12.0 (6.5)	8.7 (3.7)	ns
Diferència d'EDSS	2.1 (1.7)	2.0 (1.5)	2.4 (1.9)	ns
IPA	0.23 (0.2)	0.18 (0.1)	0.30 (0.2)	.06

Tractaments al llarg de la evolució	6 (15.8)	3 (13.0)	3 (20.0)	051
Cap	29 (76.3)	20 (87.0)	9 (60.0)	
Cicles mensuals d'esteroides	3 (7.3)	0	3 (20.0)	
Immunosupressors				
Tractaments a la visita basal				ns1
Cap tractament	17 (44.7)	9 (39.1)	8 (53.3)	
Cicles mensuals d'esteroides	9 (23.7)	6 (26.1)	3 (20.0)	
FGM	12 (31.6)	8 (34.8)	4 (26.7)	

**TE:**Temps d'evolució, **IPA:**Índex de progressió Anual, **FGM:**Fingolimod.n.a (no aplica). Totes les comparacions es van fer amb el t-test d'estudents, excepte 1, en que es va utilitzar el chi-quadrat.

L'estudi de la detecció de les BOC va mostrar que 26 dels pacients (68,9 %) tenien BOC Ig G positives, amb un predomini en les formes inflamàtores (80 % front a 60,9 %) Les BOC Ig M van ser positives en 5 pacients (16,1 %), detectades exclusivament en les formes inflamàtores (33,3 %).

Un 83,6 % dels pacients havien estat tractats amb cicles mensuals de corticoides o bé amb immunosupressors, amb una distribució similar en els dos grups ( 87 % en les formes no inflamàtores front a 80 % en les inflamàtores ).Quan van ser valorats en la visita de l'estudi, un 55,3 % estaven rebent tractament, sent el més freqüent l'assaig clínic amb Fingolimod ( 31,6 % dels pacients).

**Taula 7.**

*Característiques paraclíniques (potencials evocats i BOC) de la sèrie de pacients amb EMPP, estratificats d'acord a presentar una forma inflamatòria (EMPPi) o no inflamatòria (EMPPni).*

	<b>EMPP (n=38)</b>	<b>EMPPni (n=23)</b>	<b>EMPPi (n=15)</b>	<b>p</b>
Potencial evocats (n, % alterats)				
Potencials Evocats visuals	21 (61,8)	15 (71,4)	6 (46,2)	ns
Potencials Evocats somatosensorials	17 (54,8)	10 (52,6)	7 (58,3)	ns
Estudi de LCR (n, % alterats)				
Índex d'IgG	22 (57,9)	14 (60,9)	8 (53,3)	ns
BOCG	26 (68,9)	14 (60,9)	12 (80,0)	ns
BOCM (n=31)	5 (16,1)	0	5 (33,3)	n.a.

### **5.2.3. Característiques radiològiques dels pacients amb EMPP estratificats d'acord amb la activitat inflamatòria.**

Els pacients amb EMPP van ser estudiats amb 2 ressonàncies magnètiques, els resultats exposats han estat obtesos amb la RM realitzada per a l'estudi, i que com s'ha assenyalat al mètode incloïa una seqüència T1 3D-DIR per a la mesura de a atròfia cerebral.

Hem considerat dos tipus de mesures, les convencionals i les mesures d'atròfia.

#### **5.2.3.1. Mesures convencionals de afectació en la RM.**

Entre les primeres hem analitzat el volum de lesió en T2, el número de lesions captants, el tipus d'afectació cerebral, i el percentatge de lesions al tronc i a la medul·la cervical.

En aquest sentit no hi hem trobat diferències entre les dues formes d'EMPP (inflamatòria i no inflamatòria), tret és clar, de la captació de gadolini que hi era en el criteri de estratificació. Únicament en les formes

inflamatòries vam trobar un major número de lesions periventriculars confluents.

**Taula 8.**

*Característiques de imatge de la EMPP als estudis convencionals.*

	EMPP (n=38)	EMPPni (n=23)	EMPPi (n=15)	p
Volum de lesió en T2 (cm3)	12,6 (15,8)	12,5 (16,5)	12,9 (15,3)	ns
Número de lesions captans de gadolini	3 (7,9)	0	3 (20,0)	
Tipus de patró d'afectació cerebral				
Periventricular confluent	18 (50,0)	8 (44,4)	10 (71,4)	.02
Periventricular	12 (33,3)	11 (50,0)	1 (7,1)	
Subcortical	6 (16,7)	3 (13,6)	3 (21,4)	
% d'estudis amb lesions al tronc de l'encèfal	17 (47.2)	10 (45.5)	7 (50,0)	ns
% d'estudis amb lesions a la medul·la cervical	23 (65,7)	14 (63,6)	9 (69,2)	ns

### 5.2.3.2. Mesures d'atròfia cerebral

No es van trobar diferències estadísticament significatives en les diferents regions analitzades entre les formes d'EMPP inflammatòries i no inflammatòries. En canvi si que hi van haver diferències en la lateralitat, de forma que tant el volum de la escorça cerebral com l'hipocamp, el nucli caudat i el nucli pàl·lid, van mostrar un major grau d'atròfia als nuclis esquerres que no als drets.

**Taula 9.**

*Característiques de imatge de la EMPP als estudis d'atròfia cerebral. (Tots els volums venen en cm<sup>3</sup>)*

	EMPP (n=21)	EMPPni (n=12)	EMPPi (n=9)
BPF	70.7 (3.7)	70,5 (4,1)	71,1 (3,1)
Volum Cerebral Total	1076 (119,4)	1077,8 (115,3)	1074,3 (131,8)
Volum del ventricles laterals	36,6 (21,7)	35,8 (22,6)	38,0 (22,1)
Volum de Substància Gris Cortical	439,0 (48,7)	433,5 (52,9)	446,5 (44,5)
Hemisferi esquerre	218,7 (24,3)	216,2 (26,3)	222,2 (22,7)
Hemisferi dret	220,2 (24,4)	217,2 (26,7)	224,3 (21,9)
P (esquerre vs. dret)	<.000	ns	.05
Volum dels hipocamps	6,8 (0,9)	6,9 (1,0)	6,8 (0,9)
Hipocamp esquerre	3,3 (0,3)	3,4 (0,5)	3,54 (0,3)
Hipocamps esquerre	3,5 (0,5)	3,6 (0,6)	3,5 (0,6)
P (esquerre vs. dret)	.001	ns	ns
Volum del tàlem	13,8 (2,3)	14,2 (2,3)	13,5 (2,6)
Volum de les amígdales	3,3 (0,8)	3,3 (0,5)	3,4 (0,6)
Amígdala esquerra	1,6 (0,2)	1,7 (0,2)	1,7 (0,3)
Amígdala dreta	1,6 (0,3)	1,6 (0,3)	1,7 (0,3)
P (esquerra vs. dreta)	ns	ns	ns
Volum dels Caudats	6,3 (1,4)	6,5 (1,8)	6,2 (0,9)
Caudat esquerre	3,0 (0,6)	3,0 (0,8)	3,1 (0,5)
Caudat dret	3,3 (0,8)	3,4 (1,1)	3,2 (0,4)
P (esquerre vs. dret)	.005	.007	ns
Volum del Putàmens	7,6 (1,6)	7,7 (1,3)	7,6 (1,3)
Putamen esquerre	3,8 (0,8)	3,9 (1,0)	3,8 (0,6)
Putamen dret	3,8 (0,8)	3,9 (1,0)	3,7 (0,7)
P (esquerre vs. dret)	ns	ns	ns
Volum dels nuclis pàl·lids	1,4 (0,3)	1,6 (0,3)	1,3 (0,1)
Pàl·lid esquerre	0,6 (0,1)	0,7 (0,1)	0,6 (0,1)
Pàl·lid dret	0,7 (0,2)	0,9 (0,2)	0,7 (0,2)
P (esquerre vs. dret)	<.000	ns	ns
Volum del cerebel	121,6 (22,5)	124,2 (17,9)	118,2 (15,9)
Hemisferi cerebel·lós esquerre	61,2 (11,1)	62,8 (8,8)	59,7 (7,2)
Hemisferi cerebel·lós dret	60,1 (8,9)	61,5 (9,2)	58,4 (8,9)
P (esquerre vs. dret)	.01	ns	ns

#### 5.2.4. Valoració neuropsicològica en els pacients amb EMPP.

La bateria neuropsicològica breu (BNB) es va passar sols als pacients amb EMPP, cal dir que no es va veure influenciada per el test de depressió de Beck, es va realitzar sempre a la mateixa hora (entre les 17:00 i les 20:00), i es va tenir en compte per a la seva valoració tant els anys d'escolaritat com la destrialitat.

##### 5.2.4.1. Distribució dels pacients per anys d'escolaritat

Els pacients es van distribuir en funció de l'edat en 5 grups: <20 ,20-30 ,31-40,41-50, 51-60 i >60 i en anys d'escolarització: 0-5,6-12,13-20. El grup d'edat més freqüent va ser el de 41-50 i el de majors de 60 anys amb entre 6-12 anys d'escolaritat.

**Taula 10.**

*Distribució dels pacients per grups d'edat/anys d'escolaritat.*

Anys d'escolarització	Grups d'Edat					
	<20	20-30	31-40	41-50	51-60	>60
0-5	-	-	-	-	1 (3%)	2 (6%)
6-12	-	1 (3%)	4 (11%)	8 (21%)	5 (13%)	8 (21%)
13-20	-	-	-	2 (6%)	2 (6%)	5 (13%)

##### 5.2.4.2. Bateria neuropsicològica breu (BNB)

La BNB va ser completada per tota la mostra de pacients amb EMPP que van participar en l'estudi. Un 3 % dels pacients no van poder completar el SDMT i un 29 % no pogueren fer el PASAT. No van poder realitzar el SDMT 3 % (1/38 pacients), mentre que un 8 % no van poder completar el SDMT i el PASAT (3/38 pacients ).

La mitja de temps que van trigar els pacients en completar el test va ser de 27,21 minuts amb una DE de 10,95. El temps mínim va ser de 12 minuts i el màxim de 54.

**Taula 11.**

*Resultats dels test neuropsicològics*

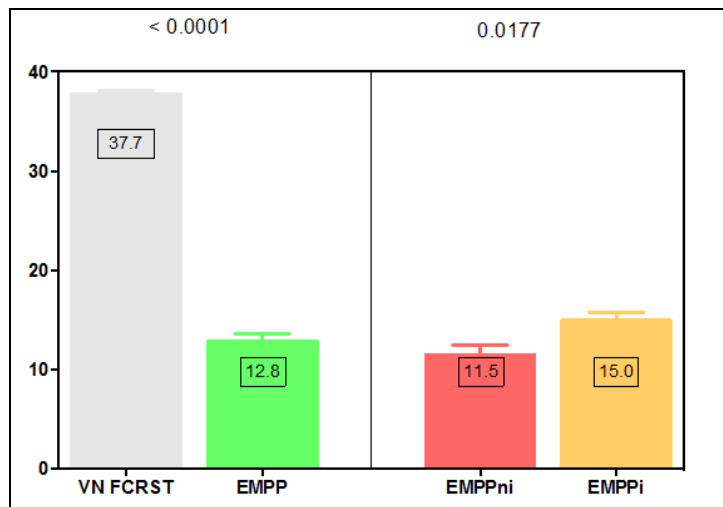
	<b>Valors normatius (mitja, DE)</b>	<b>EMPP (n=38)</b>	<b>P</b>	<b>EMPPni (n=23)</b>	<b>EMPPi (n=15)</b>	<b>p</b>
MIL	7,7 (1,7)	5,1 (1,6)	<.000	4,7 (1,8)	5,6 (1,2)	ns
MIF	11,3 (0,9)	2,9 (1,0)	<.000	2,6 (1,1)	3,3 (0,9)	ns
MDL	7,9 (1,9)	2,7 (1,8)	<.000	2,6 (2,1)	2,7 (1,1)	ns
MDF	11,3 (1)	2,1 (1,7)	<.000	1,4 (1,3)	3,2 (1,7)	.003
<b>FCSRST</b>	<b>37,7 (1,9)</b>	<b>12,8 (4,5)</b>	<b>&lt;.000</b>	<b>11,5 (4,7)</b>	<b>15 (3,0)</b>	<b>.010</b>
Paraules P	17,1 (5,3)	11,7 (5,2)	<.000	10,4 (5,1)	13,7 (4,9)	.055
Paraules SE	14,1 (4,7)	9,5 (4,9)	.001	8,6 (4,8)	10,8 (4,9)	ns
Animals	21,4 (5,9)	14,1 (5,2)	<.000	12,4 (4,5)	16,8 (5,1)	.014
<b>ECT</b>	<b>52,9 (13,3)</b>	<b>35,4 (13,9)</b>	<b>&lt;.000</b>	<b>31,5(13,4)</b>	<b>41,4 (12,9)</b>	<b>.032</b>
<b>SDMT</b>	<b>49,1 (13)</b>	<b>19,1 (16,5)</b>	<b>&lt;.000</b>	<b>15,4(15,7)</b>	<b>25,1 (16,6)</b>	<b>ns</b>
Temps PASAT	221 (67,3)	240 (59,3)	ns	239 (66)	240 (50)	ns
<b>PASAT</b>	<b>50.2 (7,3)</b>	<b>43,8 (12,6)</b>	<b>.007</b>	<b>40,8(13,8)</b>	<b>48 (9,7)</b>	<b>ns</b>
<b>Puntuació total BNB</b>	<b>173,6 (29,8)</b>	<b>116,9(48,3)</b>	<.000	102.3(8.8)	137,5(10.2)	.001

*MIL memòria immediata lliure, MID memòria immediata diferida, MDL memòria diferida lliure, MDF memòria diferida facilitada FCSRST: free and cued selective reminding test, ECT: evocació categorial total, P: paraules que comencen amb P, SE: paraules sense E, SDMT: symbol digit modalities tests, PASAT : Paced Auditory Serial Addition , Test BNB: bateria neuropsicològica breu*

La comparació dels resultats obtinguts pels pacients en cada prova i en la puntuació total de la bateria va ser inferiors als valors normals de la població tant en les formes inflammatòries com no inflammatòries. La millor

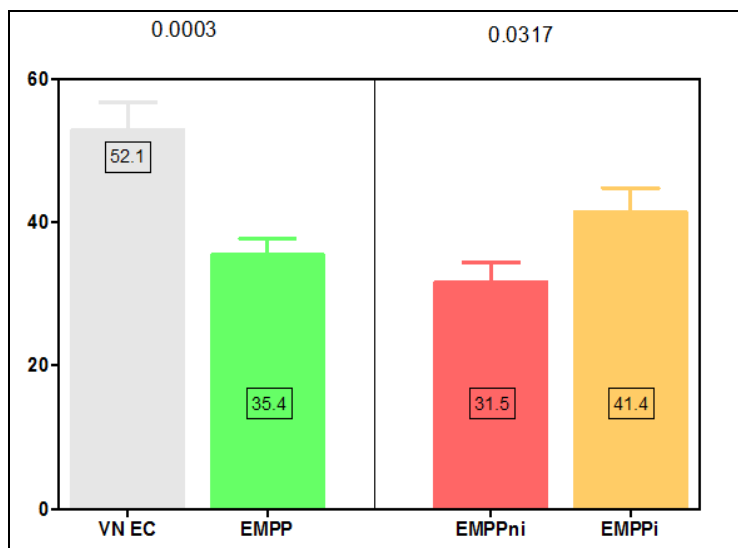


puntuació va ser obtinguda en el PASAT (puntuació de 48 i de 49,8 en les formes inflamatòries i no inflamatòries respectivament front a 50.2 del valor normalitzat poblacional).



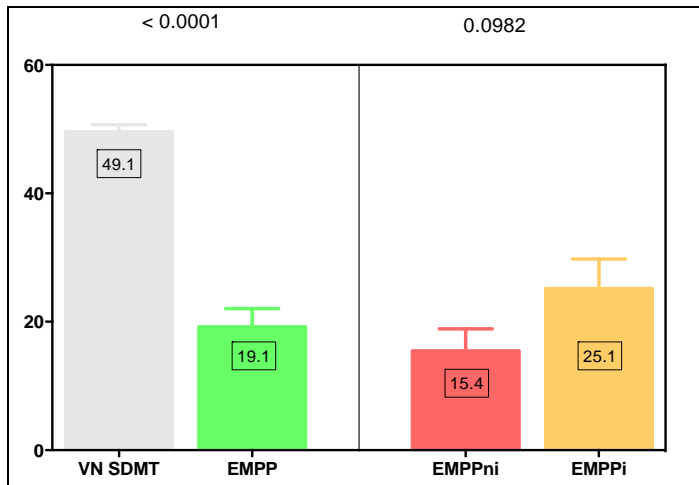
**Figura 22.**

*Anàlisi del FCRST en la població amb EMPP, estratificada d'acord a tenir una forma inflamatòria o degenerativa. Comparació amb els valors normatius (T-test de Students).*



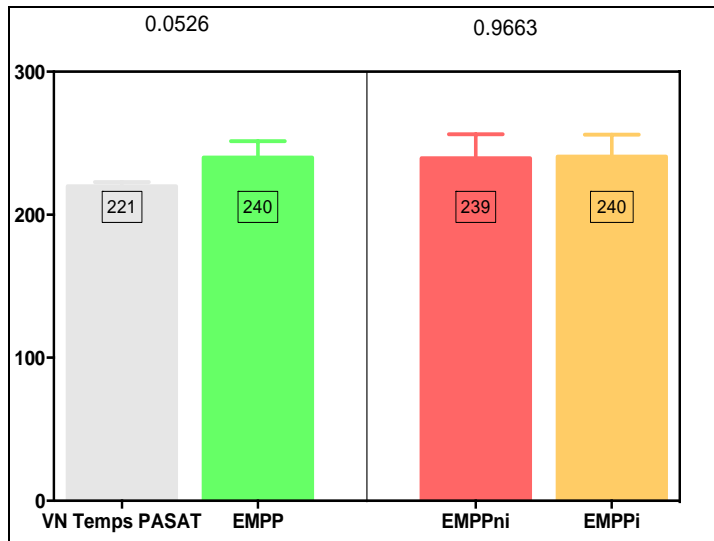
**Figura 23.**

Anàlisi de l'ECT en la població amb EMPP, estratificada d'acord a tenir una forma inflamatòria o degenerativa. Comparació amb els valors normatius (T-test de Students).



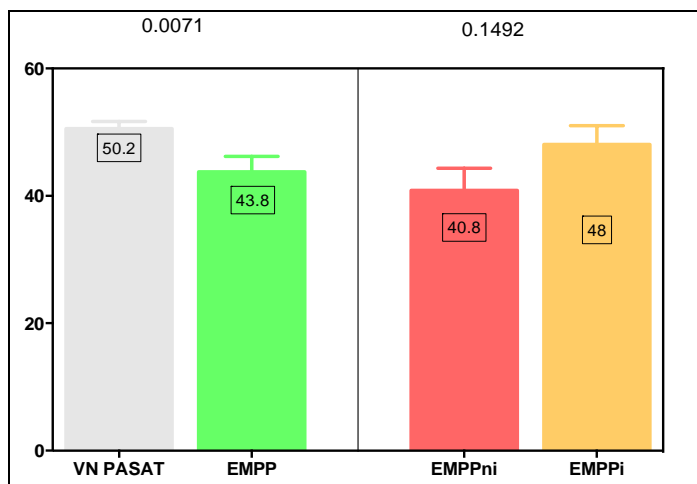
**Figura 24.**

Anàlisi del Symbol Digit Modality Test (SDMT) en la població amb EMPP, estratificada d'acord a tenir una forma inflamatòria o degenerativa. Comparació amb els valors normatius (t-test de Students).



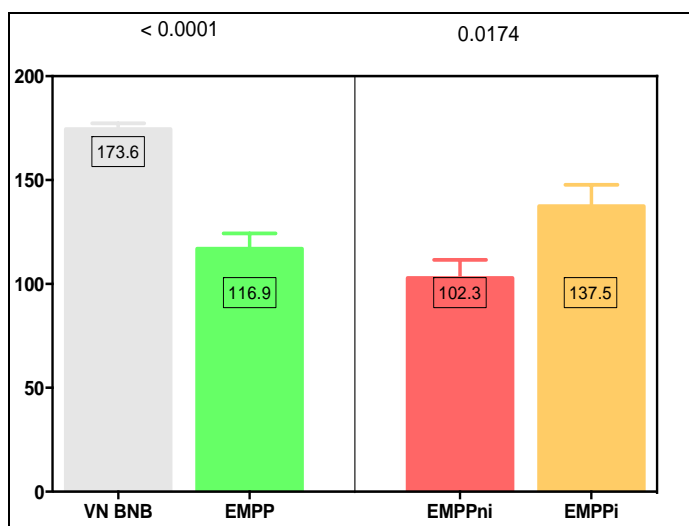
**Figura 25.**

Anàlisi del temps total en fer el PASAT en la població amb EMPP, estratificada d'acord a tenir una forma inflamatòria o degenerativa. Comparació amb els valors normatius (t-test de Students).



**Figura 26.**

Anàlisi dels encerts en el PASAT en la població amb EMPP, estratificada d'acord a tenir una forma inflamatòria o degenerativa. Comparació amb els valors normatius (T-test de Students).



**Figura 27.**

Anàlisi de la BNB en la població amb EMPP, estratificada d'acord a tenir una forma inflamatòria o degenerativa. Comparació amb els valors normatius (T-test de Students).

Tot i que els pacients amb formes inflamatòries també van obtenir puntuacions inferiors als valors normals, existeixen diferències

estadísticament significatives entre els pacients, de forma que aquells que no presentaven inflamació puntuaren pitjor tant en el FCRST, com en les mesures de evocació, obtenint una puntuació total en el BNB inferior que els pacients amb una EMPP inflamatòria (102 vs. 137,  $p=0.001$ ). Figures 22 a 27.

### **5.3. Anàlisi de la correlació existent entre les característiques clíniques, la afectació neuropsicològica, l'atròfia cerebral i el volum lesional en T2.**

- Aquests estudis exploren els dos primers objectius secundaris:
- Establir la correlació entre la atròfia cerebral global i regional en pacients afectes d'EMPP, amb els paràmetres demogràfics, clínics i evolutius.
- Establir la correlació entre el grau d'atròfia cerebral global i regional amb la afectació desmielinitzant de la substància blanca mesurada com a Volum de lesió en les imatges potenciades en T2, en pacients amb EMPP.

#### **5.3.1. Correlació clínic-radiològica.**

Als estudis de correlació (Coeficients de correlació de Spearman –CCS), no es va obtenir cap significació entre els valors de lesió de substància blanca o d'atròfia cerebral, amb la EDSS basal, la EDSS actual o l'Índex de progressió anual. Una modesta correlació es va trobar amb la atròfia de la escorça cerebral i la localització de les lesions en T2 (CCS 0.544,  $p=0.01$ ).

**Taula 12.**
*Correlació clínica i radiològica dels pacients amb EMPP*

		EDSS BASAL	EDSS ACTUAL	TEV	IPA	Localització Topogràfica
Volum de Lesió en T2	CCS	0,128	0,214	0,074	-0,024	0,132
	p	0,469	0,224	0,679	0,891	0,456
	N	34	34	34	34	34
BPF	CCS	.050	-.185	.297	-.010	.067
	p	.824	.410	.179	.986	.766
	N	22	22	22	22	22
Volum Cerebral Total	CCS	0,128	-0,052	0,033	0,081	0,252
	p	0,581	0,823	0,887	0,728	0,27
	N	21	21	21	21	21
Volum dels Ventricles laterals	CCS	0,025	0,091	0,061	0,039	0,155
	p	0,916	0,703	0,799	0,87	0,514
	N	20	20	20	20	20
Volum del tàlem	CCS	0,073	-0,307	0,034	-0,156	0,071
	p	0,752	0,176	0,884	0,499	0,759
	N	21	21	21	21	21
Volum de la escorça cerebral	CCS	0,054	0,278	0,156	0,337	0,544
	p	0,817	0,222	0,5	0,135	0,011
	N	21	21	21	21	21
Volum dels Hipocamps	CCS	-0,298	-0,115	0,12	0,274	0,178
	p	0,19	0,619	0,606	0,229	0,439
	N	21	21	21	21	21
Volum de les amígdales	CCS	-0,183	0,027	-0,007	0,393	0,2
	p	0,426	0,908	0,978	0,078	0,384
	N	21	21	21	21	21
Volum dels Caudats	CCS	0,08	-0,178	0,083	-0,215	0,192
	p	0,73	0,439	0,722	0,35	0,405
	N	21	21	21	21	21

Volum del Putamens	CCS	-0,158	-0,026	0,275	0,212	0,293
	p	0,494	0,91	0,228	0,356	0,197
	N	21	21	21	21	21
Volum dels nuclis Pàl·lids	CCS	0,166	-0,066	-0,104	-0,084	0,178
	p	0,471	0,775	0,655	0,718	0,44
	N	21	21	21	21	21
Volum de la escorça Cerebel·lar	CCS	0,401	-0,318	-0,112	-0,286	-0,16
	p	0,072	0,161	0,629	0,209	0,487
	N	21	21	21	21	21

**CCS:** coeficient correlació de Sperman, **TEV:** temps d'evolució, **IPA:** index de progressió anual

### 5.3.2. Correlació clínic-neuropsicològica.

Es va detectar una correlació negativa estadísticament significativa entre el temps d'evolució de la malaltia mesurat en anys i la puntuació total en la prova del FCRST de manera que major temps d'evolució en els pacients EMPP la puntuació va ser més baixa (índex de correlació de -0,32). També van mostrar significació les correlacions amb el temps d'evolució en el subgrup d'evocació categorial paraules sense E (índex de correlació de -0,32) i el temps per a realitzar el PASAT (índex de correlació de -0,32)

**Taula 13.**

*Correlació clínic-neuropsicològica.*

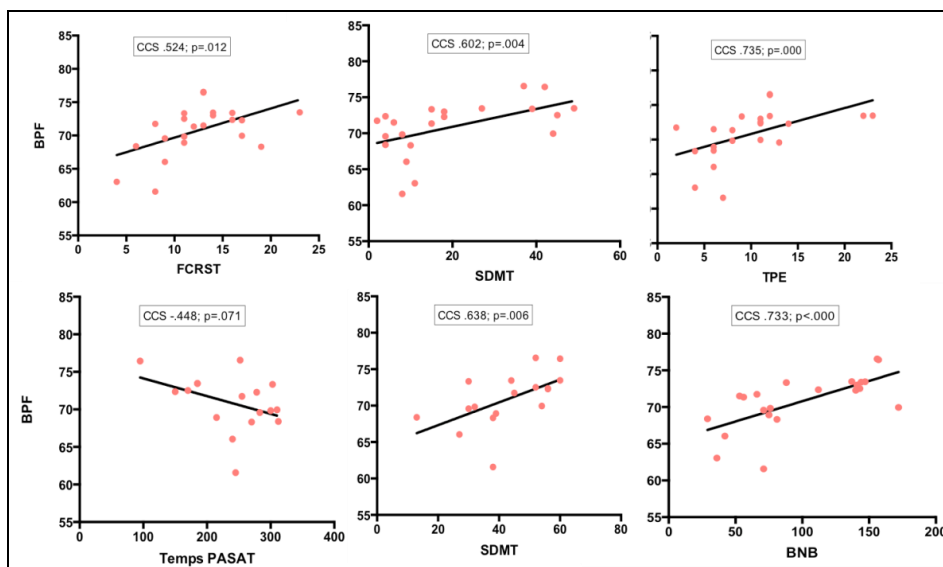
	MLI	MF	MDLI	MDI	FCSRT	SDMT	P	A	PE	ECT	TP	Pasat	BNB
EDSS	-,024	-,127	,005	-,151	-,093	,061	-,063	-,152	,113	-,040	,197	,003	-,009
BASAL	,888	,448	,975	,364	,577	,731	,707	,363	,499	,810	,324	,986	,956
EDSS	-,203	-,076	-,232	,050	-,175	-,054	-,262	<b>-,369</b>	-,135	-,284	,094	-,170	-,194
ACTUAL	,222	,651	,161	,764	,292	,761	,112	<b>,023</b>	,419	,084	,640	,397	,243
TEVa	-,271	-,199	-,162	-,250	<b>-,321</b>	-,148	-,202	-,251	<b>-,320</b>	-,283	<b>-,466</b>	,143	-,181
	,100	,231	,330	,131	<b>,049</b>	,403	,224	,128	<b>,050</b>	,085	<b>,014</b>	,476	,277
IPA	,167	,020	,103	<b>,326</b>	,232	,194	,137	-,036	,164	,096	,140	-,013	,083
	,317	,904	,539	<b>,045</b>	,160	,272	,411	,832	,325	,566	,486	,949	,619
Topografia	,079	-,122	,143	-,015	,035	-,145	,046	,033	-,038	,016	,042	,039	-,066
	,636	,464	,392	,928	,833	,412	,784	,846	,819	,925	,834	,848	,696

*MIL memòria immediata lliure, MID memòria immediata diferida, MDL memòria diferida lliure, MDF memòria diferida facilitada FCSRT: free and cued selective reminding test, ECT: evocació categorial total, P: paraules que comencen amb P, SE: paraules sense E, SDMT: symbol digit modalities tests, PASAT : Paced Auditory Serial Addition , Test BNB: bateria neuropsicològica breu*

### 5.3.3. Correlació entre els paràmetres de neuroimatge i els test neuropsicològics en els pacients amb EMPP.

La mesura del volum lesional en T2 va assolir una correlació negativa significativa amb el subgrup de paraules sense P d'evocació categorial (índex de correlació de Sperman de -0,393). El volum de parènquima cerebral (BPF) va mostrar una correlació positiva amb tots els tests de la bateria. Es va observar una relació més robusta amb el test d'evocació categorial i amb la puntuació total de la BNB: índex de correlació de Sperman de 0,728 per a les paraules amb P, de 0,633 per al llistat d'animals i de 0,704 per a les paraules sense E per a la puntuació total de la BNB va ser de 0,733.





**Figura 28.**

*Correlació entre el BPF i els 5 components de la BNB.*

S'assoleix una correlació significativa també amb el volum del tàlems i dels hipocamps. En els tàlems l'índex de correlació va ser de 0,52 per a SDMT, de 0,664 per a l'ECT i de 0,61 per a la puntuació total de la BNB.

El cerebel també va mostrar correlació amb el SDMT (índex de correlació de 0,62) amb l'ECT (índex de correlació de 0,53) i amb la puntuació total de la BNB (índex de correlació de 0,55)

**Taula 14.**

*Correlació entre les variables de RM (VLT2 i atròfia) i els test neuropsicològics.*

	MLI	MF	MDLI	MDI	FCSRT	SDMT	PaP	PdA	PsE	TPE	TP	Pasat	BNB
Volum Lesional	-,153	,131	,021	-,270	-,126	-,070	-,201	-,127	-,393	-,262	,001	-,071	-,233
	,387	,460	,907	,123	,479	,710	,255	,476	,022	,134	,997	,736	,185
	34	34	34	34	34	31	34	34	34	34	25	25	34
	<b>,594</b>	,147	,377	,381	<b>,524</b>	<b>,601</b>	<b>,728</b>	<b>,633</b>	<b>,704</b>	<b>,735</b>	<b>-,448</b>	<b>,638**</b>	<b>,733**</b>
BPF	<b>,004</b>	,514	,084	,081	<b>,012</b>	<b>,004</b>	<b>,000</b>	<b>,002</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,071</b>	<b>,006</b>	<b>,000</b>
	22	22	22	22	22	21	22	22	22	22	17	17	22
Volum Cerebral Total	,354	-,175	,138	,228	,165	,380	,395	,385	<b>,590</b>	<b>,479</b>	,078	,088	<b>,457</b>
	,116	,449	,550	,319	,476	,099	,077	,084	<b>,005</b>	<b>,028</b>	,774	,744	<b>,037</b>
Volum dels Ventricles laterals	-,327	-,065	-,167	-,256	-,441	-,119	-,291	-,070	-,293	-,260	-,082	-,215	-,162
	,160	,787	,482	,276	,052	,628	,213	,769	,210	,269	,771	,441	,494
Volum del tàlem	<b>,492</b>	,104	,070	,415	,420	<b>,523</b>	<b>,565</b>	<b>,596</b>	<b>,662</b>	<b>,664</b>	-,097	<b>,552</b>	<b>,610</b>
	<b>,024</b>	,652	,763	,062	,058	<b>,018</b>	<b>,008</b>	<b>,004</b>	<b>,001</b>	<b>,001</b>	,720	<b>,027</b>	<b>,003</b>
Volum de la escorça cerebral	,188	-,183	,028	,180	,015	,186	,212	,273	,308	,272	-,038	-,049	,217
	,414	,428	,906	,434	,948	,432	,356	,230	,175	,232	,888	,858	,345
	<b>,463</b>	,223	,127	,425	<b>,531</b>	<b>,464</b>	<b>,587</b>	<b>,472</b>	<b>,565</b>	<b>,619</b>	-,336	,494	<b>,509</b>
Volum dels Hipocamps	<b>,034</b>	,331	,583	,055	<b>,013</b>	<b>,039</b>	<b>,005</b>	<b>,031</b>	<b>,008</b>	<b>,003</b>	,204	,052	<b>,018</b>
	MLI	MF	MDLI	MDI	FCSRT	SDMT	PaP	PdA	PsE	TPE	TP	Pasat	BNB
Volum Lesional	-,153	<b>,131</b>	,021	-,270	-,126	-,070	-,201	-,127	-,393	-,262	<b>,001</b>	-,071	-,233
	,387	<b>,460</b>	,907	,123	,479	<b>,710</b>	<b>,255</b>	<b>,476</b>	<b>,022</b>	<b>,134</b>	<b>,997</b>	,736	,185
	34	<b>34</b>	34	34	34	<b>31</b>	<b>34</b>	<b>34</b>	<b>34</b>	<b>34</b>	<b>25</b>	25	34
	,594	<b>,147</b>	,377	,381	,524	<b>,601</b>	<b>,728</b>	<b>,633</b>	<b>,704</b>	<b>,735</b>	<b>-,448</b>	,638**	,733**
BPF	<b>,004</b>	<b>,514</b>	,084	,081	,012	<b>,004</b>	<b>,000</b>	<b>,002</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,071</b>	,006	,000
	22	<b>22</b>	22	22	22	<b>21</b>	<b>22</b>	<b>22</b>	<b>22</b>	<b>22</b>	<b>17</b>	17	22
Volum Cerebral Total	,354	-,175	,138	,228	,165	<b>,380</b>	<b>,395</b>	<b>,385</b>	<b>,590</b>	<b>,479</b>	<b>,078</b>	,088	<b>,457</b>
	,116	<b>,449</b>	,550	,319	,476	<b>,099</b>	<b>,077</b>	<b>,084</b>	<b>,005</b>	<b>,028</b>	,774	,744	<b>,037</b>
Volum dels Ventricles laterals	-,327	-,065	-,167	-,256	-,441	-,119	-,291	-,070	-,293	-,260	-,082	-,215	-,162
	,160	<b>,787</b>	,482	,276	,052	<b>,628</b>	<b>,213</b>	<b>,769</b>	<b>,210</b>	<b>,269</b>	<b>,771</b>	,441	,494
Volum del tàlem	<b>,492</b>	<b>,104</b>	,070	,415	,420	<b>,523</b>	<b>,565</b>	<b>,596</b>	<b>,662</b>	<b>,664</b>	-,097	<b>,552</b>	<b>,610</b>
	<b>,024</b>	<b>,652</b>	,763	,062	,058	<b>,018</b>	<b>,008</b>	<b>,004</b>	<b>,001</b>	<b>,001</b>	,720	<b>,027</b>	<b>,003</b>

**MIL** memòria immediata lliure, **MID** memòria immediata diferida, **MDL** memòria diferida lliure, **MDF** memòria diferida facilitada **FCSRT**: free and cued selective reminding test, **ECT**: evocació categorial total, **P**: paraules que comencen amb P, **SE**: paraules sense E, **SDMT**: symbol digit modalities tests, **PASAT** : Paced Auditory Serial Addition ,**Test BNB**: bateria neuropsicològica breu

#### **5.4. Estudi comparatiu de les característiques clíniques i radiològiques en funció de les formes clíniques de Lublin.**

Els resultats ací obtinguts responen als objectius secundaris fixats següents:

- Analitzar el grau de correlació entre paràmetres clínics i d'història natural en una sèrie de pacients amb el diagnòstic d'EM, estratificats d'acord amb les formes clíniques de Lublin, amb les mesures d'atròfia cerebral i volum de lesió en T2.
- Establir les diferències i semblances entre les diferents formes d'EM, i el grau d'atròfia cerebral i la afectació desmielinitzant de la substància blanca.

##### **5.4.1. Característiques clíniques en funció de les formes clíniques.**

L' edat d'inici va ser similar en els casos d'EMRR i EMSP (28 anys), front als 43.9 anys per a la forma EMSP ( $P < 0.000$ ). Tot i haver una tendència a igualar la proporció dels sexe, sent més pròxima a 1:1 en les formes EMPP, les diferències no van ser significatives. Tampoc l' EDSS basal va ser significativa, tret entre la EMRR i la EMSP; mentre que la EDSS al moment actual sí ho va ser, inclòs entre la EMSP i la EMPP. El temps d'evolució va ser menor en les formes d'EMRR. L'índex de progressió va ser clarament superior en les formes EMPP (0.23 vs. - 0.1 i 0.09 en la EMRR i la EMSP respectivament).

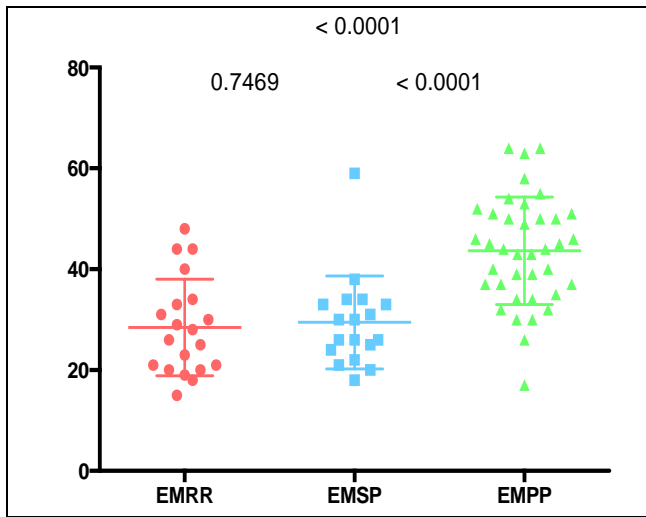


Figura 29.

Anàlisi de la Edat d'inici en funció de les formes clíniques. (T-test de Students).

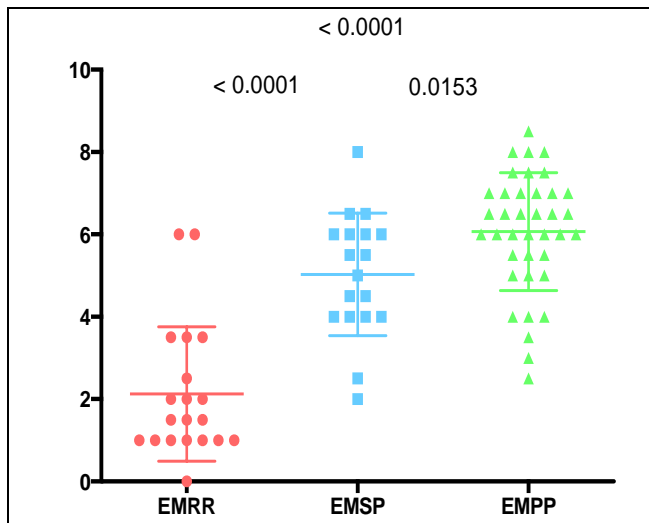
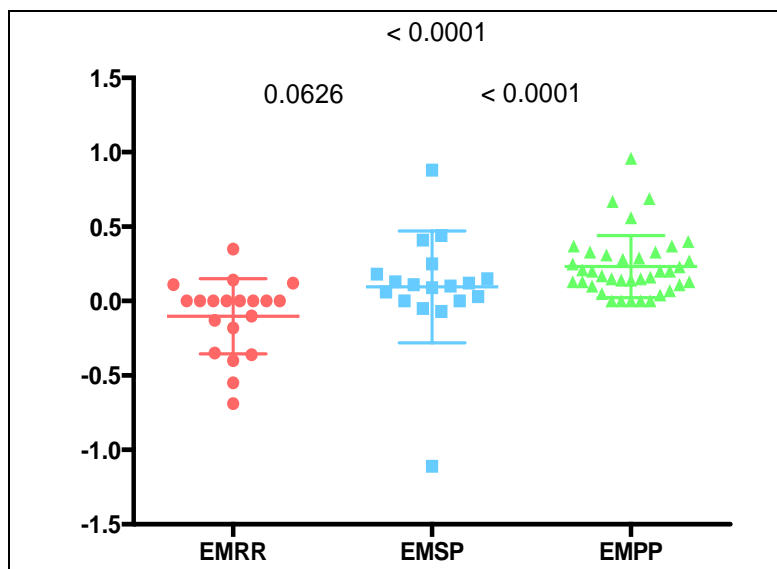


Figura 30.

Anàlisi de la EDSS actual en funció de les formes clíniques. (T-test de Students).



**Figura 31.**

Anàlisi de l'IPA (Índex de Progressió Anual) en funció de les formes clíniques. (T-test de Students).

Les BOC Ig G es van determinar en 60 pacients: 10 amb EMRR, 12 amb EMSP i 38 en EMPP. Les BOC Ig M es van determinar en 56 pacients: 15 amb EMRR, 10 amb EMSP i 31 en EMPP.

En la taula 15 apareixen tots els valors i es ressenya en cursiva i negreta els valors que aconseguixen significació ( $p < 0,05$ ).

**Taula 15.**

*Característiques clíniques del grup control (EMRR i EMSP) vs. EMPP*

	<b>EMRR (n=20)</b>	<b>EMSP (n=18)</b>	<b>Grup Control (n=38) (EMRR+EMSP)</b>	<b>EMPP (n=38)</b>
<b>Edat d'inici</b>	<b>28,4 (9,5)</b>	<b>29,4 (9,2)</b>	<b>28,9 (9,2)</b>	<b>43,6 (10,6)</b>
<i>P (emrr vs emsp; GC vs.empp)</i>	ns		<.000	
<i>P (emrr vs. Empp)</i>	<.000			
<i>P (emsp vs. Empp)</i>	<.000			
<b>Sexe (n, %Φ)</b>	<b>12(60,6)</b>	<b>12(66,6)</b>	<b>24 (63,1)</b>	<b>22 (57,9)</b>
<i>p(emrr vs emsp; GC vs. empp)</i>	ns		ns	
<i>P (emrr vs. Empp)</i>	ns			

<i>P</i> (emsp vs. Empp)	ns			
<b>EDSS basal</b>	<b>2,7(1,7)</b>	<b>3,6 (1,8)</b>	<b>3,1 (1,8)</b>	<b>3,8 (1,3)</b>
<i>P</i> (emrr vs emsp; GC vs. empp)	ns		.062	
<i>P</i> (emrr vs. Empp)	.015			
<i>P</i> (emsp vs. Empp)	ns			
<b>EDSS actual</b>	<b>2,1(1,6)</b>	<b>5,9 (1,4)</b>	<b>3,5 (2,1)</b>	<b>6,0 (1,4)</b>
<i>P</i> (emrr vs emsp; GC vs.empp)	<.000		<.000	
<i>P</i> (emrr vs. Empp)	<.000			
<i>P</i> (emsp vs. Empp)	.015			
<b>Temps d'evolució (anys)</b>	<b>9,7(8,8)</b>	<b>19,9(7,4)</b>	<b>14,5 (9,5)</b>	<b>15,2 (7,4)</b>
<i>p</i> (emrr vs emsp; GC vs.empp)	<.000		ns	
<i>P</i> (emrr vs. Empp)	.014			
<i>P</i> (emsp vs. Empp)	,035			
<b>Temps de seguiment* (anys)</b>	<b>5,3(3,5)</b>	<b>10,9 (6,7)</b>	<b>7,9 (5,9)</b>	<b>10,7 (5,7)</b>
<i>p</i> (emrr vs emsp; GC vs.empp)	.002		.041	
<i>P</i> (emrr vs. Empp)	<.000			
<i>P</i> (emsp vs. Empp)	ns			
<b>Ídex de Progressió anual</b>	<b>0,1(0,2)</b>	<b>0,09 (0,3)</b>	<b>-0,08 (0,3)</b>	<b>0,23 (0,2)</b>
<i>p</i> (emrr vs emsp; GC vs empp)	.06		<.000	
<i>P</i> (emrr vs. Empp)	<.000			
<i>P</i> (emsp vs. Empp)	ns			
<b>Estudi de LCR (n,% presents)</b>				
BOCG <sup>†</sup>	13 (68,4)	8 (66,7)	21 (57,7)	26 (68,4)
BOCM <sup>‡</sup>	8 (53,3)	2 (20,0)	10 (40)	5 (16,1)

\* Temps des de la primera visita a la UEM al moment actual

1- Les BOCG es van determinar en 60 pacients: 10 amb EMRR, 12 amb EMSP i 38 en EMPP

2- Les BOCM es van determinar en 56 pacients: 15 amb EMRR, 10 amb EMSP i 31 en EMPP. Les diferències en tant la presència de BOCM va ser significativa ( $p=0.02$ ).

### 5.4.2. Estudis d'atròfia cerebral i volum lesional en T2, en relació amb les formes clíniques.

Tot i que de forma general tots els paràmetres d'atròfia mostraren una major atròfia en les formes progressives. Els paràmetres que foren significativament majors en la EMRR respecte a la EMSP i la EMPP, varen ser el BPF, el volum de la escorça cerebral, de les amígdales, caudats, putàmens, pàl·lids i la escorça cerebel·losa.

Mentre que les diferències entre la EMSP i la EMPP sols van ser significatives pel que fa al volum dels tàlems.(Taula 16)

**Taula 16.**

*Estudi comparatiu del resultats d'atròfia cerebral entre els pacients amb EMPP i el grup control (EMRR més EMSP).*

	EMRR (n=20)	EMSP (n=18)	Grup Control (n=38) (EMRR+EMSP)	EMPP (n=38)
<b>BPF</b>	<b>73,6 (4,4)</b>	<b>70,3 (2,8)</b>	<b>70,7 (3,7)</b>	70,7 (3,7)
<i>P (emrr vs emsp; GC vs. empp)</i>	<b>.01</b>		<b>ns</b>	
<i>P (emrr vs. Empp)</i>			<b>.03</b>	
<i>P (emsp vs. Empp)</i>			<b>ns</b>	
<b>Volum Cerebral total</b>	<b>1113,9 (127,8)</b>	<b>1008,9 (85,6)</b>	<b>1063,8 (120,6)</b>	<b>1076 (119,4)</b>
<i>P (emrr vs emsp; GC vs. empp)</i>		<b>.005</b>		<b>ns</b>
<i>P (emrr vs. Empp)</i>			<b>ns</b>	
<i>P (emsp vs. Empp)</i>			<b>.04</b>	
<b>Ventricles Laterals</b>	<b>38,9 (28,8)</b>	<b>39,5 (22,3)</b>	<b>39,2 (25,6)</b>	<b>36,6 (21,7)</b>
<i>p(emrr vs emsp; GC vs. empp)</i>		<b>ns</b>		<b>ns</b>
<i>P (emrr vs. Empp)</i>			<b>ns</b>	
<i>P (emsp vs. Empp)</i>			<b>ns</b>	

<b>Volum del tàlem</b>	<b>14,2 (3,4)</b>	<b>11,4 (2,1)</b>	<b>12,9 (3,2)</b>	<b>13,8 (2,3)</b>
<i>P (emrr vs emsp; GC vs. empp)</i>		.004		ns
<i>P (emrr vs. Empp)</i>			ns	
<i>P (emsp vs. Empp)</i>			.002	
<b>Volum de la escorça cerebral</b>	<b>482 (71,1)</b>	<b>427 (49,0)</b>	<b>456,2 (66,9)</b>	<b>439 (48,7)</b>
<i>p (emrr vs emsp; GC vs. empp)</i>		.008		ns
<i>P (emrr vs. Empp)</i>			.03	
<i>P (emsp vs. Empp)</i>			ns	
<b>Volum dels Hipocamps</b>	<b>7,1 (0,8)</b>	<b>6,6 (0,8)</b>	<b>6,9 (0,8)</b>	<b>6,8 (0,9)</b>
<i>p (emrr vs emsp; GC vs. empp)</i>		ns		ns
<i>P (emrr vs. Empp)</i>			ns	
<i>P (emsp vs. Empp)</i>			ns	
<b>Volum de les amígdales</b>	<b>3,4 (0,5)</b>	<b>3,9 (0,3)</b>	<b>3,2 (0,4)</b>	<b>3,3 (0,5)</b>
<i>p (emrr vs emsp; GC vs. empp)</i>		.005		ns
<i>P (emrr vs. Empp)</i>			ns	
<i>P (emsp vs. Empp)</i>			.04	
<b>Volum dels Caudats</b>	<b>6,5 (1,0)</b>	<b>5,8 (0,9)</b>	<b>6,2 (1,0)</b>	<b>6,3 (1,4)</b>
<i>p (emrr vs emsp; GC vs. empp)</i>		.03		ns
<i>P (emrr vs. Empp)</i>			ns	
<i>P (emsp vs. Empp)</i>			ns	
<b>Volum dels Putamens</b>	<b>8,0 (1,4)</b>	<b>7,0 (1,1)</b>	<b>7,5 (1,3)</b>	<b>7,6 (1,6)</b>
<i>p (emrr vs emsp; GC vs. empp)</i>		.01		ns
<i>P (emrr vs. Empp)</i>			ns	
<i>P (emsp vs. Empp)</i>			ns	
<b>Volums del nuclis Pàl·lids</b>	<b>1,7 (0,4)</b>	<b>1,4 (0,3)</b>	<b>1,6 (0,4)</b>	<b>1,4 (0,3)</b>
<i>p (emrr vs emsp; GC vs. empp)</i>		.03		.06
<i>P (emrr vs. Empp)</i>			.01	
<i>P (emsp vs. Empp)</i>			ns	



<b>Volum de la escorça cerebel·lar</b>	<b>133,0 (20,3)</b>	<b>109,05 (24,8)</b>	<b>121,6 (25,3)</b>	<b>121,0 (16,9)</b>
p (emrr vs emsp; GC vs. empp)		.003		ns
P (emrr vs. Empp)			.05	
P (emsp vs. Empp)				ns

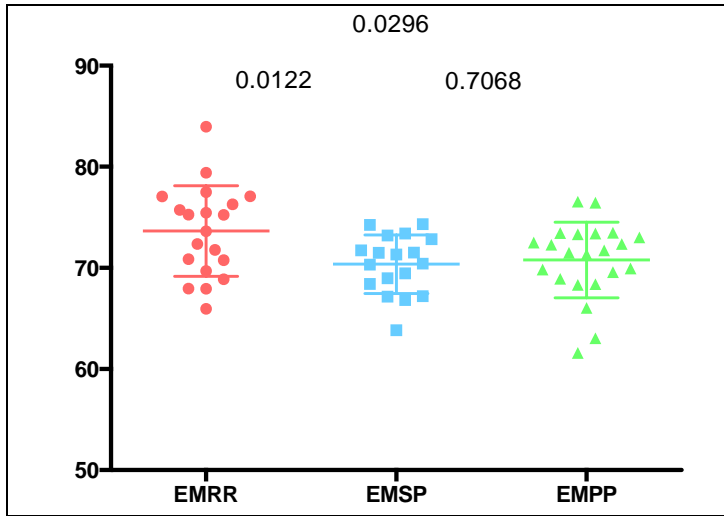


Figura 32.

Fracció del Parènquima Cerebral (BPF), en funció de les formes clíniques. (T-test de Students)

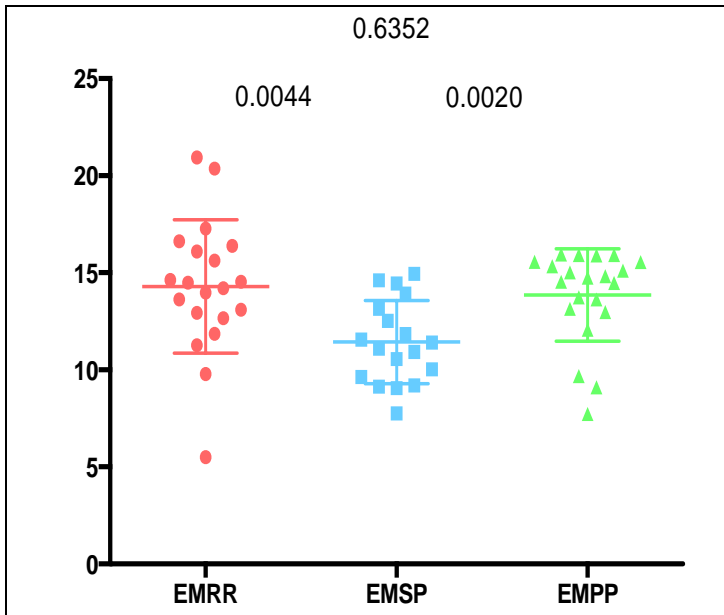


Figura 33.

Volum dels tàlems, en funció de les formes clíniques. (T-test de Students)

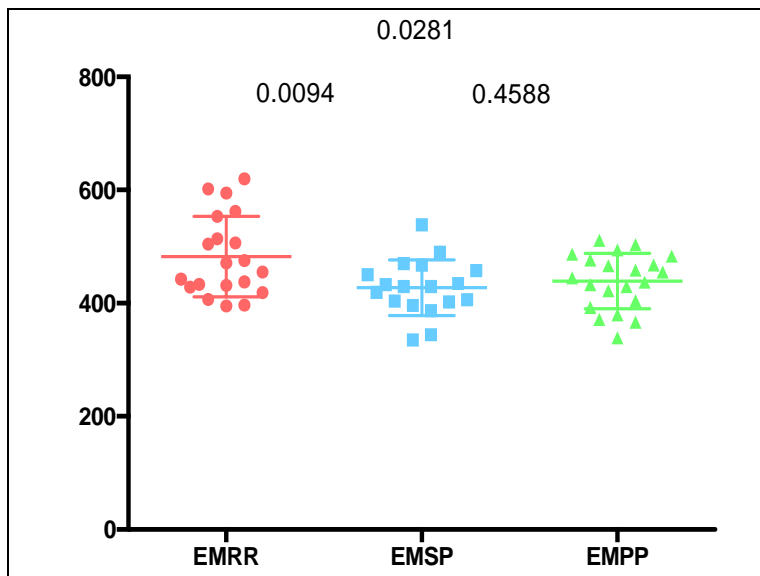


Figura 34.

Volum de la escorça cerebral, en funció de les formes clíniques. (T-test de Students)

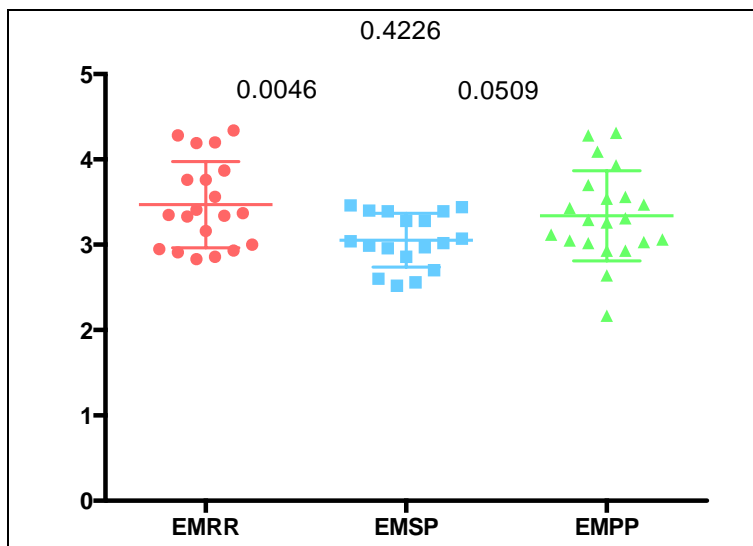


Figura 35.

Volum de les amígdales, en funció de les formes clíniques.(T-test de Students)

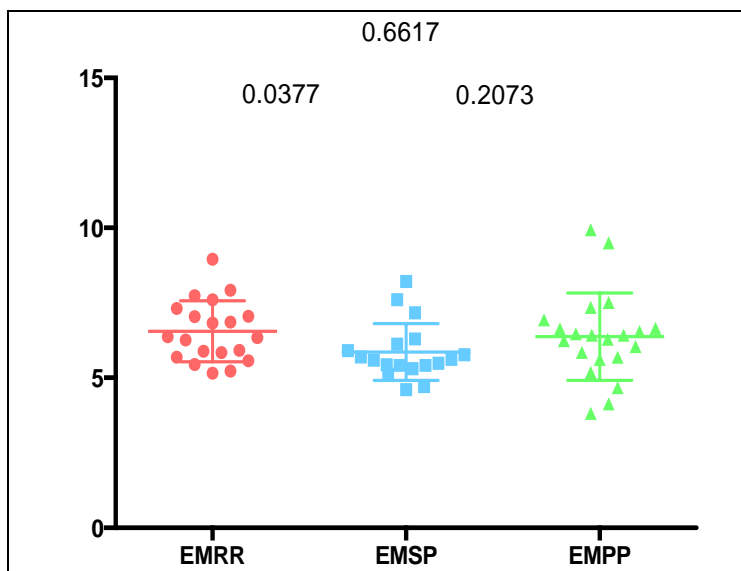


Figura 36.

Volum dels nuclis caudats, en funció de les formes clíniques. (t-test de Students)

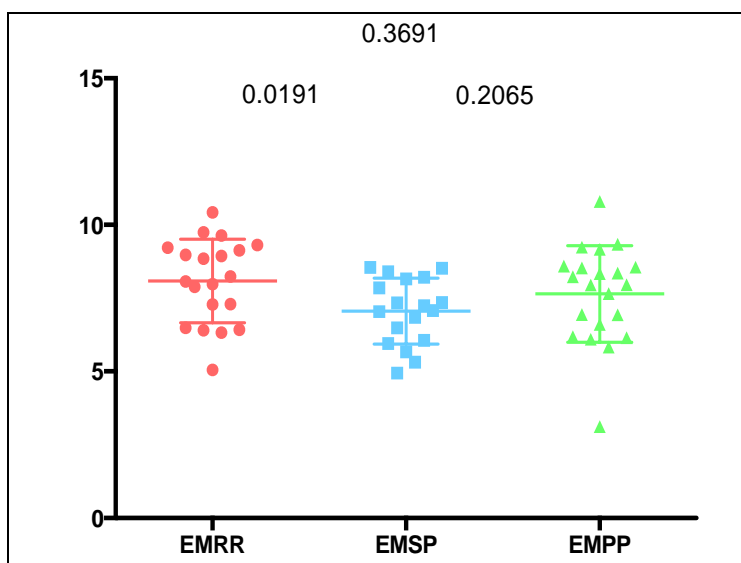
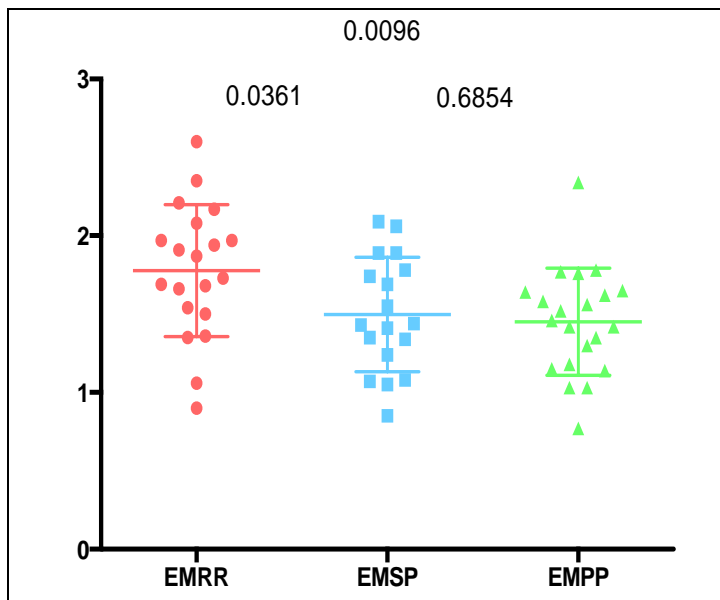


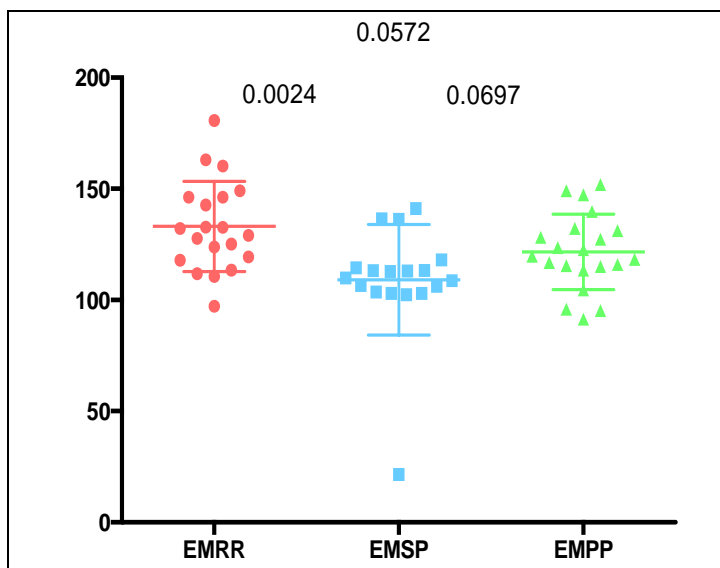
Figura 37.

Volum dels nuclis putàmens, en funció de les formes clíniques. (t-test de Students)



**Figura 38.**

*Volum dels nuclis pàl·lids, en funció de les formes clíniques. (T-test de Students)*

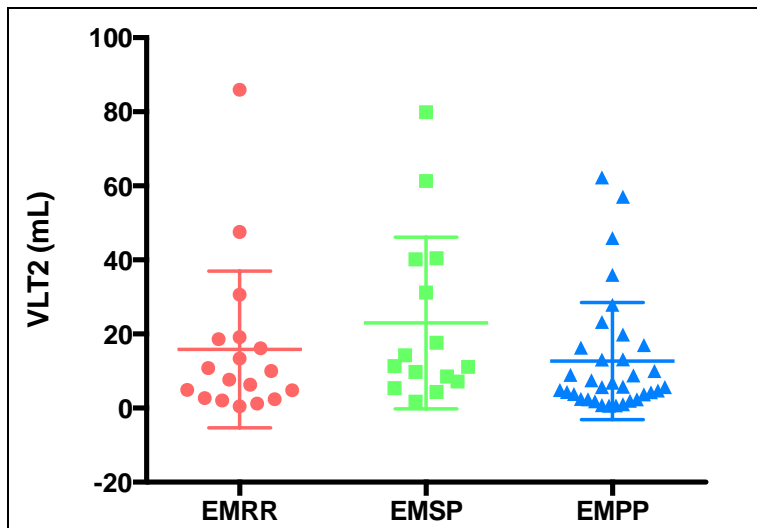


**Figura 39.**

*Volum de la escorça cerebel·losa, en funció de les formes clíniques. (T-test de Students)*

Pel que fa al volum de lesió en T2 (VLT2), no hi va haver diferències estadísticament significatives en aquest grup d'estudi. Així el VLT2 mig

en les formes EMRR va ser de 15.8 mL (DE 21.1); de 22.9 mL (DE 23.2) a les formes EMSP; i de 12.6 mL (DE 19.2) per a les formes EMPP. (Figura 40)



*Figura 40.*

*Distribució del VLT2 en funció de les formes clíniques.*

#### **5.4.3. Anàlisi de la correlació clínic-radiològica de les formes EMRR i EMSP.**

A l'estudi de correlació de les formes EMRR, el VLT2 no va veure's relacionat amb cap variable clínica, tret de la EDSS basal. Mentre que les mesures d'atròfia van correlacionar molt bé amb la discapacitat actual (EDSS) i el temps d'evolució. També per regions hi va haver correlació amb aquests dos paràmetres, tot sent el més robust. (Figura 41).

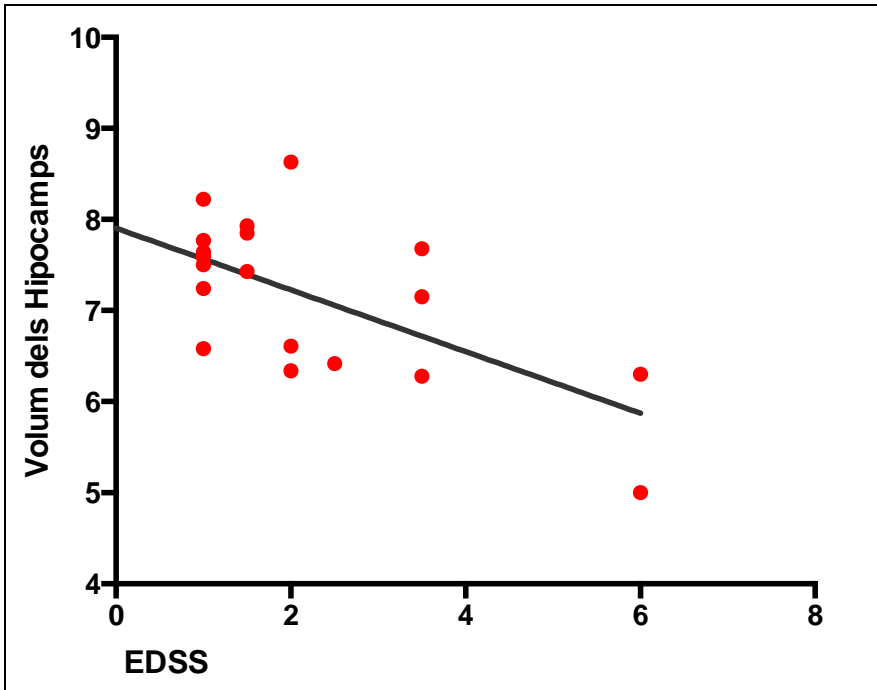
**Taula 17.**

*Correlació clínica i radiologia de la EMRR.*

		EDSS BASAL	EDSS ACTUAL	TEVa	IPA
Volum de Lesió en T2	CCS	<b>.572</b>	.170	.009	-.215
	P	<b>.013</b>	.501	.971	.392
BPF	CCS	CCS	<b>-.634</b>	<b>-.629</b>	-.115
	P	p	<b>.003</b>	<b>.003</b>	.629
Volum Cerebral Total	CCS	CCS	<b>-.644</b>	<b>-.591</b>	-.161
	p	p	<b>.002</b>	<b>.006</b>	.498
Volum dels Ventricles laterals	CCS	CCS	.436	.386	.052
	p	p	.055	.093	.828
Volum del tàlem	CCS	CCS	<b>-.578</b>	<b>-.562</b>	-.094
	p	p	<b>.008</b>	<b>.010</b>	.693
Volum de la escorça cerebral	CCS	CCS	<b>-.450</b>	<b>-.566</b>	-.178
	p	p	<b>.046</b>	<b>.009</b>	.452
Volum dels Hipocamps	CCS	CCS	<b>-.722</b>	<b>-.497</b>	-.045
	p	p	<b>.000</b>	<b>.026</b>	.850
Volum de les amígdales	CCS	CCS	<b>-.502</b>	<b>-.623</b>	.102
	p	p	<b>.024</b>	<b>.003</b>	.670
Volum dels Caudats	CCS	CCS	20	20	20
	p	p	-.405	-.152	-.205
Volum dels Putàmens	CCS	CCS	.077	.522	.385
	p	p	-.344	-.114	-.245
Volum dels nuclis Pàl·lids	CCS	CCS	.137	.634	.299
	p	p	20	20	20
Volum de la escorça Cerebel·lar	CCS	CCS	-.400	-.299	.110
	p	p	.080	.201	.645

**CCS:** Coeficient de correlació d'Spermann. En negreta les correlacions significatives

**TEVa:** temps d'evolució en anys, **IPA:** índex de progressió anual



**Figura 41.**

*Correlació entre la EDSS i el volum dels hipocamps.*

*Pel que fa a les correlacions clíniques en la EMSP, ni el VLT2 ni cap mesura d'atròfia cerebral va correlacionar-se amb significació estadística. (Taula 18)*

**Taula 18.**

*Correlació clínica i radiològica dels pacients amb EMSP*

		EDSS BASAL	EDSS ACTUAL	TEVa	IPA
Volum de Lesió en T2	CCS	<b>.233</b>	.291	.163	-.018
	P	<b>.404</b>	.292	.561	.404
BPF	CCS	.282	.326	-.276	.114
	P	.256	.187	.267	.654
Volum Cerebral Total	CCS	.274	.147	-.212	.039
	p	.271	.560	.399	.877
Volum dels Ventricles laterals	CCS	-.103	-.434	-.021	-.410
	p	.686	.072	.935	.091



Volum del tàlem	CCS	,206	-,226	-,251	-,350
	p	,412	,368	,315	,154
Volum de la escorça cerebral	CCS	-,084	-,032	-,407	,115
	p	,741	,899	,094	,651
Volum dels Hipocamps	CCS	-,198	-,005	-,251	-,030
	p	,431	,985	,314	,904
Volum de les amígdales	CCS	,201	,296	,021	,224
	p	,424	,232	,935	,371
Volum dels Caudats	CCS	-,302	-,397	-,055	-,249
	p	,222	,103	,828	,319
Volum dels Putàmens	CCS	,222	,157	-,320	-,152
	p	,376	,535	,196	,548
Volum dels nuclis Pàl·lids	CCS	-,008	,152	,063	,136
	p	,975	,547	,804	,590
Volum de la escorça Cerebel·lar	CCS	,404	,361	-,118	,216
	p	,097	,141	,640	,390

**CCS:** Coeficient de correlació d'Spermann. En negreta les correlacions significatives

#### 5.4.4. Anàlisi general de la correlació de tota la sèrie de pacients afectes d'EM estudiada i la relació entre el volum lesional en T2 i les mesures d'atròfia cerebral.

Quan analitzem tota la sèrie de pacients, el VLT2 correlacionà amb la EDSS basal, i el paràmetre més robust amb la discapacitat actual ha estat el BPF, amb un CCS de -0.333 ( $p=0.009$ ). (Figura 42) Cal assenyalar també que la atròfia de la escorça cerebel·losa es va correlacionar amb el temps d'evolució (CCS -0.346,  $p=0.007$ ). (Taula 19)

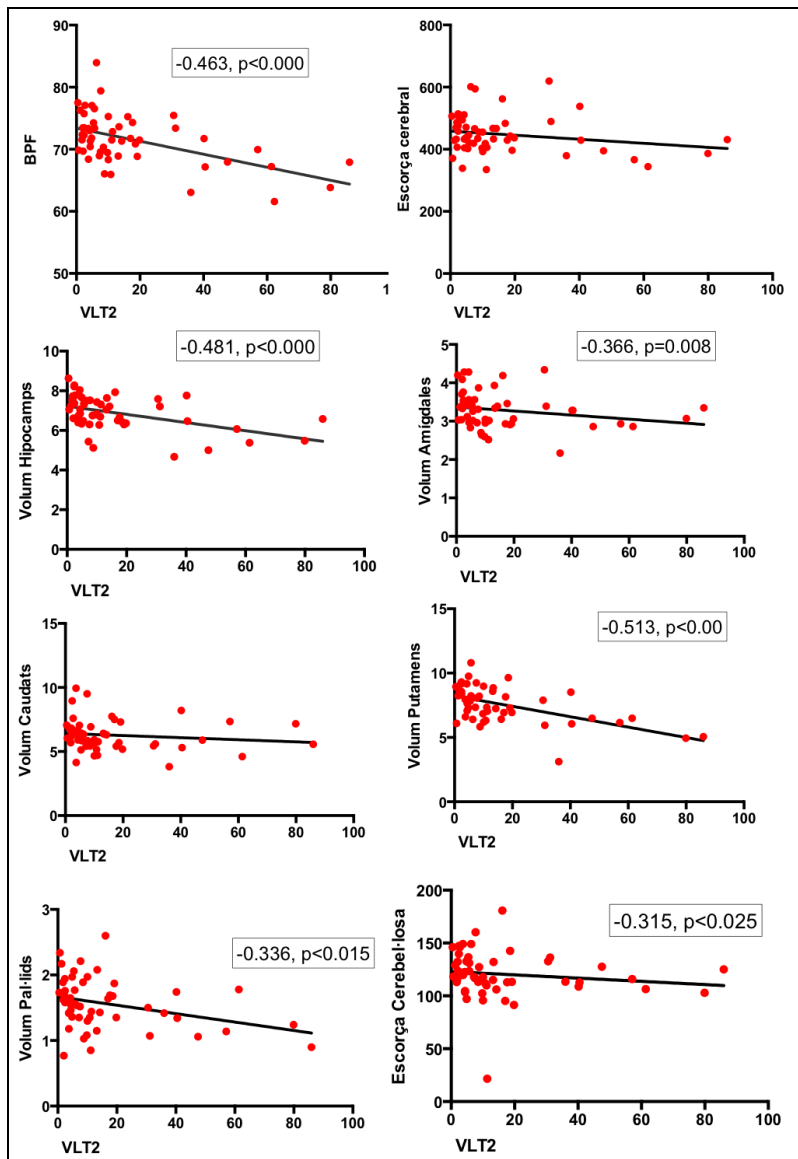
**Taula 19.**

*Correlació clínica i radiològica de tota la sèrie de pacients afectes d'EM*

		<b>EDSS BASAL</b>	<b>EDSS ACTUAL</b>	<b>TEVa</b>	<b>IPA</b>
Volum de Lesió en T2	CCS	<b>.241</b>	.095	.081	-.126
	P	<b>.050</b>	.443	-516	.309
BPF	CCS	<b>-.249</b>	<b>-.333</b>	<b>-.264</b>	-.109
	P	<b>,055</b>	<b>,009</b>	<b>,041</b>	,409
Volum Cerebral Total	CCS	-,115	-,203	<b>-,273</b>	,019
	p	,384	,123	<b>,036</b>	,886
Volum dels Ventricles laterals	CCS	,188	,056	,075	-,046
	p	,157	,678	,577	,734
Volum del tàlem	CCS	-,214	<b>-,333</b>	-,226	-,154
	p	,104	<b>,010</b>	,086	,243
Volum de la escorça cerebral	CCS	-,224	<b>-,259</b>	<b>-,310</b>	-,007
	p	,089	<b>,048</b>	<b>,017</b>	,955
Volum dels Hipocamps	CCS	<b>-,432</b>	<b>-,284</b>	-,180	,048
	p	<b>,001</b>	<b>,029</b>	,173	,721
Volum de les amígdales	CCS	-,205	-,173	-,181	,133
	p	,119	,190	,171	,316
Volum dels Caudats	CCS	-,159	<b>-,251</b>	-,199	-,167
	p	,229	<b>,055</b>	,130	,207
Volum dels Putàmens	CCS	-,185	-,177	-,218	-,044
	p	,160	,180	,097	,743
Volum dels nuclis Pàl·lids	CCS	-,221	<b>-,321</b>	-,216	-,223
	p	,093	<b>,013</b>	,100	,089
Volum de la escorça Cerebel·lar	CCS	,030	<b>-,276</b>	<b>-,346</b>	-,127
	p	,822	<b>,034</b>	<b>,007</b>	,337

Finalment s'ha correlacionat el VLT2 amb els paràmetres d'atròfia global i regional, tot obtenint-se una molt bona correlació amb tots els paràmetres, sent la correlació més robusta la obtinguda per al volum

dels tàlems, mentre que no es va trobar correlació amb la atrofia de la escorça cerebral i el volum dels caudats. (Figura 43)



**Figura 42.**

*Correlació entre el VLT2 i la atrofia cerebral global i regional.*



## 6. Discussió



## 6. Discussió

En el nostre estudi l'anàlisi dels resultats indica que en una mostra de pacients amb EMPP s'ha detectat afectació cognitiva en tots els casos, amb correlació significativa amb l'atròfia cerebral global i de la substància gris i que la seua estratificació en formes actives i no actives de la malaltia en base paràmetres d'inflamació no ha mostrat diferències significatives en relació a progressió, atròfia ni patró del trastorn cognitiu. La comparació amb el grup de pacients amb EMRR i EMSP va mostrar que en les formes progressives no existia correlació amb l'atròfia cerebral i els paràmetres clínics, només en les formes amb EMRR, és a dir l'EDSS basal, EDSS actual, temps d'evolució i índex de progressió.

L'esclerosi múltiple primària progressiva es presenta entre un 10-15 % dels pacients, ve definida per un curs progressiu sense brots clars i amb una presentació típica en forma de paraparèsia espàstica fins en un 80 % dels casos. No disposa de tractament aprovat modificador de la malaltia en l'actualitat si bé s'ha vist en base a estudis d'inflamació en LCR que podria existir un subgrup que tindrien un perfil clínic diferent amb inflamació i es podrien beneficiar de tractament. Es tracta doncs, d'un subtipus d'EM que suposa un repte per a la pràctica clínica, caracteritzat per la progressió inevitable de la discapacitat. És per això que el nostre estudi es va basar en explorar el patró clínic, neuropsicològic i de Resonància magnètica de l'EMPP i en un segon pas es va estratificar els pacients en funció de la inflamació en formes actives i actives per tal d'analitzar com es comportava cada grup en termes de progressió, afectació cognitiva i atròfia cerebral. Es va correlacionar a més l'atròfia cerebral i càrrega lesional amb l'afectació

cognitiva i els paràmetres clínic i posteriorment es van comparar les dades d'atròfia cerebral i càrrega lesional amb un grup control d'EM constituït per formes RR i SP.

### **Característiques clíniques, neuropsicològiques i de neuroimatge de l'EMPP. Classificació en base a formes actives (inflamatòries) i no actives (no inflamatòries)**

L'objectiu principal de l'estudi va ser la descripció de la mostra dels pacients amb EMPP. Van ser dividits en dos subgrups basats en l'activitat clínic de la malaltia segons la recent classificació de Lublin en formes actives i no actives. De la mostra total de 38 pacients, 15 van ser classificats com formes actives i 23 com formes no actives.

#### *Característiques demogràfiques i clíniques*

En la sèrie estudiada, un 57.9 % dels pacients van ser dones mostrant una lleugera major freqüència que en altres treballs d'història natural publicats, ja que habitualment la proporció home/dona habitualment se situa al voltant de 1 amb tendència a un lleuger predomini de homes, però en qualsevol cas no es va assolir el clar predomini de dones que caracteritza la cohort de pacients amb EMPP.<sup>210</sup>

L'edat mitja d'inici va ser de 43,6 anys, essent discretament menor en les formes actives (40,3 front a 45,8). Aquestes dades coincideixen amb els treballs d'història natural publicats: Tremlett i cols<sup>7</sup> van estudiar un grup de 2837 pacients amb PP i van descriure que l'edat d'inici mitja era als 40,1 anys. Cottrel<sup>211</sup> va descriure una edat algo menor en la seua sèrie de 216 pacients amb EMPP que va ser de 38 anys.



El temps d'evolució de la malaltia va ser de 15,2 anys per a la mostra total, discretament menor que la descrita per Tremlet de 17 anys.<sup>7</sup> L'anàlisi del temps d'evolució per subgrups va mostrar diferències significatives: 12.3 anys per a les formes actives i 17.1 per a les no actives front a una EDSS actual similar en ambdós: 6.4 i 5.8.

La manifestació clínica inicial més freqüent va ser la paraparèsia espàstica, en el 68.4 % dels pacients, coincidint amb les dades que trobem en la literatura<sup>210</sup> que descriuen la presència de paraparèsia espàstica entre un 45-85 %. La segona manifestació més freqüent va ser de localització hemisfèrica (15.8 %) seguida del tronc d'encèfal (10.5 %). Habitualment els estudis descriuen com a segona localització afecta més freqüent cerebel i tronc d'encèfal, sent més rar el patró hemisfèric<sup>102</sup>. No van existir diferències significatives en els símptomes d'inici entre formes actives i no actives.

No va ser possible obtenir el temps d'evolució en assolir una EDSS de 3 i de 6 ja que molts pacients quan van ser valorats per primera vegada a la Unitat d'EM ja tenien EDSS superiors a 3.0 i a 6.0. Es va calcular l'índex de progressió anual, obtingut de la diferència de l'EDSS actual amb la basal entre els temps en anys entre les dues variables. Aquest, va ser major en les formes actives (0,30 front a 0,18) però no va assolir significació estadística ( $p=0.06$ ). La progressió més ràpida en les formes actives tot i que no són significatives podria explicar-se pel diferent temps d'evolució entre ambdues (12 anys per a les no actives i 8.7 per a les actives) indicant que tardarien menys temps en assolir una discapacitat moderada.

En relació al tractament, els pacients de la sèrie havien estat tractats prèviament a la valoració de la visita de l'estudi, el 75.3 % amb cicles mensuals d'esteroides, que ha sigut un dels tractaments més utilitzats en aquestes formes tot i que no s'ha evidenciat que els corticoides modifiquen el curs evolutiu de l'EMPP. En aquest sentit, el grup de Ratzler i cols<sup>212</sup> va dissenyar recentment un estudi en fase 2A amb 15 pacients amb EMSP i 15 amb EMPP que van estar en tractament amb pulsos d'esteroides durant 60 setmanes. L'objectiu principal va ser detectar canvis en la concentració intratecal d'osteopontina i els secundaris modificacions en els paràmetres clínics i de neuroimatge. Van concloure que no havia efectes sobre l'objectiu primari però si van veure milloria clínica i en la RM suggerint que el tractament podria tindre cert benefici en les formes progressives. Quan es van analitzar els tractaments en el moment de la visita de l'estudi, un 44.7 % estaven sense cap medicació i un 31.6 % estaven en l'assaig clínic de fase 3 amb Fingolimod (FTY720 in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis) que va finalitzar en desembre de 2014 i està en període d'anàlisi de resultats. Fingolimod si que ha mostrat la seua eficàcia en les formes RR en reduir la tasa de brots, alentir la progressió de la discapacitat i reduir la càrrega lesional i l'activitat de la malaltia<sup>213</sup>.

La possible explicació que donem als canvis de tractament és que amb l'evolució de la malaltia, el tractament empíric amb pulsos oral d'esteroides no va mostrar cap efecte per la qual cosa després de valorar risc i beneficis es va decidir deixar sense tractament als pacients o bé incloure'ls si acomplien els criteris d'inclusió en l'assaig clínic de Fingolimod.

### *Detecció de Bandes oligoclonals*

L'estudi de bandes oligoclonals Ig G es va realitzar en tots els pacients amb EMPP. Van ser detectades en 22 dels 38 pacients ( 68,9 % ) i van ser més freqüents al grup de les formes actives: 80 % front a 60,9 %. En els estudis de cohorts de pacients EMPP, la positivitats de les BOC Ig G se situa al voltant del 80 i el 95 %,que no difereix de la resta de formes clíniques de l'EM.<sup>214,215</sup>

En relació a les bandes d'Ig M, la seua presència en pacients amb EMRR i EMSP s'ha relacionat amb un pitjor pronòstic, amb menor temps d'evolució perquè es produisca un següent brot i progressió més ràpida de la discapacitat, associant-se per tant a formes agressives d'EM . Estan presents en un 40 % dels pacients amb formes RR<sup>141</sup>.

En l'àmbit de l'EMPP, el grup de Villar en 2002<sup>216</sup> van estudiar 28 pacients amb infecció del SNC i 49 pacients amb EMCD (EMRR 17, EMSP 8, EMPP 7). Van descriure les presència de BOC Ig M en 5 dels 7 pacients amb EMPP. Més recentment, en 2009 el mateix grup de Villar<sup>217</sup> partint de la base del curs agressiu de l'EMPP van estudiar la presència de BOG Ig M lipido específiques en aquesta forma clínica d'EM .Van realitzar la detecció de BOC Ig M-LE en 429 pacients amb EM; 109 dels pacients amb EMRR i 15 dels pacients amb EMSP van mostrar BOC Ig M-LE però van ser negatives en tots els pacients estudiats amb EMPP. Aquestes dades confirmen la idea que les BOC Ig M LE es relacionarien amb formes agressives d'EM però no s'associen a les formes primàries progressives<sup>218</sup> suggerint per tant els diferents mecanismes patogènics que tenen lloc en l'EMRR i l'EMPP.

En 2010, el grup de Sola i cols<sup>219</sup> van estudiar una mostra de 149 pacients (69 EMRR, EMSP 35, EMPP 45) i van detectar les BOC Ig M

en el 13 % dels pacients amb EMPP . Van demostrar que la seua presència no es relacionava amb el temps per a assolir una EDSS de 3 ,indicant un menor pes en la determinació de la discapacitat de les BOC de tipus M en aquestes formes. Així doncs, quan les BOC Ig M s'analitzen en les formes PP són minoritàries i no constitueixen un marcador de malaltia agressiva com en les formes RR. No obstant, el recent treball del grup de Villar<sup>143</sup> sobre 103 pacients amb EMPP va detectar la presència de BOC Ig M LE en el 20 % dels pacients. Els pacients van ser estratificats en base a absència o presència de BOC Ig M. El subgrup de pacients amb Ig M positives va mostrar un curs previ més agressiu, amb augment de cèl·lules B en la citometria de flux i major nombre de lesions captants de gadolini, demostrant que la presència de BOC Ig M s'associa a una forma inflamatòria d'EMPP.

En el nostre treball, l'estudi de bandes oligoclonals Ig M es va realitzar en 31 pacients. Es van detectar en 5 pacients (13 %) del grup de formes actives i en cap dels pacients amb formes no actives, aquests resultats coincideixen amb el treball de Vilar de 2014 indicant que les BOC Ig M es relacionen amb activitat inflamatòria.

### *RM convencional*

Els resultats de la RM cerebral en la nostra mostra de pacients no va mostrar diferències en la mesura de càrrega lesional en T2 entre les formes inflamatòries i no inflamatòries (12.9 front a 12,5 mL). El nombre de lesions captants que va ser un dels criteris per tal de classificar als pacients en formes actives i no actives va ser molt baix, (7.9 %) amb 3 lesions captants. Així aquestes dades es relacionen amb els treballs publicats que mostren com a l'EMPP el baix nivell de lesions captants i

una menor càrrega lesional, la qual cosa contrasta amb la severitat de la manifestacions clíniques.<sup>30</sup>

El patró d'afectació cerebral predominant va ser periventricular confluent (50 % dels pacients) amb un major nombre de lesions en les formes inflamatòries (71.4 % front a 44.4 % ,  $p=0.02$ ).Aquestes dades coincideixen amb els estudis que mostren lesions difuses en T2 amb un intensitat moderada<sup>220</sup>.

Es van detectar lesions en medul.la cervical en 65.7 % dels pacients, sense mostrar diferències entre formes actives i no actives. La presència de lesions en la medul.la espinal en pacients amb EMCD s'ha descrit fins en el 90 % dels casos. Tot sent molt freqüent la presència de lesions medul.lars a les formes progressives<sup>221</sup>. En el cas de l'EMPP solen ser difuses i extenses, en comparació amb les que afecten al parènquima cerebral.

#### *Estudis d'atròfia cerebral*

En l'estudi dels volums cerebrals, la comparació entre les formes actives i no actives en la mesura del volum cerebral global i el regional no va mostrar diferències significatives, tot i que els valors dels volums van ser inferiors en les formes no actives. Si que va haver diferències significatives en la lateralitat dels volums regionals de forma que el volum de la escorça cerebral, l'hipocamp, el nucli caudat i el nucli pàl·lid, van mostrar un major grau d'atròfia als nuclis esquerres que no als drets. En aquesta línia es relaciona l'estudi longitudinal de Eshaghi<sup>222</sup> sobre 36 pacients amb EMPP. En aquest treball es van estudiar els volums regionals de la substància gris a l'inici, als 3 i 5 anys. Van

mostrar com els pacients tenien una reducció del volum de la substància gris de forma bilateral en l'escorça cingulada, tàlems, putàmens, gir precentral, ínsula i cerebel comparat amb persones sanes. Es va detectar una pèrdua de volum significativa en la ínsula esquerra, precuni esquerra i escorça cingulada dreta, suggerint que la progressió d'atròfia de la substància gris en els pacients amb EMPP ocorre en diferents taxes i regions dins del parènquima cerebral.

### *Afectació cognitiva*

En el nostre estudi es va definir l'afectació cognitiva en base a la puntuació de la BNB tant en cada test de la prova com en la puntuació total. Així, el 100 % dels pacients van mostrar una puntuació total baixa en la BNB (puntuació mitja total de 94,6 front a 173,6 que és el valor establert). El temps mitjà per a completar el test va ser de 27.21 minuts. Tot i que els 38 pacients van puntuar per baix dels valors normatius si que es va observar diferències significatives entres les formes actives i no actives de forma que les formes actives van obtenir millors puntuacions en el FCRST, ECT i en la puntuació total de la BNB.

No disposem d'estudis previs que hagen fet servir la BNB com a instrument de mesura de l'afectació cognitiva en pacients amb EMPP ja que la majoria d'estudis utilitzen la BRB-N,SDMT,PASAT i altres tests que avaluen atenció, capacitat visuoespacial, velocitat de processament de la informació i funciones executives (Stroop test, Digit span, Enhanced Cued Recall Test.. etc). En aquest sentit, la revisió de la bibliografia posa de manifest una escassetat de publicacions sobre la freqüència del trastorn cognitiu en l'EMPP els

resultats són divergents amb índexs entre el 7<sup>223</sup> i el 50<sup>224</sup> % i en la forma de mesurar-lo. Així, l'estudi de Comi i cols<sup>223</sup> va descriure una afectació del 7 % en pacients amb EMPP . En aquest treball, es va definir l' afectació cognitiva quan els pacients van obtenir una puntuació menor de 2 desviacions estàndard respecte de la població normal i en més de 2 tests. Camp i cols<sup>225</sup> en 1999 van descriure una afectació cognitiva del 28 % en els seu estudi sobre 44 pacients amb EMPP utilitzat com a instruments de mesura la BRB-N (Brief repeatable battery) i la VESPAR (Verbal and spatial reasoning test) i basant-se en els mateixos criteris que el grup de Comi per a definir l'afectació cognitiva. El treball de Wachowius<sup>226</sup> sobre 36 pacients amb EMPP i 85 amb EMSP va mostrar una alteració cognitiva en els 50 % dels pacients amb formes PP. Es van utilitzar el "digit span test", "Stroop test" i "Kramer test" i van definir l'alteració cognitiva en base als criteris de Comi. Paes<sup>227</sup> en un estudi realitzat sobre 26 pacients amb EMPP va veure que el 50 % tenien afectació cognitiva. Van fer servir una àmplia bateria de proves: (Digit span, Controlled Oral Word Association Test, Enhanced Cued Recall Test, Rey Auditory Verbal Learning Test) i els pacients amb EMPP presentaren un promedi de 6,8 ± 0,9 més de proves alterades en comparació amb els controls sans.

En relació a les funcions cognitives afectades, el test més alterat va ser el SDMT, en què es va obtenir una puntuació total de 19,1 front al valor normatiu de 49,1. Les millors puntuacions tot i que no van arribar als valors normals van ser assolides en la prova del PASAT (43,8 en la sèrie estudiada front a 50,2 en la població normal). Per tant, en base a les puntuacions obteses en la BNB amb afectació de la FCRST que avalua memòria immediata i diferida, el SDMT (memòria de treball,

velocitat de processament de la informació, atenció sostinguda, funció visuoespacial i praxis constructives), l'evocació categorial (evocació mnèsica) i el PASAT (atenció, memòria de treball, velocitat de processament de la informació), el perfil d'afectació cognitiva del nostre estudi és similar al descrit en la literatura. Així s'ha descrit l'afectació de la memòria explícita i la de treball,<sup>225,125</sup> atenció en les tres modalitats (selectiva, sostinguda i focalitzada) ,velocitat de processament de la informació, capacitat visuoespacial i funció executiva.<sup>119,129,121</sup>

Es va mesurar l'afectació cognitiva amb la BNB (bateria neuropsicològica breu) que ha sigut recentment validada per l'equip de P. Duque<sup>113</sup> i disposa d'uns valors normatius publicat. Es va decidir la seua administració per la seua menor complexitat , per menor temps per a aplicar-la i per la facilitat de correcció obtenint una puntuació de cada test i una puntuació total de la prova. Per a instrument de mesura del trastorn cognitiu en l'EM, la BRB-N<sup>228</sup> (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests) ha sigut una de les bateries neuropsicològiques breus més utilitzada i una de les primeres que va ser validada i va tindre unes dades normatives. És una versió reduïda d'altra bateria més àmplia de 23 tests neuropsicològics triats mitjançant les propostes de la Neuropsychological Research in Multiple Sclerosis. Està composta per Selective Reminding Test (SRT), 10/36 Spatial Recall Test (SPART), Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), Word List Generation (WLG). Ha sigut demostrat que la BRB-N es correlaciona amb paràmetres de la RM com augment dels ventricles<sup>229</sup> i volum cortical<sup>230</sup>. Tot i ser la bateria més emprada, la seua administració és complexa tant per als sanitaris



que passen els tests com per als pacients, requereix una formació específica en neuropsicologia i és llarga.

Quan es comparen les dos bateries: BNB i BRB-N, la BNB va mostrar fortes correlacions amb la BRB-N en totes les mesures comparables<sup>113</sup>, incloent els test que no eren tan clarament comparables, com el Delayed Verbal Memory Test (en la BNB) i el 10/36 Spatial Recall Test (en la BRB-N). Les mitjanes i les desviacions estàndards obtingudes en el grup que es va usar per provar la validesa de criteri van concordar amb els valors normatius en la taula general. El temps necessari per a completar el test va ser una de les diferències bàsiques entre la BNB i la BRB-N. El temps mitjà va ser de  $19 \pm 4,8$  minuts en el cas de la BNB i de  $25 \pm 5$  minuts en el de la BRB-N.

### **Correlació atrofia cerebral i afectació cognitiva en l'EMPP**

La correlació entre l'atrofia cerebral i el trastorn cognitiu també es va incloure dintre de l'objectiu principal, formant part de l'estudi de la sèrie de pacients amb EMPP. Amb el software Neuroquant es van obtenir mesures de volum de parènquima cerebral total (BPF, *brain parenchymal fraction*),escorça cerebral, tàlems, hipocamps, nuclis pàl·lids, caudats, amígdals, putàmens i escorça cerebel·losa. Es van correlacionar amb tots els test de la BNB i la puntuació total.

La mesura del volum del parènquima cerebral total (BPF) dels pacients amb EMPP va mostrar una correlació amb tots els tests de la BNB, indicant una afectació multidomini que coincideix amb els treballs publicats ,no en pacients amb EMPP però si sobre EMRR . El grup de Zivadinov<sup>231</sup>, van estudiar 63 pacients amb EMRR i van mostrar com els

pacients amb afectació cognitiva mesurada amb el MMSE (mini mental state examination), Standar Raven progressive matrices (SRPM) , stroop colors i PASAT obtenien valors més baixos de BPF que els pacients sense afectació (0.868 vs 0.892,  $P = 0.02$ ). Mineev i cols<sup>232</sup> van mostrar en el seu estudi de 65 pacients amb EMRR una correlació significativa entre la puntuació del PASAT i el BPF ( $r = 0.40$ ,  $p < 0.05$ )

La mesura dels volums regionals de la substància gris (tàlems, putàmens i escorça cerebel·losa) va mostrar correlació amb la major part dels test de la BNB. No va haver correlació entre els test de la BNB i l'escorça cerebral. Els volums dels tàlems van mostrar una correlació significativa amb els tests del SDMT (0.52), l'ECT (0.66) , el PASAT (0.55) i la puntuació total de la BNB (0.61). Aquesta correlació va ser descrita per Batista i cols en 2012<sup>233</sup> en pacients amb EMRR i EMSP. Els volums dels tàlems es van correlacionar significativament amb el SDMT ( $r = 0.362$ ,  $p < 0.001$ ). Houtchens i cols<sup>234</sup> van estudiar 79 pacients (62 RR,16 SP i 1 PP) mostrant que l'atròfia dels tàlems es correlacionava amb pitjor puntuació en tots els tests cognitius (SDMT, PASAT, California Verbal Learning Test i la Brief Visuospatial Memory Test–Revised) amb un índex de correlació entre 0.506 i 0.724 .

Els putàmens van mostrar una correlació entre l'ECT (0.52) i la puntuació total de la BNB (0.43).El treball de Batista<sup>233</sup> realitzat sobre 86 pacients amb EM que van mesurar els volums regionals de la substància gris va mostrar com l'atròfia dels putàmens es correlacionava amb la puntuació del PASAT ( $r = 0.435$ ,  $p < 0.001$ ).

L'escorça cerebel·losa es va correlacionar amb les puntuacions del SDMT (índex de correlació de 0,62),de l'ECT (índex de correlació de

0,53) i amb la puntuació total de la BNB (índex de correlació de 0,55). En els darrers anys ha anat consolidant-se la idea de la important participació del cerebel en funcions no motores per les seues connexions amb l'escorça frontal, temporal i límbica<sup>235</sup> desenvolupant per tant un paper fonamental en les funcions cognitives. Així, el cerebel participaria en funcions executives, aprenentatge, memòria procedimental i declarativa, processament del llenguatge i funcions visuoespacials<sup>236a</sup>. Weier i cols<sup>236b</sup> van estudiar 172 pacients amb EM I van mostrar con el volum del cerebel es correlacionava amb el SDMT (  $r=-0.22$ ,  $p<0.001$  ) i amb el PASAT ( $r=-0.19$ , $p=0.01$ ) demostrant uns volums més reduïts en els pacients amb puntuacions més baixes en els test cognitius.

Es va observar també una correlació entre el volum dels hipocamps i tots els test de la bateria per afectació de la memòria verbal, memòria de treball i evocació amnèsica.: FCRST 0,53 amb el DSMT de 0,46 i amb l'ECT de 0,61.En aquest sentit no sembla tan clara la correlació a nivell global de l'hipocamp i alguns estudis ho associarien mes bé a certes regions com la CA1 pertanyent al cornu ammonis<sup>237</sup>. A més l'afectació de la memòria podria estar relacionada amb altres mecanismes més complexe que involucren el processament de la informació i la desconexió d'altres xarxes de treball secundàries a la atrofia de la substància blanca o la càrrega lesional<sup>238</sup>. El treball de Roosendaal<sup>239</sup> si que conclou que l'atrofia d'hipocamp dret en pacients precedeix a l'aparició d'alteracions en proves de memòria espacial.

La possible explicació de l'afectació predominant de la substància gris resideix en les dades patològiques de l'EM. Així, la desmielinització de la substància gris i la pèrdua axonal constitueixen dos característiques histològiques de l'EM<sup>240</sup>.La desmielinització cortical pot ser vista en els

estadius inicials de la malaltia i és extensa en les formes progressives<sup>46</sup>. De la mateixa forma, la pèrdua axonal que es manifesta sobretot en les regions de la substància gris profunda també pot ser vista en etapes precoces i es més evident en el còrtex amb l'evolució de la malaltia<sup>49</sup>. Els estudis patològics recents han demostrat com la inflamació meníngia que apareix sobretot en les formes progressives es relaciona tant amb la desmielinització cortical com amb la pèrdua axonal<sup>54,72</sup>. És per això que en els darrers anys l'estudi de la substància gris ha anat cobrant importància. En l'àmbit de la neuroimatge, l'atròfia de la substància gris que s'associa amb la pèrdua axonal<sup>241</sup>. pot ser detectada en la RM i partint de les característiques patològiques i els estudis realitzats que correlacionen mesures d'atròfia cerebral i paràmetres clínics i cognitius, sembla tindre una major impacte en la discapacitat clínica i en l'afectació cognitiva que el volum lesional de la substància blanca. És cert que l'atròfia de la substància gris no és uniforme, amb regions més afectes que altres<sup>242</sup>. i també pot variar en funció dels diferents subtipus d'EM.<sup>243</sup>

### **Correlació atròfia cerebral amb els paràmetres clínics en l'EMPP**

Entre els objectius secundaris es va incloure establir la correlació entre el volum cerebral global, a expenses del BPF i els volums regionals amb els paràmetres clínics : EDSS basal, EDSS actual, temps d'evolució i índex de progressió. No es va trobar cap correlació entre els volums global i regionals i els paràmetres clínics en l'EMPP. Les nostres dades coincideixen amb l'estudi de Galego<sup>244</sup>, que tampoc va trobar correlació entre la mesura dels volums cerebrals regionals i la discapacitat mesurada per l'EDSS ni amb el temps d'evolució. Una possible explicació podria ser que la discapacitat clínica en aquestes formes

podria relacionar-se més bé amb l'atròfia de la medulla espinal que en la cerebral com s'ha descrit previamente<sup>245</sup>. Altra hipòtesi és que podria existir una atròfia regional cortical específica, de fet Eshaghi i cols<sup>222</sup> van mostrar que l'atròfia de la substància gris en pacients amb EMPP progressava de forma diferent segons les regions amb una afectació sobretot de l'escorça cingulada que es va associar amb la discapacitat mesurada amb l'EFC (Pearson's  $r=0.49$ ,  $p=0.003$ )

Per contra altres treballs sí que mostren una correlació clara entre les mesures d'atròfia i els paràmetres clínics de progressió. Rovaris i cols<sup>181</sup> van realitzar un estudi multicèntric en 226 pacients amb EMPP que va mostrar que tant l'atròfia cerebral com medullar es correlacionava amb l'EDSS ( $r = 0.37$ ,  $P 0.001$ ) Altre estudi multicèntric longitudinal<sup>246</sup> realitzat en 101 pacients amb EMPP va mostrar que una reducció en el volum cerebral en un període de dos anys es correlacionava amb la progressió de l'EDSS. ( $p 0.02$ ; OR, 2.45; 95% CI, 1.15–5.27) .

### **Correlació càrrega lesional amb l'afectació cognitiva i els paràmetres clínics en els pacients amb EMPP**

La mesura de la càrrega lesional en T2 no va mostrar cap correlació significativa amb els paràmetres clínics analitzats ni amb la BNB en la mostra de pacients amb EMPP. Al comparar els nostres resultats amb els treballs publicats, trobem les publicacions d'Ukkonen i Camp que sí van trobar correlació entre el volum lesional en T2 i el trastorn cognitiu i cap correlació amb l'atròfia cerebral. El treball de Ukkonen i cols en 2009<sup>247</sup> realitzat en 28 pacients amb EMPP va mostrar com el volum de lesions en T2 es va correlacionar significativament amb el Boston naming test, Hooper Visual Organisation Test i WAIS-R Block Design test. L'estudi de Camp<sup>225</sup> realitzat sobre 157 pacients amb EMPP també

va mostrar una correlació moderada amb l'afectació cognitiva i la càrrega lesional en T2 ( $r=-0.35,p=0.0.1$ ).

No obstant, la majoria d'estudis confirmen la feble relació de la càrrega lesional amb la progressió de la malaltia. Així la càrrega lesional ha mostrat tindre un valor pronòstic només en pacients a l'inici de la malaltia: els estudis de Brex<sup>248</sup> i de Filippi<sup>249</sup> van mostrar com la càrrega lesional en T2 en pacients amb CIS s'associava amb un risc augmentat de conversió a EM clínicament definida i a acúmulo de discapacitat a llarg termini. En fases més avançades la relació entre la càrrega lesional i la progressió de la malaltia és menor<sup>250,251</sup>. En l'estudi de Mesaros<sup>252</sup> en 548 pacients amb EMRR l'anàlisi multivariant va indicar que l'EDSS i la càrrega lesional eren factors independents per a predir la progressió clínica, juntament aquestes variables només van predir un 3 % de probabilitat de progressió, confirmat el valor limitat per a la predicció de la discapacitat de l'EMRR a curt termini. Aquests resultats estan en la mateixa línia que alguns estudis longitudinals realitzats sobre pacients amb diferents formes clíniques d'EM que mostren només una modesta correlació entre la càrrega lesional en T2 i la discapacitat<sup>253,254</sup>

### **Correlació entre la mesura de la càrrega lesional i l'atròfia cerebral en els pacients amb EMPP**

La correlació entre la càrrega lesional i l'atròfia global i regional van ser significatives en tots els paràmetres estudiats de volum cerebral a excepció de l'escorça cerebral i els nuclis pàl·lids. En els estudis que analitzen aquesta relació s'observa que el BPF es correlaciona negativa i significativament amb el volum de lesió mesurat en T2.

El treball de Korteweg<sup>255</sup> va mostrar com el percentatge de canvi del volum cerebral (PBVC) es correlacionava amb el volum lesional en T2 ( $r = -0.349$ ,  $p = 0.001$ ) i no amb la resta de variables analitzades com duració de la malaltia i EDSS basal. Tedeschi i cols<sup>162</sup> van estudiar una cohort de 597 pacients amb EM i van mesurar l'atròfia global, l'atròfia de la substància gris i l'atròfia de la substància blanca, van concloure que la càrrega lesional es correlacionava amb l'atròfia de la substància blanca i més encara amb l'atròfia de la substància gris. Horakova i cols<sup>256</sup> van realitzar un estudi longitudinal amb 147 pacients amb EMRR i va estudiar el percentatge de canvi del volum cerebral (PBVC), el volum de substància gris, el volum de substància blanca i el volum lesional en T2 als 2 i 5 anys de l'evolució. Van demostrar una correlació entre la càrrega lesional i el volum de la substància gris però no amb la càrrega lesional i el volum de la substància blanca. Aquestes dades donen suport a la hipòtesi de que l'acumulació de la càrrega lesional en T2 en les fases inicials de la malaltia reemplaçaria la pèrdua real de teixit de la substància blanca.

### **Correlació clínic-radiològica de les formes EM RR i EMSP**

Com a objectiu secundari també ens vam proposar establir quina era la relació entre la mesura de la càrrega lesional i els paràmetres clínics i per altra part entre l'atròfia cerebral i els paràmetres clínics en el grup control.

La mesura de la càrrega lesional en les formes EMRR es va correlacionar únicament amb l'EDSS basal ( $CCS=0.57$ ,  $p 0.01$ ). En les formes SP no es va relacionar amb cap paràmetre clínic. Aquestes dades s'explicarien en base a que en les formes progressives de la malaltia, la relació de les lesions en T2 amb la discapacitat és feble, a

causa d'efecte meseta o "plateau". Aquest efecte va ser inicialment descrit per Li i cols<sup>257</sup> en un estudi longitudinal, després de 6 anys de seguiment, observaren en més de 1300 pacients amb EM que malgrat que existia una progressió de la discapacitat aquesta no es correlacionava amb la progressió del volum lesional en T2.

En relació a les mesures d'atròfia, el BPF es va correlacionar amb l'EDSS basal (CCS de -0.24), amb el temps d'evolució de la malaltia (CCS de -0.26) i amb l'EDSS actual (CCS de -0.33). Així doncs, en base a l'escassa correlació de la càrrega lesional amb la discapacitat, la mesura de l'atròfia cerebral observant com aquesta es correlaciona amb la discapacitat clínica no sols en estadius inicials sinó també amb la progressió en formes RR<sup>258</sup> i PP<sup>182</sup> constituïrien un marcador de discapacitat més fiable que no la càrrega lesional.

En el grup de les EMRR si que es va veure una correlació negativa entre el BPF, l'hipocamp i algunes regions de la substància gris (escorça, tàlems i amígdals) i l'EDSS basal i en el moment de l'estudi indicant que a mesura que es redueix el volum augmenta l'EDSS. Fisher i cols<sup>259</sup> van estudiar 134 pacients amb EMRR i van veure que el canvi de fracció en el parènquima cerebral es relacionava negativament amb canvis en l'EDSS i que la tasa d'atròfia cerebel va ser el factor predictor més significatiu per a la discapacitat. En relació amb l'atròfia de la substància gris, Horakova<sup>260</sup> en un estudi longitudinal sobre 181 pacients van observar com la reducció del volum cerebral total i de la substància gris es va correlacionar amb progressió més ràpida de la discapacitat i major nombre de brots.



No va existir correlació entre les variables clíniques i els mesures d'atròfia global i regional en els pacients amb EMSP. Les nostres dades contrasten amb la majoria d'estudis publicats en aquest àmbit que mostren una correlació de l'atròfia amb la discapacitat. Losseff i cols<sup>159</sup> van demostrar en un estudi longitudinal sobre 29 pacients amb EMSP que la progressió de l'atròfia es relacionava amb l'empitjorament de l'EDSS amb una tasa de progressió de l'atròfia de -6,4ml / anys en els pacients amb augment de l'EDSS. L'estudi de Ge i cols<sup>261</sup> realitzat sobre 36 pacients amb EM (27 RR i 9 SP) va mostrar una correlació negativa entre l'atròfia cerebral i l'EDSS ( $r = -0.69$ ,  $P = .004$ ) en els pacients amb EMSP indicant que la correlació era més intensa en aquests últims.

Així, hi ha estudis que demostren com la progressió de l'atròfia cerebral es correlaciona amb un empitjorament de la discapacitat física dels pacients avaluada amb l'EDSS. No obstant , alguns estudis longitudinals o transversals no han trobat correlacions significatives o molt dèbils entre l'atròfia cerebral global i la discapacitat<sup>262,263</sup>.La variabilitat podria explicar-se perquè s'hagen inclòs pacients amb discapacitat lleu, fet que redueix la variança limitant el potencial per a detectar correlacions significatives. A més, igual que corre en les formes PP, en les formes SP avançades l'EDSS s'hauria de correlacionar millor amb l'atròfia de la medul·la espinal per les alteracions motores presents en aquests pacients.

## **Característiques clíniques de tota la sèrie dels pacients amb EM i correlació amb les mesures d'atròfia cerebral i mesura de càrrega lesional**

### *Característiques demogràfiques i clíniques*

Es van estudiar 76 pacients amb EM (20 EMRR,18 EMSP i 38 EMPP). El perfil de pacients de la nostra sèrie va ser similar a l'esperat en una mostra de pacients amb EM en relació a la distribució per sexe i l'edat de presentació.. El 60,5 % van ser dones i l'edat d'inici mitja va ser de 36,9 anys. Així, tot i que la malaltia pot començar a qualsevol edat, sol presentar-se entre els 20 i 40 anys i afecta amb major freqüència a les dones (60%) en una proporció de 1,5 a 1. Quan es van comparar les diferents formes clíniques, l'edat d'inici en les formes EMRR i EMSP va ser significativament menor que en l'EMPP.

L'EDSS basal no va mostrar diferències entre els tres grups, ja que va oscil·lar entre 2.7 per a les EMRR i 3.8 per a les EMPP. En canvi, l'EDSS actual sí que va mostrar diferències significatives entre l'EMRR i les formes progressives (EDSS de 2.1 en l'EMRR i de 5.9 i 6.0 per a les EMSP i EMPP respectivament ), indicant el curs en brots i recuperació de les formes RR i per tant amb oscil·lacions en la puntuació de l'EDSS.

En relació al temps d'evolució, l'EMSP és la que va mostrar una major temps ( 19.9 anys front a 9,7 en l'EMRR i 15.2 en l'EMPP ), aquesta diferència s'explicaria per la pròpia història natural de l'EMSP que cursa inicialment amb una forma en brots i posteriorment evoluciona a una fase progressiva. Lògicament no va existir progressió en les EMRR , amb un índex de progressió negatiu (-0.10) i en les formes progressives

no va existir diferències. Així, una vegada assolida la discapacitat irreversible, començaria la progressió de la malaltia independentment dels factors pronòstics (tasa de brots, dèficits després dels brots... etc) que hagen influït prèviament<sup>10</sup>.

Les BOC Ig G van ser determinades en 60 dels 76 pacients i van ser positives en el 68.1 %, un percentatge menor que el descrit en la literatura que és al voltant del 90 %.Les BOC Ig M es van determinar en 56 pacients i van ser positives fonamentalment en el grup d'EMRR (8 pacients) seguides del subgrup d'EMPP amb formes actives (5 pacients).

#### *Atròfia cerebral en les diferents formes clíniques*

Les formes ERR van obtindre en general unes mesures de volums majors que les formes progressives. Els paràmetre que van assolir diferències significatives entre l'EMRR i les formes progressives van ser el BPF, el volum de la escorça cerebral, de les amígdales, caudats, putàmens, pàl·lids i la escorça cerebel·losa.

L'anàlisi va mostrar diferències significatives entre les formes RR i SP (73.6 vs 70.3 ) i entre RR i PP (73.6 vs 70.7), mostrant uns majors volum en l'EMRR. Entre les formes progressives SP i PP no va haver diferències (70,3 front a 70,7 respectivament). Els nostres resultats amb absència de diferències en els volums cerebrals entre les formes progressives SP i PP, es relacionen amb el treball de De Stefano i cols<sup>170</sup> que van estudiar una gran cohort de pacients amb EM 193 CIS, 642 EMRR,192 EMSP i 133 EMPP ).Van mostrar com en les formes RR el PBVC ( percentatge de canvi de volum del cervell ) es correlacionava

amb l'edat ( $r\ 0.10, p\ 0.04$ ) i amb l'EDSS basal ( $r\ 0.12, p\ 0.003$ ) i el NBV (volum cerebral normalitzat) va mostrar diferències significatives per als CIS i EMRR (valors de NBV de  $1.167\pm 47\ \text{cm}^3$  i  $1.140\pm 53\ \text{cm}^3$  respectivament) però no per a les formes progressives SP i PP. L'estudi de Kalkers en 2002<sup>263</sup> realitzar en 83 pacients amb EM (EMRR 42, EMSP 21, EMPP 21) també va mostrar resultats similars, amb una reducció de BPF de  $-0.7\%$  a l'any, concloent que la progressió de l'atròfia cerebral era independent del curs clínic de la malaltia.

L'estudi de volum regional va mostrar en l'escorça cerebral, nuclis pàl·lids i cerebel un valors majors en les formes RR en l'anàlisi per subgrups sense mostrar diferències significatives amb SP i PP. Així, el volum de l'escorça cerebral va ser de 456,2 per a les SP i 439 per a les PP. El volum dels tàlems va ser de 12,9 per a les formes SP i 13,9 per a les PP.

En aquest sentit, quan es comparen pacients amb EMRR i EMSP si que es detecten diferències quantitatives en relació a la progressió de l'atròfia però, no hi ha estudis que analitzen l'atròfia cerebral regional entre els subtipus de les formes progressives SP i PP. Fisher i cols<sup>176</sup> van mesurar l'atròfia cerebral en la substància gris en 70 pacients amb EM i 17 controls sans (CIS 7, EMRR 36, EMSP 27) i van ser seguits durant 4 anys. Van mostrar que el volum de la substància blanca romania estable mentre que l'atròfia de la substància gris va ser 3,4 vegades superior en pacients amb CIS que van evolucionar a EMRR i 14 vegades superior en pacients amb EMSP. L'estudi longitudinal de Finisiku<sup>264</sup> realitzat sobre 73 pacients i 23 controls sans seguits durant 20 anys també va mostrar atròfia de la substància gris en les formes SP

vs RR ( -0.024 front a -0.008) I en les RR vs CIS ( -0.022 front a -0.010) .

L'atròfia cerebral en l'EM és un fet evident. Els estudis d'atròfia cerebral mostren una pèrdua significativa en el BPF (volum de parènquima cerebral) entre un 2,7 i 4,8%, en relació a controls normals (aproximadament 4 vegades major en pacients amb EM que en la població general), tant en formes remitents-recurrents<sup>265</sup> com en formes progressives<sup>266</sup>, principalment a expenses de la reducció de volum de substància gris. La detecció de major grau d'atròfia en la nostra sèrie en les formes progressives front a les formes RR, sense mostrar diferències entre els dos subtipus EMPP i EMSP podria explicar-se per la pròpia història natural de la malaltia, així quan s'assoleix un grau de discapacitat irreversible (EDSS >de 3) els factors pronòstics (nombre de brots durant els dos primers anys, dèficit residual del primer brot... ) deixen de ser rellevants i la progressió de la discapacitat ocorre de forma independent a aquests.<sup>10</sup> . Realment sembla, que també a nivell d'atròfia cerebral, la EMPP es comporte com una EMSP, a la qual se li ha amputat al fase a brots, i que aquests tindriem molt poca rellevància en el desenvolupament posterior de l'atròfia cerebral.

#### *Mesura de la càrrega lesional*

La mesura del volum lesional en T2 no va mostrar diferències significatives entre els diferents subtipus.

#### *Correlació de l'atròfia i la càrrega lesional amb els paràmetres clínics*

L'anàlisi de tota la sèrie de pacients va mostrar que el VLT2 es va correlacionar únicament amb l' EDSS basal (CCS de 0.24) , que com ja

s'ha comentant prèviament en base als estudis previs la càrrega lesional només tindria valor en els estadius inicials de l'EM<sup>248,249</sup>

En relació a les mesures d'atròfia, el BPF va ser el paràmetre que obtingué més correlacions, ja que es va correlacionar amb l'EDSS basal, EDSS actual i el temps d'evolució. Els volums dels tàlems, de l'escorça cerebral i cerebel·losa es van correlacionar amb l'EDSS actual i amb els temps d'evolució. La discrepància observada entre la mesura de la càrrega lesional i l'atròfia pot explicar-se partint de la base que aquesta última ocorre en fases precoces de la malaltia, tal i com va demostrar el grup de Perez-Miralles i cols<sup>267</sup> que van mostrar com durant els primers nous mesos després d'un CIS existeix una disminució significativa del volum cerebral en els pacients que van presentar un segon episodi clínic i que van convertir per tant a EMCD front a aquells que no el presentaren en un seguiment d'uns anys. Més, l'atròfia cerebral es correlaciona amb la discapacitat clínica no sols en estadius inicials sinó també amb la progressió com mostren els estudis realitzats en formes RR<sup>258</sup> i PP<sup>246</sup>

### **Limitacions de l'estudi**

El nostre estudi té com a limitacions que no hem realitzat les mesures de volums cerebrals global i regionals en un grup control và i la comparació de la resultats de la mostra dels pacients amb EMP ha sigut amb un grup control de pacients amb EMRR i EMSP.

L'estudi dels pacients amb EMPP i la seua posterior estratificació en formes actives i no actives i els estudis posteriors de correlació de l'atròfia s'han realitzat sobre una mostra reduïda de pacients per la qual

cosa resultaria interessant per tal d'identificar diferències significatives incrementar el nombre de pacients.

Es va analitzar el volum lesional mitjançant una segmentació manual sempre realitzada per una mateixa persona evitant així la variabilitat inter-observadors però no es va analitzar la intra-observador.

En relació a la valoració Neuropsicològica, hem basat la presència del trastorn cognitiu en les puntuacions d'una única bateria, definint l'existència d'afectació cognitiu quan els pacients obtenien una puntuació inferior als valors normatius. A més, s'ha utilitzat una bateria breu recentment validada (BNB) amb valors normatius però que no disposa d'estudis previs publicats transversals ni longitudinals en pacients amb diferents subtipus d'EM.

En el grup control de pacients amb EMRR i EMSP si que es va realitzar els estudis d'atròfia i mesura del volum lesional i paràmetres clínics però no la valoració neuropsicològica que haguera resultat útil per tal de comparar les puntuacions dels tests neuropsicològics entres els diferents subtipus d'EM

Per altra banda, a l'estudiar fonamentalment una mostra de pacients amb EMPP, que és una forma clínica de difícil diagnòstic i que molt a sovint es retrasa per la seua complexitat i ampli diagnòstic diferencial, gran part dels pacients quan van ser valorats per primera vegada en l'UEM ja presentaven una discapacitat moderada per la qual cosa no va ser possible calcular el temps que van tardar en assolir una EDSS de 3 o de 6 que són els paràmetres habituals de progressió que utilitzen els estudis publicats.

## **Futures direccions**

Finalment, del nostre estudi podem deduir que els resultats sobre la mostra de pacients amb EMPP han siguts limitats i no hem obtingut diferències significatives en les formes inflamatòries. En aquest sentit es poden plantejar futures investigacions en l'EMPP, dissenyant un estudi longitudinal en controls sans i en pacients amb EMPP en estadis inicials, per tal de poder analitzar la progressió clínica i radiològica amb estudis seriatos de Ressonància convencional i amb mesura de l'atròfia cerebral i també medul·lar. Sembla interessant a més per tal de aprofundir en la detecció de la inflamació a banda de l'estudi de bandes oligoclonals en LCR, incloure marcadors de ruptura de la barrera hematoencefàlica com les metallo proteïnases de matriu (MMP) i de progressió com els neurofilaments. Així doncs, el fet d'incloure altres marcadors d'inflamació en el LCR i de progressió com les mesures d'atròfia medul·lar i els neurofilaments en LCR juntament amb un seguiment llarg dels pacients ens podria ajudar a comprendre millor la patogènia d'aquesta forma d'EM.

L'estreta correlació entre la afectació neuropsicològica i l'atròfia cerebral ens hauria de dur a aprofundir en la recerca d'un marcador d'imatge subrogat de la afectació cognitiva en la EM.



## 7. Conclusions finals



## 7. Conclusions finals.

En aquest treball s'han estudiat fonamentalment les característiques d'una mostra de pacients amb EMPP i posteriorment s'ha comparat amb un grup control d'EMRR i EMSP. Les conclusions del nostre estudi es poden resumir en les següents afirmacions:

1. L'afectació cognitiva en les formes d'EM primàries progressives s'ha detectat en el 100 % dels pacients, mostrant una correlació significativa entre el grau d'atròfia (a expenses fonamentalment de la substància gris) i l'afectació cognitiva .

2. Els pacients amb EMPP constitueixen un subgrup heterogeni d'EM amb formes actives (inflamatòries) i no actives en base a l'activitat de la malaltia però no hem pogut demostrar diferències en el nostre estudi en relació a la progressió, afectació cognitiva i a l'atròfia cerebral entre els dos subtipus d' EMPP.

3. L'atròfia cerebral en els pacients amb EMPP és igual a la observada en les formes secundàries progressives d'EM, sense observar-se diferències entre els dos subtipus. En les formes progressives l'atròfia cerebral no es relaciona amb els paràmetres clínics ni d'història natural.

4. La càrrega lesional en T2 no ha mostrat correlacions amb l'afectació cognitiva ni amb els paràmetres clínics en els pacients amb EMPP.

5. L'atròfia cerebral global i regional de tota la mostra de pacients amb EM es correlaciona amb la progressió de la malaltia des de l'inici (EDSS basal, temps d'evolució, EDSS actual) i pot constituir un marcador de progressió, mentre que la càrrega lesional en T2 només es correlaciona amb l'EDSS basal en pacients amb EMRR.



## 8. Índex de figures i taules



## 8.1. Figures.

<b>Figura 1.</b> Representació gràfica de la evolució des de l'inici de la Malaltia	3
<b>Figura 2.</b> Disability Status Scale	4
<b>Figura 3.</b> Escala EDSS	5
<b>Figura 4:</b> Representació esquemàtica de la formació inicial d'una placa	16
<b>Figura 5.</b> Inflamació meníngia en la medulla espinal.	19
<b>Figura 6.</b> Esquema de la participació de les cèl·lules B en l'EM	25
<b>Figura 7.</b> Gràfica de supervivència de Kaplan Meier de duració de la malaltia front a grau d'inflamació meníngia	27
<b>Figura 8.</b> Formes evolutives de l'EM	28
<b>Figura 9.</b> Descripció del fenotipus progressiu de l'EM. Revisió 2013	31
<b>Figura 10.</b> Anàlisi de Kaplan Meier en pacients amb BOC Ig M lipidoespecífiques	39
<b>Figura 11.</b> Relació de lesions captants de gadolini en RM i presència de BOC Ig M	40
<b>Figura 12.</b> Lesions típiques D'EM	42
<b>Figura 13.</b> Forats negres	43
<b>Figura 14.</b> Lesions d'EM amb captació de contrast	44
<b>Figura 15.</b> Atròfia cerebral	46
<b>Figura 16.</b> Escalat terapèutic en l'EM	53
<b>Figura 17.</b> Classificació dels 1007 pacients de l'UEM en base a les formes clíniques de Lublin	68
<b>Figura 18.</b> Nova classificació de les formes progressives	70
<b>Figura 19.</b> Imatge adquirides amb segmentació i processament	

<i>per a mesurar la càrrega lesional</i>	82
<b>Figura 20.</b> <i>Imatges on es mostra el procés de segmentació amb Neuroquan</i>	83
<b>Figura 21.</b> <i>Distribució de les formes clíniques estudiades</i>	89
<b>Figura 22:</b> <i>Anàlisi del FCRST en la població amb EMPP</i>	99
<b>Figura 23:</b> <i>Anàlisi de l'ECT en la població amb EMPP</i>	99
<b>Figura 24:</b> <i>Anàlisi del SDMT en la població amb EMPP</i>	100
<b>Figura 25:</b> <i>Anàlisi del temps total en fer el PASAT en la població amb EMPP</i>	100
<b>Figura 26:</b> <i>Anàlisi dels encerts en el PASAT en la població amb EMPP</i>	101
<b>Figura 27:</b> <i>Anàlisi de la puntuació total de la BNB) en la població amb EMPP</i>	101
<b>Figura 28:</b> <i>Correlació entre el BPF i els 5 components de la BNB</i>	107
<b>Figura 29:</b> <i>Anàlisi de la Edat d'inici en funció de les formes clíniques</i>	110
<b>Figura 30:</b> <i>Anàlisi de l' EDSS actual en funció de les formes Clíniques</i>	110
<b>Figura 31:</b> <i>Anàlisi de l'IPA (Índex de Progressió Anual) en funció de les formes clíniques.</i>	111
<b>Figura 32:</b> <i>BPF en funció de les formes clíniques</i>	116
<b>Figura 33:</b> <i>Volum dels tàlems, en funció de les formes Clíniques</i>	116
<b>Figura 34:</b> <i>Volum de la escorça cerebral, en funció de les formes clíniques</i>	117
<b>Figura 35:</b> <i>Volum de les amígdals, en funció de les formes clíniques</i>	117



<b>Figura 36:</b> Volum dels nuclis caudats, en funció de les formes clíniques	118
<b>Figura 37:</b> Volum dels nuclis putàmens, en funció de les formes clíniques	118
<b>Figura 38:</b> Volum dels nuclis pàl·lids, en funció de les formes clíniques	119
<b>Figura 39:</b> Volum de la escorça cerebel·losa, en funció de les formes clíniques	119
<b>Figura 40.</b> Distribució del VLT2 en funció de les formes Clíniques	120
<b>Figura 41.</b> Correlació entre la EDSS i el volum dels Hipocamps	123
<b>Figura 42.</b> Correlació entre el VLT2 i la atròfia cerebral global i regional	125

## 8.2. Taules

<b>Taula 1.</b> Manifestacions clíniques al inici de la malaltia	32
<b>Taula 2.</b> Evolució de les lesions i l'atròfia en els diferents subtipus d'EM	48
<b>Taula 3.</b> Assajos clínics actuals en EMPP	55
<b>Taula 4.</b> Procediments de l'estudi que es van realitzar en cada subgrup de pacients	72
<b>Taula 5.</b> Característiques demogràfiques, clíniques i volumètriques de tota la sèrie sota estudi.	90
<b>Taula 6:</b> Característiques clíniques i demogràfiques de la sèrie de pacients amb EMPP	92

<b>Taula 7.</b> <i>Característiques paraclíniques (potencials evocats i BOC) de la sèrie de pacients amb EMPP</i>	94
<b>Taula 8.</b> <i>Característiques de imatge de la EMPP als estudis convencionals</i>	95
<b>Taula 9.</b> <i>Característiques de imatge de la EMPP als estudis d'atròfia Cerebral</i>	96
<b>Taula 10.</b> <i>Distribució dels pacients per grups d'edat/anys d'escolaritat</i>	97
<b>Taula 11.</b> <i>Resultats dels test neuropsicològics</i>	98
<b>Taula 12:</b> <i>Correlació clínica i radiològica dels pacients amb EMPP</i>	104
<b>Taula 13.</b> <i>Correlació clínico-neuropsicològica</i>	106
<b>Taula 14 :</b> <i>Correlació entre les variables de RM (VLT2 i atròfia) i els test neuropsicològics</i>	108
<b>Taula 15.</b> <i>Característiques clíniques del grup control (EMRR i EMSP) vs. EMPP</i>	111
<b>Taula 16.</b> <i>Estudi comparatiu del resultats d'atròfia cerebral entre els pacients amb EMPP i el grup control (EMRR més EMSP)</i>	113
<b>Taula 17:</b> <i>Correlació clínica i radiològica de l' EMRR</i>	121
<b>Taula 18:</b> <i>Correlació clínica i radiològica dels pacients amb EMSP</i>	122
<b>Taula 19:</b> <i>Correlació clínica i radiològica de tota la sèrie de pacients afectes d'EM</i>	124

## 9. Abreviatures



## 9. Abreviatures

**ASCT:** *autotrasplant de cèl.lules mare*

**BHE:** *barrera hematoencefàlica*

**BRB-N:** *bateria breu reproduïble* (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests)

**BNB:** *bateria neuropsicolgica breu*

**BOC:** *bandes oligoclonals*

**BPF:** *brain parenchymal fraction*

**CCS:** *coeficient de correlació de Sperman*

**CIS:** *síndrome clínica aïllada*

**CMH:** *complexe major d'histocompatibilitat*

**DIS:** *disseminació en espai*

**DIT:** *disseminació en temps*

**EM:** *Esclerosi múltiple*

**EMCD:** *Esclerosi múltiple clínicament definida*

**ECT:** *evocació categorial total*

**EDSS:** *escala de discapacitat de Kurtzke*

**EFC:** *escala funcional composta*

**EMPP:** *esclerosi múltiple primària progressiva*

**EMRR:** *esclerosi múltiple remitent-recurrent*

**EMSP :** *esclerosi múltiple secundària progressiva*

**FCSRT:** *free and cued selective reminding test*

**FLM:** *folicles linfoides meninges*

**FNT:** *factor de necrosi tumoral*

**HMS:** *hipermutació somàtica*

**Ig G:** *immunoglobulina G*

**Ig M:** *immunoglobulina M*

**IFN:** *interferó*

**IL:** *interleuquina*

**LCR:** *líquid cefalorraquidi*

**LE:** *lípidoespecífiques*

**MAG:** *glicoproteïna associada a la mielina*

**MSFC:** *escala funcional composta*

**MDL:** *memòria diferida lliure*

**MDF:** *memòria diferida facilitada*

**MIF:** *memòria immediata facilitada*

**MIL:** *memòria immediata lliure*

**MRS:** *espectrocòpia de protó*

**MTR:** *transferència de magnetització*

**NAA:** *N-acetil-aspartat*

**PASAT:** *Paced Auditory Serial Addition Test*

**PBVC:** *percentatge de canvi del volum cerebral*

**RM:** *ressonància magnética*

**TAC:** *tomografia axial computaritzada*

**Th:** *cèl.lules T helper*

**TMO:** *trasplant de medul.la òsia.*

**SBAN:** *substància blanca d'aparença normal*

**SDMT:** *symbol digit modalities test*

**SGAN:** *substància gris d'aparença normal*

**SNC:** *sistema nerviós central*

**UEM:** *Unitat d'Esclerosi múltiple*

**VLT2:** *volum lesional en T2*





## 10. Bibliografia



## 10. Bibliografia

1. Smith kJ,McDonald WI.The pathophysiology of multiple sclerosis: the mechanism underlying the production of symptoms and the natural history of multiple sclerosis.Philos Trans R Soc Lon B Biol Sci 1999;354(1390):1649-73.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet. 2002 Apr 6;359(9313):1221-31
3. Diaz-Villoslada P, Shih A, Shao L, Genain CP, Hauser SL. Autoreactivity to myelin antigens: myelin/oligodendrocyte glycoprotein is a prevalent autoantigen. J Neuroimmunol. 1999 Sep 1; 99(1):36-43.
4. Dublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. NationalMultiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis.Neurology. 1996 Apr;46(4):907-11
5. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. -.N Engl J Med. 2000 Sep 28;343(13):938-52
6. Fernandez O. Esclerosi Múltiple 2ª edició,2005 McGraw Hill Interamericana
7. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. The natural history of primary progressive MS in British Columbia, Canada. Neurology 2005;65: 1919–23.
8. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. N Engl J Med. 2000 Nov 16;343(20):1430-8.
9. Kremenchutzky M, Rice G, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. Brain 2006; 129: 584–94.
10. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, Edan G. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. Brain. 2010 Jul;133(Pt 7):1900-13

11. Runmarker B, Andersson C, Odén A, Andersen O. Prediction of outcome in multiple sclerosis based on multivariate models. *J Neurol*. 1994 Oct;241(10):597-604.
12. . Natural history of multiple sclerosis: early prognostic factors. *Neurol Clin*. 2011 May;29(2):279-92
13. Myhr KM, Riise T, Vedeler C, Nortvedt MW, Grønning R, Midgard R, Nyland HI. Disability and prognosis in multiple sclerosis: demographic and clinical variables important for the ability to walk and awarding of disability pension. *Mult Scler*. 2001 Feb;7(1):59-65.
14. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444-52.
15. Kurtzke JF. Disability rating scales in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1984;436:347-60.
16. Izquierdo G, Ruiz-Peña JL .Clinical evaluation of multiple sclerosis: quantification by use of scales. *Rev Neurol*. 2003 Jan 16-31;36(2):145-52.
17. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991;41:685 – 91.
18. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol* 2001;58:1602 – 6
19. Eriksson M, Andersen O, Runmarker B, Long-term follow up of patients with clinical isolated multiple sclerosis, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2003; 9(3): 260-74.
20. Weishenker BG, Issa M, Barkerville J. Long-term and short-term outcome of multiple sclerosis. A 3-year follow-up study. *Achr Neurol*, 1996; 53: 353-8.
21. Scafari A, Neuhaus A, Daumer M, Muraro PA, Ebers GC. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Jan;85(1):67-75.
22. Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain*. 2006 Mar;129(Pt 3):595-605

23. Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, Hutchinson M. *New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. Neurology. 2010 Jun 15;74(24):2004-15*
24. Runmarker B, Andersen O. *Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. Brain. 1993 Feb;116 ( Pt 1):117-34.*
25. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H. *The natural history of primary progressive multiple sclerosis. Neurology. 2009 Dec 8;73(23):1996-2002.*
26. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW. *New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol. 1983 Mar;13(3):227-31.*
27. Rose AS, Ellison GW, Myers LW, Tourtellotte WW. *Criteria for the clinical diagnosis of multiple sclerosis. Neurology. 1976 Jun;26(6 PT 2):20-2*
28. Schumacher GA. *Critique of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. Neurology. 1974 Nov;24(11):1010-4.*
29. Montalban X, Tintoré M, Swanton J, Barkhof F, Fazekas F, Filippi M, Frederiksen J, Kappos L, Palace J, Polman C, Rovaris M, de Stefano N, Thompson A, Yousry T, Rovira A, Miller DH. *MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. Neurology. 2010 Feb 2;74(5):427-34.*
30. Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, Brochet B, Filippi M, Miller DH, Polman CH, Stevenson VL, McDonald WI. *Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. Ann Neurol. 2000 Jun;47(6):831-5.*
31. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J et al. *Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. Brain. 1999 May;122 ( Pt 5):871-82.*
32. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol. 2001 Jul;50(1):121-7.*

33. Barkhof F, Filippi M, Miller D, Scheltens P, Campi A, Polman C, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite Multiple Sclerosis. *Brain* 1997; 120: 2059- 2069.
34. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005 Dec;58(6):840-6.
35. Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, Miszkief KA, Thompson AJ, Plant GT, Miller DH. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Jul;77(7):830-3
36. Rovira A, Swanton J, Tintoré M, Huerga E, Barkhof F, Filippi M, Frederiksen JL, Langkilde A, Miszkief K, Polman C, Rovaris M, Sastre-Garriga J, Miller D, Montalban X. A single, early magnetic resonance imaging study in the diagnosis of multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009 May;66(5):587-92
37. Charcot JM. Histologie de la sclérose en plaques. *Gaz Hop (Paris)* 1868;41:554-566.
38. *Brain*. 1997 Mar;120 ( Pt 3):393-9.Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions.Ferguson B<sup>1</sup>, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH.
39. *N Engl J Med*. 1998 Jan 29;338(5):278-85. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1998 Jan 29;338(5):278-85.
40. Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, Stigliano E, Aloisi F. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathol*. 2004 Apr;14(2):164-74.
41. Lassmann H. Neuropathology in multiple sclerosis: new concepts. *Mult Scler*. 1998 Jun;4(3):93-8.
42. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis-the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med*. 2006 Mar 2;354(9):942-55
43. Villoslada P, Esclerosi múltiple,2010,Marge Médica Books

44. Brownell B, Hughes JT. *The distribution of plaques in the cerebrum in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1962 Nov;25:315-20.
45. Kidd D, Barkhof F, McConnell R, Algra PR, Allen IV, Revesz T. *Cortical lesions in multiple sclerosis. Brain.* 1999 Jan;122 ( Pt 1):17-26.
46. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, Schmidbauer M, Parisi JE, Lassmann H. *Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. Brain.* 2005 Nov;128(Pt 11):2705-12
47. Peterson JW, Bö L, Mörk S, Chang A, Trapp BD. *Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. Ann Neurol.* 2001 Sep;50(3):389-400.
48. Vvan Horssen J<sup>1</sup>, Brink BP, de Vries HE, van der Valk P, Bø L. *The blood-brain barrier in cortical multiple sclerosis lesions. J Neuropathol Exp Neurol.* 2007 Apr;66(4):321-8.
49. Vercellino M<sup>1</sup>, Plano F, Votta B, Mutani R, Giordana MT, Cavalla P. *Grey matter pathology in multiple sclerosis. J Neuropathol Exp Neurol.* 2005 Dec;64(12):1101-7.
50. Gilmore CP, Bö L, Owens T, Lowe J, Esiri MM, Evangelou N. *Spinal cord gray matter demyelination in multiple sclerosis-a novel pattern of residual plaque morphology. Brain Pathol.* 2006 Jul;16(3):202-8.
51. Ge Y, Law M, Herbert J, Grossman RI. *Prominent perivenular spaces in multiple sclerosis as a sign of perivascular inflammation in primary demyelination. AJNR Am J Neuroradiol.* 2005 Oct;26(9):2316-9.
52. Dawson JW. *The histology of disseminated sclerosis. Transactions of the Royal Society of Edinburgh* 1916;50:517-740
53. Adams CW. *Pathology of multiple sclerosis: progression of the lesion. Br Med Bull.* 1977 Jan;33(1):15-20
54. Magliozzi R, Howell O, Vora A, Serafini B, Nicholas R, Puopolo M, Reynolds R, Aloisi F. *Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. Brain.* 2007 Apr;130(Pt 4):1089-104.

55. Baranzini SE, Jeong MC, Butunoi C, Murray RS, Bernard CC, Oksenberg JR. *B cell repertoire diversity and clonal expansion in multiple sclerosis brain lesions. J Immunol.* 1999 Nov 1;163(9):5133-44.
56. Colombo M, Dono M, Gazzola P, Roncella S, Valetto A, Chiorazzi N, Mancardi GL, Ferrarini M. *Accumulation of clonally related B lymphocytes in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. J Immunol.* 2000 Mar 1;164(5):2782-9.
57. Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, Stigliano E, Aloisi F. *Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. Brain Pathol.* 2004 Apr;14(2):164-74.
58. Beltrán E, Obermeier B, Moser M, Coret F, Simó-Castelló M, Boscá I, Pérez-Miralles F, Villar LM, Senel M, Tumani H, Hohlfeld R, Casanova B, Dornmair K. *Intrathecal somatic hypermutation of IgM in multiple sclerosis and neuroinflammation. Brain.* 2014 Oct;137(Pt 10):2703-14. doi: 10.1093/brain/awu205. Epub 2014 Jul 23.
59. Hafler DA, Slavik JM, Anderson DE, O'Connor KC, De Jager P, Baecher-Allan C. *Multiple sclerosis. Immunol Rev.* 2005 Apr;204:208-31
60. Meinl E, Krumbholz M, Hohlfeld R. *B lineage cells in the inflammatory central nervous system environment: migration, maintenance, local antibody production, and therapeutic modulation. Ann Neurol.* 2006 Jun;59 (6):880-92.
61. Ozawa K, Suchanek G, Breitschopf H, Brück W, Budka H, Jellinger K, Lassmann H. *Patterns of oligodendroglia pathology in multiple sclerosis. Brain.* 1994 Dec;117 ( Pt 6):1311-22.
62. Confavreux C, Vukusic S. *Accumulation of irreversible disability in multiple sclerosis: from epidemiology to treatment. Clin Neurol Neurosurg.* 2006 Mar;108(3):327-32.
63. Storch M, Lassmann H. *Pathology and pathogenesis of demyelinating diseases. Curr Opin Neurol.* 1997 Jun;10(3):186-92
64. Androdias G, Reynolds R, Chanal M, Rittleng C, Confavreux C, Nataf S. *Meningeal T cells associate with diffuse axonal loss in multiple sclerosis spinal cords. Ann Neurol.* 2010 Oct;68(4):465-76.



65. Trapp BD, Nave KA. *Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder?. Annu Rev Neurosci.* 2008;31:247-69.
66. Babbe H, Roers A, Waisman A, Lassmann H, Goebels N, Hohlfeld R, Friese M, Schröder R, Deckert M, Schmidt S, Ravid R, Rajewsky K. *Clonal expansions of CD8(+) T cells dominate the T cell infiltrate in active multiple sclerosis lesions as shown by micromanipulation and single cell polymerase chain reaction. J Exp Med.* 2000 Aug 7;192(3):393-404.
67. Trapp BD, Stys PK. *Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. Lancet Neurol.* 2009 Mar;8(3):280-91.
68. Nave KA, Trapp BD. *Axon-glia signaling and the glial support of axon function. Annu Rev Neurosci.* 2008;31:535-61.
69. Pascual AM, Martínez-Bisbal MC, Boscá I, Valero C, Coret F, Martínez-Granados B, Martí-Bonmati L, Mir A, Celda B, Casanova B. *Axonal loss is progressive and partly dissociated from lesion load in early multiple sclerosis. Neurology.* 2007 Jul 3;69(1):63-7.
70. Lappe-Siefke C, Goebbels S, Gravel M, Nicksch E, Lee J, Braun PE, Griffiths IR, Nave KA. *Disruption of Cnp1 uncouples oligodendroglial functions in axonal support and myelination. Nat Genet.* 2003 Mar;33(3):366-74.
71. Dutta R, McDonough J, Yin X, Peterson J, Chang A, Torres T, Gudz T, Macklin WB, Lewis DA, Fox RJ, Rudick R, Mirnics K, Trapp BD. *Mitochondrial dysfunction as a cause of axonal degeneration in multiple sclerosis patients. Ann Neurol.* 2006 Mar;59(3):478-89.
72. Choi SR, Howell OW, Carassiti D, Magliozzi R, Gveric D, Muraro PA, Nicholas R, Roncaroli F, Reynolds R. *Meningeal inflammation plays a role in the pathology of primary progressive multiple sclerosis. Brain.* 2012 Oct;135(Pt 10):2925-37.
73. Villar LM, Casanova B, Ouamara N, Comabella M, Jalili F, Leppert D, de Andrés C, Izquierdo G, Arroyo R, Avşar T, Lapin SV et al. *Immunoglobulin M oligoclonal bands: biomarker of targetable inflammation in primary progressive multiple sclerosis. Ann Neurol.* 2014 Aug;76(2):231-40.
74. *Abstract ECTRIMS 2015. Ocrelizumab in PPMS. OLYMPUS Trial*

75. Compston A, Coles A. *Multiple sclerosis. Lancet. 2008 Oct 25;372(9648):1502-17.*
76. Lassmann H. *Pathology and disease mechanisms in different stages of multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2013 Oct 15;333(1-2):1-4.*
77. Weissert R. *The immune pathogenesis of multiple sclerosis. J Neuroimmune Pharmacol. 2013 Sep;8(4):857-66*
78. Hartung HP, Kieseier BC. *The new therapeutic landscape in multiple sclerosis: exciting times and new perspectives. Curr Opin Neurol. 2014 Jun;27(3):243-5.*
79. *International Multiple Sclerosis Genetics Consortium Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. Nature. 2011 Aug 10;476(7359):214-9*
80. Ascherio A, Munger KL. *Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. Ann Neurol. 2007 Jun;61(6):504-13.*
81. Levin LI, Munger KL, O'Reilly EJ, Falk KI, Ascherio A. *Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. Ann Neurol. 2010 Jun;67(6):824-30.*
82. Gao Z, Nissen JC, Ji K, Tsirka SE. *The experimental autoimmune encephalomyelitis disease course is modulated by nicotine and other cigarette smoke components. PLoS One. 2014 Sep 24;9(9):e107979*
83. Ochoa-Repáraz J, Mielcarz DW, Ditrio LE, Burroughs AR, Begum-Haque S, Dasgupta S, Kasper DL, Kasper LH. *Central nervous system demyelinating disease protection by the human commensal Bacteroides fragilis depends on polysaccharide A expression. J Immunol. 2010 Oct 1;185(7):4101-8.*
84. Miljković D, Spasojević I. *Multiple sclerosis: molecular mechanisms and therapeutic opportunities. Antioxid Redox Signal. 2013 Dec 20;19(18):2286-334*
85. Harrington LE, Mangan PR, Weaver CT. *Expanding the effector CD4 T-cell repertoire: the Th17 lineage. Curr Opin Immunol. 2006 Jun;18(3):349-56*
86. Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, Murphy CA, Joyce B, Seymour B, Lucian L, To W et al. *Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. Nature. 2003 Feb 13;421(6924):744-8.*

87. Lock C, Hermans G, Pedotti R, Brendolan A, Schadt E, Garren H, Langer-Gould A, Strober S et al. Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis. *Nat Med.* 2002 May;8(5):500-8
88. Hohlfeld R, Wekerle H. Immunological update on multiple sclerosis. Hohlfeld R, Wekerle H. *Curr Opin Neurol.* 2001 Jun;14(3):299-304
89. Abaira V, Alvarez-Cermeño JC, Arroyo R, Cámara C, Casanova B et al. Utility of oligoclonal IgG band detection for MS diagnosis in daily clinical practice. *J Immunol Methods.* 2011 Aug 31;371(1-2):170-3.
90. Thompson EJ, Kaufmann P, Rudge P. Sequential changes in oligoclonal patterns during the course of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1983 Jun;46(6):547-50.
91. Villar LM, Masjuan J, González-Porqué P, Plaza J, Sádaba MC, Roldán E, Bootello A, Alvarez-Cermeño JC. Intrathecal IgM synthesis predicts the onset of new relapses and a worse disease course in MS. *Neurology.* 2002 Aug 27;59(4):555-9
91. Howell OW, Reeves CA, Nicholas R, Carassiti D, Radotra B et al. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain.* 2011 Sep;134(Pt 9):2755-71
92. Haugen M, Frederiksen JL, Degn M. B cell follicle-like structures in multiple sclerosis-with focus on the role of B cell activating factor. *J Neuroimmunol.* 2014 Aug 15;273(1-2):1-7
93. Vvon Büdingen HC, Palanichamy A, Lehmann-Horn K, Michel BA, Zamvil SS. Update on the autoimmune pathology of multiple sclerosis: B-cells as disease-drivers and therapeutic targets. *Eur Neurol.* 2015;73(3-4):238-46.
94. Gay FW, Drye TJ, Dick GW, Esiri MM. The application of multifactorial cluster analysis in the staging of plaques in early multiple sclerosis. Identification and characterization of the primary demyelinating lesion. *Brain.* 1997 Aug;120 (Pt 8):1461-83.
95. Tutuncu M, Tang J, Zeid NA, Kale N, Crusan DJ, Atkinson EJ, Siva A, Pittock SJ, Pirko I, Keegan BM, Lucchinetti CF, Noseworthy JH et al. Onset of

- progressive phase is an age-dependent clinical milestone in multiple sclerosis. Mult Scler. 2013 Feb;19(2):188-98.*
- 96.** Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. *Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. Nat Rev Neurol. 2012 Nov 5;8(11):647-56*
- 97.** Popescu BF, Lucchinetti CF. . *Meningeal and cortical grey matter pathology in multiple sclerosis. BMC Neurol. 2012 Mar 7;12:11*
- 98.** Bradl M, Lassmann H. *Progressive multiple sclerosis. Semin Immunopathol. 2009 Nov;31(4):455-65*
- 99.** Romme Christensen J, Börnsen L, Ratzer R, Piehl F, Khademi M, Olsson T, Sørensen PS, Sellebjerg F. *Systemic inflammation in progressive multiple sclerosis involves follicular T-helper, Th17- and activated B-cells and correlates with progression. PLoS One. 2013;8(3):e57820.*
- 100.** *Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. Friese MA, Schattling B, Fugger L. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2014 Apr;10(4):225-38*
- 101.** Compston A. *The 150th anniversary of the first depiction of the lesions of multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1988 Oct;51(10):1249-52*
- 102.** Stevenson VL, Miller DH, Rovaris M, Barkhof F, Brochet B, Dousset V et al. *Primary and transitional progressive MS: a clinical and MRI cross-sectional study. Neurology. 1999 Mar 10;52(4):839-45*
- 103.** Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ. *Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014 Jul 15;83(3):278-86*
- 104.** E Moral et al. *Guía oficial de práctica clínica en Esclerosi múltiple 2014. Publicaciones de la Sociedad Española de Neurología*
- 105.** Mesulam M. *Neurocognitive networks and selectively distributed processing. Rev Neurol (Paris). 1994 Aug-Sep;150(8-9):564-9*
- 106.** Richardson JT, Robinson A, Robinson I. *Cognition and multiple sclerosis: a historical analysis of medical perceptions. J Hist Neurosci. 1997 Dec;6(3):302-19*

107. Rao SM. *Neuropsychology of multiple sclerosis. Curr Opin Neurol* 1995; 8: 216-20.
108. Sepulcre J, Vanotti S, Hernández R, Sandoval G, Cáceres F, Garcea O, Villoslada P. *Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. Mult Scler.* 2006 Apr;12(2):187-95
109. Scherer P, Baum K, Bauer H, Göhler H, Miltenburger C. *Normalization of the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests (BRB-N) for German-speaking regions. Application in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis patients. Nervenarzt.* 2004 Oct;75(10):984-90.
110. Boringa JB, Lazeron RH, Reuling IE, Adèr HJ, Pfenning L, Lindeboom J et al. *The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. Mult Scler.* 2001 Aug;7(4):263-7
111. Forn C, Belenguer A, Parcet-Ibars MA, Avila C. *Information-processing speed is the primary deficit underlying the poor performance of multiple sclerosis patients in the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). J Clin Exp Neuropsychol.* 2008 Oct;30(7):789-96..
112. Tombaugh TN. *A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). Arch Clin Neuropsychol.* 2006 Jan;21(1):53-76.
113. Duque P, Ibanez J, Del Barco A, Sepulcre J, de Ramon E, Fernandez-Fernandez O; grupo de estudio de la Bateria Neuropsicológica Breve en la Esclerosis Múltiple (BNBEM). *Normalisation and validation of the Brief Neuropsychological Battery as the reference neuropsychological test in multiple sclerosis. Rev Neurol.* 2012 Mar 1;54(5):263-70
114. Meulen EF, Schmand B, van Campen JP, de Koning SJ, Ponds RW, Scheltens P, Verhey FR. *The seven minute screen: a neurocognitive screening test highly sensitive to various types of dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 May;75(5):700-5.

115. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991 May;41(5):685-91.
116. Peyser JM, Edwards KR, Poser CM, Filskov SB. Cognitive function in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1980 Sep;37(9):577-9.
117. Achiron A, Barak Y. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Apr;74(4):443-6.
118. Feuillet L, Reuter F, Audoin B, Malikova I, Barrau K, Cherif AA, Pelletier J. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007 Jan;13(1):124-7
119. Dujardin K, Donze AC, Hautecoeur P. Attention impairment in recently diagnosed multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 1998 Jan;5(1):61-66.
120. Demaree HA, DeLuca J, Gaudino EA, Diamond BJ. Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis: implications for rehabilitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 Nov;67(5):661-3.
121. Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 1995 Jun;8(3):216-20.
122. Achiron A, Ziv I, Djaldetti R, Goldberg H, Kuritzky A, Melamed E. Aphasia in multiple sclerosis: clinical and radiologic correlations. *Neurology*. 1992 Nov;42(11):2195-7.
123. Lynch SG, Parmenter BA, Denney DR. The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005 Aug;11(4):469-76.
124. Gaudino EA, Chiaravalloti ND, DeLuca J, Diamond BJ. A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive, multiple sclerosis. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2001 Jan;14(1):32-44
125. Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonnevile LM, de Groot V, Reuling IE, Polman CH. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology*. 2004 Jul 27;63(2):335-9

- 126.** De Sonneville LM, Boringa JB, Reuling IE, Lazeron RH, Adèr HJ, Polman CH. Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia*. 2002;40(11):1751-65.
- 127.** Ruet A, Deloire M, Charré-Morin J, Hamel D, Brochet B. Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2013 Apr 16;80(16):1501-8.
- 128.** Strober LB. Fatigue in multiple sclerosis: a look at the role of poor sleep. *Front Neurol*. 2015 Feb 12;6:21.
- 129.** Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*. 1994 Feb;21(1):9-14
- 130.** Kostulas VK, Link H, Lefvert AK. Oligoclonal IgG bands in cerebrospinal fluid. Principles for demonstration and interpretation based on findings in 1114 neurological patients. *Arch Neurol*. 1987 Oct;44(10):1041-4.
- 131.** Masjuan J, Alvarez-Cermeño JC, García-Barragán N, Díaz-Sánchez M, Espiño M, Sádaba MC et al. Clinically isolated syndromes: a new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology*. 2006 Feb 28;66(4):576-8
- 132.** Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, Ohman S, Racke MK, Sharief M, Sindic CJ, Sellebjerg F, Tourtellotte WW. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol*. 2005 Jun;62(6):865-70
- 133.** von Büdingen HC, Gulati M, Kuenzle S, Fischer K, Rupprecht TA, Goebels N. Clonally expanded plasma cells in the cerebrospinal fluid of patients with central nervous system autoimmune demyelination produce "oligoclonal bands". *J Neuroimmunol*. 2010 Jan 25;218(1-2):134-9
- 134.** Kostulas VK, Link H, Lefvert AK. Oligoclonal IgG bands in cerebrospinal fluid. Principles for demonstration and interpretation based on findings in 1114 neurological patients. *Arch Neurol*. 1987 Oct;44(10):1041-4

- 135.** Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol.* 2000 Jun;47(6):707-17.
- 136.** Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, Bar-Or A, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *136-. Engl J Med.* 2008 Feb 14;358(7):676-88
- 137.** Villar LM, Masterman T, Casanova B, Gómez-Rial J, Espiño M, Sádaba MC et al. *J Neuroimmunol.* CSF oligoclonal band patterns reveal disease heterogeneity in multiple sclerosis.2009 Jun 25;211(1-2):101-4.
- 138.** CSF analysis in suspected MS: do bands aid? Hintzen RQ, Giovannoni G CSF analysis in suspected MS: do bands aid? *Neurology.* 2008 Mar 25;70(13 Pt 2):1059-60
- 139.** <sup>(a)</sup> Tintoré M, Rovira A, Río J, Tur C, Pelayo R, Nos C, Téllez N, Perkal H, Comabella M, Sastre-Garriga J, Montalban X. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology.* 2008 Mar 25;70(13 Pt 2):1079-83
- 139** <sup>(b)</sup>. Sellebjerg F, Christiansen M, Garred P. MBP, anti-MBP and anti-PLP antibodies, and intrathecal complement activation in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 1998 Jun;4(3):127-31
- 140.** Frequin ST, Barkhof F, Lamers KJ, Hommes OR, Borm GF. CSF myelin basic protein, IgG and IgM levels in 101 MS patients before and after treatment with high-dose intravenous methylprednisolone. *Acta Neurol Scand.* 1992 Sep;86(3):291-7.
- 141.** Intrathecal IgM synthesis is a prognostic factor in multiple sclerosis. Villar LM, Masjuan J, González-Porqué P, Plaza J, Sádaba MC, Roldán E, Bootello A, Alvarez-Cermeño JC. Intrathecal IgM synthesis is a prognostic factor in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2003 Feb;53(2):222-6.
- 142.** Jongen PJ, Lycklama a Nijeholt G, Lamers KJ, Doesburg WH, Barkhof F, Lemmens WA, Klasen IS, Hommes OR. Cerebrospinal fluid IgM index



*correlates with cranial MRI lesion load in patients with multiple sclerosis. Eur Neurol. 2007;58(2):90-5*

- 143.** <sup>(a)</sup> Villar LM, Sadaba MC, Roldan E, Masjuan J, Gonzalez-Porque P, Villarrubia N, et al. *Intrathecal synthesis of oligoclonal IgM against myelin lipids predicts an aggressive disease course in MS. J Clin Invest 2005; 115: 187-94.*
- 143** <sup>(b)</sup>. Villar LM, Casanova B, Ouamara N, Comabella M, Jalili F, Leppert D, de Andrés C, Izquierdo G, Arroyo R et al. *Immunoglobulin M oligoclonal bands: biomarker of targetable inflammation in primary progressive multiple sclerosis. Ann Neurol. 2014 Aug;76(2):231-40.*
- 144.** Uhlenbrock D, Seidel D, Gehlen W, Beyer HK, Haan J, Dickmann E, Zeit T, Herbe E. *MR imaging in multiple sclerosis: comparison with clinical, CSF, and visual evoked potential findings. AJNR Am J Neuroradiol. 1988 Jan-Feb;9(1):59-67.*
- 145.** Barkhof F. *The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. Curr Opin Neurol. 2002 Jun;15(3):239-45.*
- 146.** Miller DH, Grossman RI, Reingold SC, McFarland HF. *The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. Brain 1998; 121:3-24.*
- 147.** Filippi M, Paty DW, Kappos L, Barkhof F, Compston DA, Thompson AJ, Zhao GJ, Wiles CM, McDonald WI, Miller DH. *Correlations between changes in disability and T2-weighted brain MRI activity in multiple sclerosis: a follow-up study. Neurology. 1995 Feb;45(2):255-60.*
- 148.** van Waesberghe JH, Kamphorst W, De Groot CJ, van Walderveen MA, Castelijns JA, Ravid R et al. *Axonal loss in multiple sclerosis lesions: magnetic resonance imaging insights into substrates of disability. Ann Neurol. 1999 Nov;46(5):747-54.*
- 149.** Sahraian MA, Radue EW, Haller S, Kappos L. *Black holes in multiple sclerosis: definition, evolution, and clinical correlations. Acta Neurol Scand. 2010 Jul;122(1):1-8.*

- 150.** Rovira A, Tintoré M, Alvarez-Cermeño JC, Izquierdo G, Prieto JM. Recommendations for using and interpreting magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Neurologia*. 2010 May;25(4):248-65.
- 151.** Cotton F, Weiner HL, Jolesz FA, Guttman CR. MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals. -. *Neurology*. 2003 Feb 25;60(4):640-6.
- 152.** Smith ME, Stone LA, Albert PS, Frank JA, Martin R, Armstrong M, Maloni H, McFarlin DE, McFarland HF. Clinical worsening in multiple sclerosis is associated with increased frequency and area of gadopentetate dimeglumine-enhancing magnetic resonance imaging lesions. *Ann Neurol*. 1993 May;33(5):480-9.
- 153.** Leist TP, Gobbi MI, Frank JA, McFarland HF. Enhancing magnetic resonance imaging lesions and cerebral atrophy in patients with relapsing multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2001 Jan;58(1):57-60.
- 154.** Kappos L, Moeri D, Radue EW, Schoetzau A, Schweikert K, Barkhof F, Miller D, Guttman CR, Weiner HL, Gasperini C, Filippi M. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Gadolinium MRI Meta-analysis Group. Lancet*. 1999 Mar 20;353(9157):964-9.
- 155.** Thompson AJ, Kermode AG, MacManus DG, Kendall BE, Kingsley DP, Moseley IF, McDonald WI. Patterns of disease activity in multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging study. *BMJ*. 1990 Mar 10;300(6725):631-4.
- 156.** Nijeholt GJ, van Walderveen MA, Castelijns JA, van Waesberghe JH, Polman C, Scheltens P, Rosier PF, Jongen PJ, Barkhof F. Brain and spinal cord abnormalities in multiple sclerosis. Correlation between MRI parameters, clinical subtypes and symptoms. *Brain*. 1998 Apr;121 ( Pt 4):687-97.
- 157.** Filippi M, Grossman RI. MRI techniques to monitor MS evolution: the present and the future. *Neurology* 2002; 58: 1147-53
- 158.** Simon JH .Brain atrophy in multiple sclerosis: what we know and would like to know. *Mult Scler*. 2006 Dec;12(6):679-87.

- 159.** 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: 701-8.
- 160.** Riccitelli G, Rocca MA, Pagani E, Rodegher ME, Rossi P, Falini A, Comi G, Filippi M. Cognitive impairment in multiple sclerosis is associated to different patterns of gray matter atrophy according to clinical phenotype. *Hum Brain Mapp.* 2011 Oct;32(10):1535-43.
- 161.** Sanfilippo MP, Benedict RH, Sharma J, Weinstock-Guttman B, Bakshi R. The relationship between whole brain volume and disability in multiple sclerosis: a comparison of normalized gray vs. white matter with misclassification correction. *Neuroimage.* 2005 Jul 15;26(4):1068-77.
- 162.** Tedeschi G, Lavorgna L, Russo P, Prinster A, Dinacci D, Savettieri G, Quattrone A, Livrea P, Messina C, Reggio A et al. Brain atrophy and lesion load in a large population of patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2005 Jul 26;65(2):280-5.
- 163.** Rudick RA. Impact of disease-modifying therapies on brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *J Neuroimaging.* 2004 Jul;14(3 Suppl):54S-64S. Review.
- 164.** Bakshi R, Thompson AJ, Rocca MA, Pelletier D, Dousset V, Barkhof F, Inglese M, Guttman CR, Horsfield MA, Filippi M. MRI in multiple sclerosis: current status and future prospects. *Lancet Neurol.* 2008 Jul;7(7):615-25
- 165.** Thompson AJ, Kermode AG, MacManus DG, Kendall BE, Kingsley DP, Moseley IF, McDonald WI. Patterns of disease activity in multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging study. *BMJ.* 1990 Mar 10;300(6725):631-4.
- 166.** Thompson AJ, Kermode AG, Wicks D, MacManus DG, Kendall BE, Kingsley DP, McDonald WI. Major differences in the dynamics of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1991 Jan;29(1):53-62.
- 167.** Filippi M, Campi A, Martinelli V, Colombo B, Yousry T, Canal N, Scotti G, Comi G. 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 Nov;59(5):540-4.*

- 168.** Ingle GT, Sastre-Garriga J, Miller DH, Thompson AJ. *Is inflammation important in early PPMS? a longitudinal MRI study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005 Sep;76(9):1255-8.*
- 169.** Nijeholt GJ, van Walderveen MA, Castelijns JA, van Waesberghe JH, Polman C, Scheltens P, Rosier PF, Jongen PJ, Barkhof F. *Brain and spinal cord abnormalities in multiple sclerosis. Correlation between MRI parameters, clinical subtypes and symptoms. Brain. 1998 Apr;121 ( Pt 4):687-97.*
- 170.** De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, Rovaris M, Sormani MP, Barkhof F, Korteweg T, Enzinger C et al. *Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes. Neurology. 2010 Jun 8;74(23):1868-76*
- 171.** Oreja-Guevara C. *Overview of magnetic resonance imaging for management of relapsing-remitting multiple sclerosis in everyday practice. Eur J Neurol. 2015 Oct;22 Suppl 2:22-7*
- 172.** Filippi M, Horsfield MA, Adèr HJ, Barkhof F, Bruzzi P, Evans A, Frank JA, Grossman RI et al. *Guidelines for using quantitative measures of brain magnetic resonance imaging abnormalities in monitoring the treatment of multiple sclerosis. Ann Neurol. 1998 Apr;43(4):499-506.*
- 173.** Bermel RA, Sharma J, Tjoa CW, Puli SR, Bakshi R. *A semiautomated measure of whole-brain atrophy in multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2003 Apr 15;208(1-2):57-65.*
- 174.** Jacobsen C, Hagemeyer J, Myhr KM, Nyland H, Lode K, Bergsland N, Ramasamy DP, Dalaker TO, Larsen JP, Farbu E, Zivadinov R. *Brain atrophy and disability progression in multiple sclerosis patients: a 10-year follow-up study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 Oct;85(10):1109-15.*
- 175.** Zivadinov R, Bergsland N, Dolezal O, Hussein S, Seidl Z, Dwyer MG, Vaneckova M et al. *Evolution of cortical and thalamus atrophy and disability progression in early relapsing-remitting MS during 5 years. AJNR Am J Neuroradiol. 2013 Oct;34(10):1931-9*

- 176.** Fisher E, Lee JC, Nakamura K, Rudick RA. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Ann Neurol.* 2008 Sep;64(3):255-65.
- 177.** Sastre-Garriga J, Ingle GT, Chard DT, Cercignani M, Ramió-Torrentà L, Miller DH, Thompson AJ. Grey and white matter volume changes in early primary progressive multiple sclerosis: a longitudinal study. *Brain.* 2005 Jun;128(Pt 6):1454-60.
- 178.** Anderson VM, Fisniku LK, Khaleeli Z, Summers MM, Penny SA, Altmann DR, Thompson AJ, Ron MA, Miller DH. Hippocampal atrophy in relapsing-remitting and primary progressive MS: a comparative study. *Mult Scler.* 2010 Sep;16(9):1083-90.
- 179.** Anderson VM, Fisniku LK, Altmann DR, Thompson AJ, Miller DH. MRI measures show significant cerebellar gray matter volume loss in multiple sclerosis and are associated with cerebellar dysfunction. *Mult Scler.* 2009 Jul;15(7):811-7
- 180.** Ramasamy DP, Benedict RH, Cox JL, Fritz D, Abdelrahman N, Hussein S, Minagar A, Dwyer MG, Zivadinov R. Extent of cerebellum, subcortical and cortical atrophy in patients with MS: a case-control study. *J Neurol Sci.* 2009 Jul 15;282(1-2):47-54
- 181.** Rovaris M, Judica E, Sastre-Garriga J, Rovira A, Sormani MP, Benedetti B, Korteweg T, De Stefano N, Khaleeli Z, Montalban X et al. Large-scale, multicentre, quantitative MRI study of brain and cord damage in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008 May;14(4):455-64
- 182.** Khaleeli Z, Ciccarelli O, Manfredonia F, Barkhof F, Brochet B, Cercignani M, Dousset V, Filippi M, Montalban X et al. Predicting progression in primary progressive multiple sclerosis: a 10-year multicenter study. *Ann Neurol.* 2008 Jun;63(6):790-3.
- 183.** Davie CA, Hawkins CP, Barker GJ, Brennan A, Tofts PS, Miller DH, McDonald WI. Serial proton magnetic resonance spectroscopy in acute multiple sclerosis lesions. -. *Brain.* 1994 Feb;117 ( Pt 1):49-58

- 184.** Fu L, Matthews PM, De Stefano N, Worsley KJ, Narayanan S, Francis GS, Antel JP, Wolfson C, Arnold DL. *Imaging axonal damage of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. Brain.* 1998 Jan;121 ( Pt 1):103-13.
- 185.** De Stefano N, Matthews PM, Fu L, Narayanan S, Stanley J, Francis GS, Antel JP, Arnold DL. *Axonal damage correlates with disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Results of a longitudinal magnetic resonance spectroscopy study. Brain.* 1998 Aug;121 ( Pt 8):1469-77.
- 186.** Brown RA, Narayanan S, Arnold DL. *Imaging of repeated episodes of demyelination and remyelination in multiple sclerosis. Neuroimage Clin.* 2014 Aug 15;6:20-5.
- 187.** Filippi M, Rocca MA. *MR imaging of multiple sclerosis. Radiology.* 2011 Jun;259(3):659-81
- 188.** Fernández Ó<sup>1</sup>, Arroyo-González R, Rodríguez-Antigüedad A, García-Merino JA, Comabella M, Villar LM, Izquierdo G, Tintoré M et al. *Biomarkers in multiple sclerosis. Rev Neurol.* 2013 Apr 1;56(7):375-90.
- 189.** Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Noseworthy JH. *Multiple sclerosis: current pathophysiological concepts. Lab Invest.* 2001 Mar;81(3):263-81. Review.
- 190.** Hurwitz BJ. *Analysis of current multiple sclerosis registries. Neurology.* 2011 Jan 4;76(1 Suppl 1):S7-13
- 191.** *Fronteras actuales en Esclerosis múltiple.* Arbizu T. Ediciones Luzan, 2009
- 192.** Leary SM, Miller DH, Stevenson VL, Brex PA, Chard DT, Thompson AJ. *Interferon beta-1a in primary progressive MS: an exploratory, randomized, controlled trial. Neurology.* 2003 Jan 14;60(1):44-51.
- 193.** Tur C, Montalban X, Tintoré M, Nos C, Río J, Aymerich FX, Brieva L, Téllez N, Perkal H, Comabella M, Galán I et al. *Interferon  $\beta$ -1b for the treatment of primary progressive multiple sclerosis: five-year clinical trial follow-up. Arch Neurol.* 2011 Nov;68(11):1421-7.
- 194.** Montalban X. *Overview of European pilot study of interferon beta-1b in primary progressive multiple sclerosis. Mult Scler.* 2004 Jun;10 Suppl 1:S62
- 195.** Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, Coyle PK, Ford C, Johnson K, Miller A, Pardo L, Kadosh S, Ladkani D; PROMiSe Trial Study Group. *Glatiramer*

*acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Neurol. 2007 Jan;61(1):14-24.*

- 196.** Pöhlau D, Przuntek H, Sailer M, Bethke F, Koehler J, König N, Heesen C, Späth P, Andresen I. *Intravenous immunoglobulin in primary and secondary chronic progressive multiple sclerosis: a randomized placebo controlled multicentre study. Mult Scler. 2007 Nov;13(9):1107-17.*
- 197.** Cazzato G, Mesiano T, Antonello R, Monti F, Carraro N, Torre P, Bosco A, Cargnelutti D. *Double-blind, placebo-controlled, randomized, crossover trial of high-dose methylprednisolone in patients with chronic progressive form of multiple sclerosis. Eur Neurol. 1995;35(4):193-8.*
- 198.** Araújo EA, Freitas MR. *Benefit with methylprednisolone in continuous pulsetherapy in progressive primary form of multiple sclerosis: study of 11 cases in 11 years. - Arq Neuropsiquiatr. 2008 Jun;66(2B):350-3.*
- 199.** Hawker K<sup>1</sup>, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, Hauser S, Waubant E, Vollmer T, Panitch H, Zhang J, Chin P, Smith CH; OLYMPUS trial group. *Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. Ann Neurol. 2009 Oct;66(4):460-71.*
- 200.** Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. *An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry. 1961 Jun;4:561-71*
- 201.** Oldfield RC. *The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. Neuropsychologia. 1971 Mar;9(1):97-113.*
- 202.** Buschke H. *Cued recall in amnesia. J Clin Neuropsychol. 1984 Nov; 6(4):433-40.*
- 203.** del Ser Quijano T, Sánchez Sánchez F, García de Yébenes MJ, Otero Puime A, Zunzunegui MV, Muñoz DG. *Spanish version of the 7 Minute screening neurocognitive battery. Normative data of an elderly population sample over 70. Neurologia. 2004 Sep;19(7):344-58.*
- 204.** Smith A. *Symbol Digit Modalities Test Manual. Los Angeles,CA,Western Psychological Service,1973*

- 205.** Groth-Marnat G, Teal M. Block design as a measure of everyday spatial ability: a study of ecological validity. *Percept Mot Skills*. 2000 Apr;90(2):522-6.
- 206.** Gronwall DM. Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Percept Mot Skills*. 1977 Apr;44(2):367-73.
- 207.** Villar LM, González-Porqué P, Masjuán J, Alvarez-Cermeño JC, Bootello A, Keir G. A sensitive and reproducible method for the detection of oligoclonal IgM bands. *J Immunol Methods*. 2001 Dec 1;258(1-2):151-5.
- 208.** Gouttard S, Styner M, Prastawa M, Piven J, Gerig G. Assessment of reliability of multi-site neuroimaging via traveling phantom study. *Med Image Comput Comput Assist Interv*. 2008;11(Pt 2):263-70.
- 209.** Sanz J; Navarro ME; Vázquez C. Adaptación española del inventario para la depresión de Beck-II (BDI-II) : 1 : propiedades psicométricas en estudiantes universitarios. *Análisis y modificación de conducta*. Valencia, 2003, v. 29, n. 124 ; p. 239-288
- 210.** Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, McDonald WI, Brochet B, Filippi M, Montalban X, De Sá J. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 1997 Jun;120 ( Pt 6):1085-96.
- 211.** Cottrell DA, Kremenutzky M, Rice GP, Koopman WJ, Hader W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis.
- 212.** Ratzel R, Iversen P, Börnsen L, Dyrby TB, Romme Christensen J, Ammitzbøll C, Madsen CG, Garde E, Lyksborg M, Andersen B et al. Monthly oral methylprednisolone pulse treatment in progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015 Oct 2
- 213.** Scott LJ. Fingolimod: a review of its use in the management of relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2011 Aug;25(8):673-98.
- 214.** McDonnell GV, Hawkins SA. Clinical study of primary progressive multiple sclerosis in Northern Ireland, UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Apr;64(4):451-4.



- 215.** Dujmović I, Mesaros S, Pekmezović T, Lević Z, Drulović J. *Primary progressive multiple sclerosis: clinical and paraclinical characteristics with application of the new diagnostic criteria.* *Eur J Neurol.* 2004 Jul;11(7):439-44.
- 216.** Villar LM, Masjuan J, González-Porqué P, Plaza J, Sádaba MC, Roldán E, Bootello A, Alvarez-Cermeño JC. *Intrathecal IgM synthesis in neurologic diseases: relationship with disability in MS.* *Neurology.* 2002 Mar 12;58(5):824-6.
- 217.** Villar LM, Masterman T, Casanova B, Gómez-Rial J, Espiño M, Sádaba MC, González-Porqué P, Coret F, Alvarez-Cermeño JC. *CSF oligoclonal band patterns reveal disease heterogeneity in multiple sclerosis.* *J Neuroimmunol.* 2009 Jun 25;211(1-2):101-4.
- 218.** Villar L, García-Barragán N, Espiño M, Roldán E, Sádaba M, Gómez-Rial J, González-Porqué P, Alvarez-Cermeño J. *Influence of oligoclonal IgM specificity in multiple sclerosis disease course.* *Mult Scler.* 2008 Mar;14(2):183-7.
- 219.** Sola P, Mandrioli J, Simone AM, Ferraro D, Bedin R, Annecca R, Venneri MG, Nichelli PF, Merelli E. *Primary progressive versus relapsing-onset multiple sclerosis: presence and prognostic value of cerebrospinal fluid oligoclonal IgM.* *Mult Scler.* 2011 Mar;17(3):303-11
- 220.** Rocca MA, Absinta M, Filippi M. *The role of advanced magnetic resonance imaging techniques in primary progressive MS.* *J Neurol.* 2012 Apr;259(4):611-21.
- 221.** Kearney H, Miller DH, Ciccarelli O. *Spinal cord MRI in multiple sclerosis--diagnostic, prognostic and clinical value.* *Nat Rev Neurol.* 2015 Jun;11(6):327-38
- 222.** Eshaghi A, Bodini B, Ridgway GR, García-Lorenzo D, Tozer DJ, Sahraian MA, Thompson AJ, Ciccarelli O. *Temporal and spatial evolution of grey matter atrophy in primary progressive multiple sclerosis.* *Neuroimage.* 2014 Feb 1;86:257-64.

- 223.** Comi G, Filippi M, Martinelli V, Campi A, Rodegher M, Alberoni M, Sirabian G, Canal N. *Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. J Neurol Sci.* 1995 Oct;132(2):222-7.
- 224.** Solari A, Mancuso L, Motta A, Mendozzi L, Serrati C. *Comparison of two brief neuropsychological batteries in people with multiple sclerosis. Mult Scler.* 2002 Apr;8(2):169-76.
- 225.** Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, Miller DH, Borrás C, Auriacombe S, Brochet B, Falautano M, Filippi M, Hérissé-Dulo L, Montalban X, Parrcira E, Polman CH, De Sa J, Langdon DW. *Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis: a controlled study with MRI correlates. Brain.* 1999 Jul;122 ( Pt 7):1341-8
- 226.** Wachowius U, Talley M, Silver N, Heinze HJ, Sailer M. *Cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. J Clin Exp Neuropsychol.* 2005 Jan;27(1):65-77.
- 227.** Paes RA, Alvarenga RM, Vasconcelos CC, Negreiros MA, Landeira-Fernández J. *Neuropsychology of primary progressive multiple sclerosis. Rev Neurol.* 2009 Oct 1-15;49(7):343-8.
- 228.** Rao SM, and the Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society. *Manual for the repeatable battery of neuropsychological tests in multiple sclerosis.* New York, 1990.
- 229.** Christodoulou C, Krupp LB, Liang Z, Huang W, Melville P, Roque C, Scherl WF et al. *Cognitive performance and MR markers of cerebral injury in cognitively impaired MS patients. Neurology.* 2003 Jun 10;60(11):1793-8
- 230.** Amato MP, Bartolozzi ML, Zipoli V, Portaccio E, Mortilla M, Guidi L, Siracusa G, Sorbi S, Federico A, De Stefano N. *Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment. Neurology.* 2004 Jul 13;63(1):89-93.
- 231.** Zivadinov R, De Masi R, Nasuelli D, Bragadin LM, Ukmar M, Pozzi-Mucelli RS, Grop A, Cazzato G, Zorzon M. *MRI techniques and cognitive impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. Neuroradiology.* 2001 Apr;43(4):272-8.

- 232.** Mineev KK, Prakhova LN, Il'ves AG, Kataeva GV, Petrov AM, Reznikova TN, Pozdnyakov AV, Stolyarov ID. Characteristics of neurological and cognitive status in patients with multiple sclerosis in relation to the location and volumes of demyelination foci and the severity of brain atrophy. *Neurosci Behav Physiol.* 2009 Jan;39(1):35-8
- 233.** Batista S, Zivadinov R, Hoogs M, Bergsland N, Heininen-Brown M, Dwyer MG, Weinstock-Guttman B, Benedict RH. Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2012 Jan;259(1):139-46.
- 234.** Houtchens MK, Benedict RH, Killiany R, Sharma J, Jaisani Z, Singh B, Weinstock-Guttman B, Guttman CR, Bakshi R. Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology.* 2007 Sep 18;69(12):1213-23.
- 235.** Tedesco AM, Chiricozzi FR, Clausi S, Lupo M, Molinari M, Leggio MG. The cerebellar cognitive profile. *Brain.* 2011 Dec;134(Pt 12):3672-86.
- 236. a)** Tirapu-Ustarroz J, Luna-Lario P, Iglesias-Fernandez MD, Hernaez-Goni P. Cerebellar contribution to cognitive process: current advances. *Rev Neurol.* 2011 Sep 1;53(5):301-15.
- 236. b)** Weier K, Penner IK, Magon S, Amann M, Naegelin Y, Andelova M, Derfuss T, Stippich C, Radue EW, Kappos L, Sprenger T. Cerebellar abnormalities contribute to disability including cognitive impairment in multiple sclerosis. *PLoS One.* 2014 Jan 22;9(1)
- 237.** Sacco R, Bisecco A, Corbo D, Della Corte M, d'Ambrosio A, Docimo R, Gallo A, Esposito F, Esposito S et al. Cognitive impairment and memory disorders in relapsing-remitting multiple sclerosis: the role of white matter, gray matter and hippocampus. *J Neurol.* 2015 Jul;262(7):1691-7.
- 238.** Guimarães J, Sá MJ. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2012 May 24;3:74.
- 239.** Roosendaal SD, Hulst HE, Vrenken H, Feenstra HE, Castelijns JA, Pouwels PJ, Barkhof F, Geurts JJ. Structural and functional hippocampal changes in multiple sclerosis patients with intact memory function. *Radiology.* 2010 May;255(2):595-604.

- 240.** Geurts JJ, Barkhof F. *Grey matter pathology in multiple sclerosis.* -*Lancet Neurol.* 2008 Sep;7(9):841-51.
- 241.** Miller DH, Barkhof F, Frank JA, Parker GJ, Thompson AJ. *Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance.* *Brain.* 2002 Aug;125(Pt 8):1676-95.
- 242.** Audoin B, Zaaraoui W, Reuter F, Rico A, Malikova I, Confort-Gouny S, Cozzone PJ, Pelletier J, Ranjeva JP. *Atrophy mainly affects the limbic system and the deep grey matter at the first stage of multiple sclerosis.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010 Jun;81(6):690-5.
- 243.** Ceccarelli A, Rocca MA, Pagani E, Colombo B, Martinelli V, Comi G, Filippi M. *A voxel-based morphometry study of grey matter loss in MS patients with different clinical phenotypes.* *Neuroimage.* 2008 Aug 1;42(1):315-22
- 244.** Galego O, Gouveia A, Batista S, Moura C, Machado E. *Brain atrophy and physical disability in primary progressive multiple sclerosis: A volumetric study.* *Neuroradiol J.* 2015 Jun;28(3):354-8.
- 245.** *Cervical spinal cord volume loss is related to clinical disability progression in multiple sclerosis.* Lukas C, Knol DL, Sombekke MH, Bellenberg B, Hahn HK, Popescu V, Weier K, Radue EW, Gass A, Kappos L, Naegelin Y et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015 Apr;86(4):410-8
- 246.** Khaleeli Z, Ciccarelli O, Manfredonia F, Barkhof F, Brochet B, Cercignani M, Dousset V, Filippi M, Montalban X, Polman C, Rovaris M et al. *Predicting progression in primary progressive multiple sclerosis: a 10-year multicenter study.* *Ann Neurol.* 2008 Jun;63(6):790-3.
- 247.** Ukkonen M, Vahvelainen T, Hämäläinen P, Dastidar P, Elovaara I. *Cognitive dysfunction in primary progressive multiple sclerosis: a neuropsychological and MRI study.* *Mult Scler.* 2009 Sep;15(9):1055-61.
- 248.** Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. *A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis.* *N Engl J Med.* 2002 Jan 17;346(3):158-64.

- 249.** Filippi M, Horsfield MA, Morrissey SP, MacManus DG, Rudge P, McDonald WI, Miller DH. Quantitative brain MRI lesion load predicts the course of clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neurology*. 1994 Apr;44(4):635-41.
- 250.** Filippi M, Paty DW, Kappos L, Barkhof F, Compston DA, Thompson AJ, Zhao GJ, Wiles CM, McDonald WI, Miller DH. Correlations between changes in disability and T2-weighted brain MRI activity in multiple sclerosis: a follow-up study. *Neurology*. 1995 Feb;45(2):255-60.
- 251.** Kappos L, Moeri D, Radue EW, Schoetzau A, Schweikert K, Barkhof F, Miller D, Gutmman CR, Weiner HL, Gasperini C, Filippi M. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Gadolinium MRI Meta-analysis Group. Lancet*. 1999 Mar 20;353(9157):964-9.
- 252.** Mesaros S, Rocca MA, Sormani MP, Charil A, Comi G, Filippi M. Clinical and conventional MRI predictors of disability and brain atrophy accumulation in RRMS. A large scale, short-term follow-up study. *J Neurol*. 2008 Sep;255(9):1378-83.
- 253.** Gauthier SA, Mandel M, Gutmman CR, Glanz BI, Khoury SJ, Betensky RA, Weiner HL. Predicting short-term disability in multiple sclerosis. *Neurology*. 2007 Jun 12;68(24):2059-65.
- 254.** Sailer M, Losseff NA, Wang L, Gawne-Gain ML, Thompson AJ, Miller DH. T1 lesion load and cerebral atrophy as a marker for clinical progression in patients with multiple sclerosis. A prospective 18 months follow-up study. *Eur J Neurol*. 2001 Jan;8(1):37-42.
- 255.** Korteweg T, Rovaris M, Neacsu V, Filippi M, Comi G, Uitdehaag BM, Knol DL, Polman CH, Barkhof F, Vrenken H; MAGNIMS collaboration. Can rate of brain atrophy in multiple sclerosis be explained by clinical and MRI characteristics? *Mult Scler*. 2009 Apr;15(4):465-71
- 256.** Horakova D, Kalincik T, Dusankova JB, Dolezal O. Clinical correlates of grey matter pathology in multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2012 Mar 7;12:10

- 257.** Li DK, Held U, Petkau J, Daumer M, Barkhof F, Fazekas F, Frank JA, Kappos L, Miller DH et al. MRI T2 lesion burden in multiple sclerosis: a plateauing relationship with clinical disability. *Neurology*. 2006 May 9;66(9):1384-9.
- 258.** Minneboo A, Jasperse B, Barkhof F, Uitdehaag BM, Knol DL, de Groot V et al. Predicting short-term disability progression in early multiple sclerosis: added value of MRI parameters. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Aug;79(8):917-23
- 259.** Fisher E, Rudick RA, Simon JH, Cutter G, Baier M, Lee JC, Miller D et al. Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. *Neurology*. 2002 Nov 12;59(9):1412-20.
- 260.** Horakova D, Dwyer MG, Havrdova E, Cox JL, Dolezal O, Bergsland N, Rimes B, Seidl Z, Vaneckova M, Zivadinov R. Gray matter atrophy and disability progression in patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis: a 5-year longitudinal study. *J Neurol Sci*. 2009 Jul 15;282(1-2):112-9
- 261.** Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Wei L, Mannon LJ, Polansky M, Kolson DL. Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis and secondary progressive multiple sclerosis: longitudinal quantitative analysis. *Radiology*. 2000 Mar;214(3):665-70.
- 262.** Filippi M, Mastronardo G, Rocca MA, Pereira C, Comi G. Quantitative volumetric analysis of brain magnetic resonance imaging from patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 1998 Jun 30;158(2):148-53.
- 263.** Kalkers NF, Ameziane N, Bot JC, Minneboo A, Polman CH, Barkhof F. Longitudinal brain volume measurement in multiple sclerosis: rate of brain atrophy is independent of the disease subtype. *Arch Neurol*. 2002 Oct;59(10):1572-6.
- 264.** Fisniku LK, Chard DT, Jackson JS, Anderson VM, Altmann DR, Miszkief KA, Thompson AJ, Miller DH. Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2008 Sep;64(3):247-54

- 265.** Chard DT, Griffin CM, Rashid W, Davies GR, Altmann DR, Kapoor R, Barker GJ, Thompson AJ, Miller DH. *Progressive grey matter atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler. 2004 Aug;10(4):387-91.*
- 266.** Fox NC, Jenkins R, Leary SM, Stevenson VL, Losseff NA, Crum WR, Harvey RJ, Rossor MN, Miller DH, Thompson AJ. *Progressive cerebral atrophy in MS: a serial study using registered, volumetric MRI. Neurology. 2000 Feb 22;54(4):807-12.*
- 267.** Pérez-Miralles F, Sastre-Garriga J, Tintoré M, Arrambide G, Nos C, Perkal H, et al. *Clinical impact of early brain atrophy in clinically isolated syndromes. Mult Scler 2013; 19: 1978-86*