

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Medicina

“Alteraciones inmunológicas en el debut de la
esclerosis múltiple”

Autores:

Jorge Ferraz Hernández

Gabriel Fernández Díaz

Christian Blanco Díaz

Tutores:

Montserrat González Platas

José Federico Díaz González

Servicios de Neurología y Reumatología
Complejo Universitario Hospitalario de Canarias

San Cristóbal de La Laguna, Mayo de 2019



Universidad
de La Laguna



Servicio Canario de la Salud
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS

TRABAJO FIN DE GRADO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD.

SECCIÓN MEDICINA

Servicios de Neurología y Reumatología

Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

“Alteraciones inmunológicas en el debut de la esclerosis
múltiple.”

Autores:

Jorge Ferraz Hernández

DNI: 42198477D

Gabriel Fernández Díaz

DNI: 42238732Z

Christian Blanco Díaz

DNI: 79061295Z

Tutores:

Montserrat González Platas

José Federico Díaz González

San Cristóbal de La Laguna, Mayo de 2019.

Resumen	6
Abstract	7
Introducción	9
Hipótesis de trabajo y objetivos	10
Material y métodos	10
Resultados	12
Discusión	14
Conclusión	15
¿Qué he aprendido durante este TFG?	16
Limitaciones del estudio	16
Bibliografía	17
Anexos	21

Agradecimientos

“Queremos aprovechar la ocasión para agradecer el apoyo de nuestros tutores, de nuestros compañeros y el de todos aquellos que nos han permitido y facilitado la realización de este trabajo . Así mismo no podemos olvidar en este momento a nuestros familiares por el apoyo incondicional que siempre nos brindan. Por último, pero no menos importante, agradecer también al servicio de Neurología del HUC por su trato afable y considerado, ayudándonos en todo momento a la hora de recolectar la información precisada para la realización de este trabajo.”

Resumen

Diseño

Estudio descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo en el que revisamos las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de esclerosis múltiple en el servicio de neurología del HUC desde el 17/7/99 hasta 5/3/19.

Objetivos

Describir la prevalencia de alteraciones autoinmunes en el momento del diagnóstico de la esclerosis múltiple.

Métodos

Revisamos historias clínicas con sistema SAP, se analizaron datos de pacientes diagnosticados de esclerosis múltiple desde 17/7/99 hasta 5/3/19 (577 historias). Seleccionamos, aquellas que dispusieran del estudio analítico inmunológico en el momento de diagnóstico (371 historias).

Se rellenó una base de datos anonimizada con datos biográficos, referentes a la esclerosis múltiple, analítica con marcadores inmunológicos (TSH, T₄ libre, ANA, ANCA, Autoanticuerpo (Ac.) AntiTG, Ac. AntiTPO, Ac. Anti-ds DNA, Ac. Anti-Cardiolipina IgG, Ac. Anti-Cardiolipina IgM, Ac. Anti- β_2 Glicoproteína I IgG, Ac. Anti- β_2 Glicoproteína I IgM, Ac. Anti- Péptido de Gliadina IgA, Ac. Anti- Péptido de Gliadina IgG, Ac. Anti-Transglutaminasa tisular IgA, Ac. Anti-Transglutaminasa tisular IgG, Ac. Anti-Endomisio, Ac. Anti-MPO y Ac. Anti-PR3.

Los datos extraídos fueron analizados empleando el IBM SPSS® Statistics realizando los cálculos pertinentes. Utilizamos descriptivos como media y desviaciones estándar y se agruparon variables con resultados expresados en porcentajes.

Resultados

Se aprecia un mayor número de mujeres (70.35%) en la muestra del estudio, representando una mayor afectación frente al sexo masculino. En cuanto a la clínica la mayoría de los pacientes se encontraban con hallazgos exploratorios (50,18%), en el caso de los hombres un 40.60% y en el caso de las mujeres un 54.22%. Respecto a la TSH y T₄ libre la mayoría presentaron valores normales (83,77% y 94.63% respectivamente). Un pequeño porcentaje de pacientes presentó alteraciones autoinmunes en el momento del diagnóstico, ANA (15,18%) y ANCA (17%).

El resto de los valores sólo fueron positivos en 39 pacientes (10,51%).

Conclusiones

En cuanto a las alteraciones inmunológicas los resultados obtenidos son análogos a otros estudios salvo en los valores de alteraciones tiroideas, la TSH es el parámetro más frecuentemente alterado en la muestra (16.23%, ligeramente superior), mientras que T₄ libre (5.37%), ANA (9.16%), ANCA (2.42%); y en menor medida celiacía y síndrome antifosfolípido son similares a lo reportado en otras series.

Palabras clave: esclerosis múltiple, perfil inmunológico, enfermedad autoinmune.

Abstract

Design

Descriptive, observational, cross-sectional and retrospective study in the clinical records of the patients who attended the NRL Service of HUC from 7/17/99 to 5/3/19.

Goals

Describe the prevalence of the coexistence of multiple sclerosis and autoimmune alteration at the time of diagnosis of multiple sclerosis.

Methods

We reviewed clinical histories with SAP system, we analyzed data of patients diagnosed with multiple sclerosis from 17/7/99 to 5/3/19 (577 stories). We selected those who had the immunological analytical study at the time of diagnosis (371 stories).

An anonymized database was filled in with biographical data, referring to multiple sclerosis, diagnostic confirmation of MS, analytical with immunological markers (TSH, free T₄, ANA, ANCA, Autoantibody (Ac.) AntiTG, Ac. AntiTPO, Ac. Anti-ds DNA, Ac. Anti-Cardiolipin IgG, Ac. Anti-Cardiolipin IgM, Ac. Anti-β₂ Glycoprotein I IgG, Ac. Anti-β₂ Glycoprotein I IgM, Ac. Anti-Gliadin Peptide IgA, Ac. Anti-Gliadin Peptide IgG, Ac. Anti-tissue Transglutaminase IgA, Ac. Anti-tissue Transglutaminase IgG, Ac. Anti-Endomysium, Ac. Anti-MPO and Ac. Anti-PR3.)

The extracted data were analyzed using IBM SPSS® Statistics, performing the pertinent calculations. We used descriptive as a mean and standard deviations and grouped variables with results expressed in percentages.

Results

There is a greater number of women (70.35%) in the study sample, representing a greater affectation compared to the male sex. Regarding the clinic, most of the patients with exploratory findings (50.18%), a 40.60% in men and 54.22% in women. Regarding TSH and free T₄, the majority presented normal values (83.77% and 94.63% respectively). A small percentage of patients presented autoimmune alterations at the time of diagnosis, ANA (15.18%) and ANCA (15.1%).

The rest of the values were positive only in 39 patients (10,51%).

Conclusions

Regarding the immunological alterations, the results obtained are analogous to other studies except in the values of thyroid alterations, TSH is the parameter most frequently altered in the sample (16.23%), while free T₄ (5.37%), ANA (9.16 %), ANCA (2.42%);

and to a lesser extent, celiac disease and antiphospholipid syndrome are similar to those reported in other series.

Introducción

La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante autoinmune, caracterizada por una inflamación y destrucción selectiva de los axones y la mielina del sistema nervioso central de causa multifactorial asociando factores ambientales, como niveles bajos de vitamina D(1), virus, latitud geográfica, exposición al humo de tabaco y genéticos en raza caucásica: HLA-DRB1 (factor de riesgo) y HLA-A*02 (factor protector)(2).

Tras los accidentes de tráfico, se ha establecido como la principal causa de discapacidad neurológica en jóvenes.

La prevalencia es mayor conforme uno se aleja del Ecuador en ambos hemisferios (la incidencia en zonas geográficas de clima templado es superior a la que se observa en las zonas tropicales) y predomina en la población de raza blanca.

Se diagnostica normalmente entre los 20-45 años, afecta fundamentalmente a mujeres (60% de los casos) como la mayoría de procesos autoinmunes.

Dado que los síntomas de la enfermedad pueden llegar a ser incapacitantes es importante hacer un diagnóstico precoz y preciso, puesto que cuanto antes se realice dicho diagnóstico antes se podrá comenzar el tratamiento y, con ello, cambiar la evolución de la enfermedad favorablemente al disminuir la mortalidad, la discapacidad y el número de brotes.

La esclerosis múltiple comparte características clínicas con las enfermedades autoinmunes: mayor frecuencia en mujeres, curso con exacerbaciones y remisiones, respuesta a tratamientos inmunomoduladores(3); así como patológicas: infiltrados perivasculares de linfocitos T y B, macrófagos. Por lo tanto, es importante el diagnóstico diferencial en pacientes con esclerosis múltiple y otras enfermedad inmunológicas.

Para establecer el diagnóstico de esclerosis múltiple(4) se requiere tanto de hallazgos clínicos sugestivos de enfermedad desmielinizante, como de datos de resonancia y

analíticos (incluye análisis serológicos y de LCR), así como descartar otras posibles causas que justifiquen los hallazgos (diagnóstico diferencial). Las enfermedades autoinmunes suelen mostrar asociaciones frecuentes entre sí, siendo descritas en el caso de la esclerosis múltiple la coexistencia con otras enfermedades: tiroiditis autoinmune, lupus, Sjögren, psoriasis, vitíligo y enfermedad inflamatoria intestinal y se sugiere que los pacientes con EM tengan una predisposición genética a la autoinmunidad. Según un estudio(5) el 29,9% de los pacientes con EM tenía algún familiar de 1.º y/o 2.º grado con una enfermedad autoinmune. La prevalencia de las EA en los familiares de primer grado fue del 15,5%, del 30% en la EM familiar y del 40% si concurrían en el paciente EM y otra EA. Las EA más frecuentes fueron EM (27%), psoriasis (18%), ETA (16%) y DMI (15%). Hasta ahora no está claro si las alteraciones inmunológicas coexistentes empeoran la enfermedad y, por lo tanto, representan un factor de riesgo pronóstico para un curso de esclerosis múltiple más grave.

Según aportan algunos estudios hay una relación entre la esclerosis múltiple y otras patologías de origen autoinmune como el lupus (6), hepatitis autoinmune (7), vasculitis (8) o patologías tiroideas (9)(10).

Hipótesis de trabajo y objetivos

El objetivo de este estudio es analizar la prevalencia de patologías autoinmunes en el momento del debut y diagnóstico de pacientes con esclerosis múltiple.

MATERIAL Y MÉTODOS

Criterios de inclusión:

Revisamos historias clínicas de de 577 pacientes diagnosticados de esclerosis múltiple en un periodo desde el 17/7/99 hasta 5/3/19 que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

Aquellos que mediante contacto telefónico dieron su autorización para el empleo de sus datos en este estudio.

Enfermos que cumplan los criterios de diagnóstico de esclerosis múltiple de McDonald vigentes en su momento de diagnóstico (2001, 2005, 2010 o 2017). (Figura 2).

Pacientes que poseen historia clínica digital a partir de 1999 (SAP).

Enfermos con analíticas solicitadas en el momento del diagnóstico, con alguno de los marcadores inmunológicos empleados en este estudio, a saber: TSH, T₄ libre, ANA, ANCA, Autoanticuerpo (Ac.) AntiTG, Ac. AntiTPO, Ac. Anti-ds DNA, Ac. Anti-Cardiolipina IgG, Ac. Anti-Cardiolipina IgM, Ac. Anti- β_2 Glicoproteína I IgG, Ac. Anti- β_2 Glicoproteína I IgM, Ac. Anti- Péptido de Gliadina IgA, Ac. Anti- Péptido de Gliadina IgG, Ac. Anti-Transglutaminasa tisular IgA, Ac. Anti-Transglutaminasa tisular IgG, Ac. Anti-Endomisio, Ac. Anti-MPO y Ac. Anti-PR3.

Pacientes con valoración clínica objetiva de la sintomatología mediante la utilización de la escala de estado de discapacidad expandida de Kurtzke (EDSS).

Criterios de exclusión:

Pacientes en los que no se cumplen los criterios de diagnóstico de esclerosis múltiple de McDonald(11) .

Pacientes en cuya historia no aparezca la fecha de diagnóstico.

Pacientes de los que no se disponga de estudios analíticos con marcadores inmunológicos.

Pacientes en los que no se ha recogido la clínica inicial en el momento de diagnóstico mediante descripción de los síntomas o con el empleo de la escala EDSS.

Pacientes que no dieron su consentimiento a la utilización de sus datos en este estudio.

Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión permanecieron en el estudio 371 casos que son los que vamos a analizar

Análisis estadísticos:

Los datos obtenidos fueron analizados empleando el IBM SPSS® Statistics para Windows 10 y MacOS 10.13.6. Para la realización del estudio se consideraron las siguientes variables: sexo, fecha de diagnóstico, fecha de nacimiento, edad, edad en el momento del diagnóstico, EDSS, TSH, T₄ libre, ANA, ANCA, Autoanticuerpo (Ac.) AntiTG, Ac. AntiTPO, Ac. Anti-ds DNA, Ac. Anti-Cardiolipina IgG, Ac. Anti-Cardiolipina IgM, Ac. Anti- β₂ Glicoproteína I IgG, Ac. Anti- β₂ Glicoproteína I IgM, Ac. Anti- Péptido de Gliadina IgA, Ac. Anti- Péptido de Gliadina IgG, Ac. Anti-Transglutaminasa tisular IgA, Ac. Anti-Transglutaminasa tisular IgG, Ac. Anti-Endomisio, Ac. Anti-MPO y Ac. Anti-PR3. Para la realización de los cálculos pertinentes en el estudio se obtuvo la variable EDSS agrupado en las siguientes categorías: “*hallazgos exploratorios*” (EDSS 0-1.5), siendo estos pacientes los que se encontraban en remisión del brote inicial en el momento de la valoración, “*clínica leve*” (EDSS 1.6-3), “*clínica moderada*” (EDSS 3.1-4.5), “*precisa ayuda para la marcha*” (EDSS 4.6-6), “*clínica grave*” (EDSS 6.1-7.5) y “*dependencia*” (EDSS>7.6) (Figura 1). En cuanto a la variable TSH agrupado, las siguientes categorías: “*disminuido*” (TSH<0.4), “*normal*” (TSH 0.4-4 uU/ml) y “*elevado*” (TSH>4 uU/ml). Por último, atendiendo a la variable T₄ libre agrupado, observamos: “*leve*” (T₄ libre<0.8 ng/dl), “*normal*” (T₄ libre 0.8-1.9 ng/dl) y “*elevado*” (T₄ libre>1.9 ng/dl).

Resultados:

De los pacientes con EM seleccionados (371), la muestra del estudio se compone por 261 mujeres (70.35%) y 110 hombres (29.65%) (Gráfico 1). Situando la mediana de la edad al diagnóstico en 36 años independientemente del sexo. En cuanto a la edad

diagnóstica según el sexo de los pacientes, en los hombres encontramos que un 4.63% presentan entre 0-20 años, un 58.33% entre 21-40, un 36.11% entre 41-60 y un 0.93% entre 61-80; mientras que en las mujeres un 2.33% presentan entre 0-20 años, un 56.42% entre 21-40, un 37.74% entre 41-60 y un 3.50% entre 61-80 (Gráfico 2). Situando la media de la edad diagnóstica independientemente del sexo en 37,72 años con un mínimo de 16 y una edad diagnóstica máxima de 70 años.

Con respecto al EDSS en el momento del diagnóstico, un 50.14% se encontraban con hallazgos exploratorios (EDSS 0-1.5), un 26.36% presentaban clínica leve (EDSS 1.6-3), un 15.69% moderado (EDSS 3.1-4.5), un 1.68% precisa ayuda para la marcha (EDSS 4.6-6), un 5.32% muestra clínica grave (EDSS 6.1-7.5) y un 0.64% con dependencia (EDSS 7.6-9) (Gráfico 3) (Figura 1). Basándonos en esta variable según el sexo, encontramos que en los hombres un 40.60% se encuentra con hallazgos clínicos, un 28.70% presenta clínica leve, un 21.30% moderada, 2.78% precisa ayuda para la marcha, un 6.48% grave y un 0% con dependencia, mientras que en las mujeres observamos un 54.22% muestran hallazgos clínicos, un 25.30% leve, un 13.25% moderado, un 1.2% precisa ayuda para la marcha, un 4.82% grave y un 1.2% con dependencia (Gráfico 4).

El perfil inmunológico de nuestra muestra: Alteraciones tiroideas, el 83,77% del total de la muestra presentan valores normales de TSH, un 6.95% presenta TSH elevada y un 9.27% disminuida (Gráfico 5), en cuanto a la T₄ libre un 94.63% es normal, un 3.36% elevado y 2.01% disminuido (Gráfico 6).

Haciendo referencia a los valores en el total de la muestra de ANA encontramos 224 negativos (60.38%) y 34 positivos (9.16%) (1 con patrón homogéneo 1/320, 4 con patrón homogéneo 1/160, 6 con patrón homogéneo 1/80, 4 con patrón granulado 1/40, 7 con patrón granulado 1/80, 7 con patrón granulado 1/160, 1 con patrón Moteado 1/160, 1 con patrón nuclear 1/80, 2 con patrón nuclear 1/160 y 1 con patrón centromérico 1/640), mientras que ANCA 53 negativos y 9 positivos (17%). En relación al resto de valores analíticos inmunológicos los datos obtenidos quedan recogidos en la siguiente figura (Figura 3), según la cual, 20 pacientes presentan Anti-Cardiolipina IgM; 2 Ac. Anti- β_2 Glicoproteína I IgG y 4 Ac. Anti- β_2 Glicoproteína I IgM, siendo esto indicativo

de pacientes que presentan Síndrome Antifosfolípido; mientras que un paciente presentaba Ac. Anti-Transglutaminasa tisular IgA; otro paciente Ac. Anti-Transglutaminasa tisular IgG y 8 Ac. Anti- Péptido de Gliadina IgA, siendo esto indicativo de Celiaquía.

Discusión

La esclerosis múltiple es una enfermedad de difícil diagnóstico basada fundamentalmente en la clínica, por lo que descartar cuadros con una sintomatología parecida es fundamental para confirmar la presencia de esta enfermedad, siendo de gran valor para ello la evaluación de los diversos marcadores analíticos que se utilizan en la práctica habitual. Nuestra población de enfermos con EM muestra la tendencia habitualmente descrita en los últimos años: prevalencia de pacientes mujeres (70,35%) y el debut de la enfermedad en edades comprendidas entre los 21 y los 40 años de edad en el momento del diagnóstico para ambos sexos seguido del intervalo de 41-60 años, lo que concuerda con otros estudios realizados sobre la esclerosis múltiple en los cuales se observaba una mayor prevalencia de mujeres y con una media de edad de diagnóstico de la enfermedad en torno a los 40 años(12).

En el momento del diagnóstico, hemos podido observar cómo la mayoría de los enfermos presentaban hallazgos exploratorios o una clínica leve, viéndose afectados con importancia significativa menos de un 8%, siendo ligeramente superior a lo visto en otros estudios(13). Tras el primer brote la recuperación en mujeres es del 54.22%, siendo menor en varones 40.60%, lo que aporta información sobre una peor evolución en los varones.

En cuanto a los valores analíticos, en el caso de las hormonas TSH y T₄ libre se observa que menos de un 10% de los pacientes presentan valores elevados de TSH y menos de 3.5% de T₄ libre elevada, comparadas con otras poblaciones de otros estudios(14) que presentan una incidencia del 8,56% observamos que en nuestra población es ligeramente superior.

En la valoración de los marcadores inmunológicos nos encontramos que en cuanto a ANA (lupus) encontramos un 15% de valores positivos (34 de 224). En cuanto a ANCA

(vasculitis) encontramos un 17% (9 de 53). Tanto ANA como ANCA como se puede apreciar en otros estudios(15) presentan una incidencia parecida a la que podemos encontrar en la población normal.

En relación a los valores analíticos inmunológicos de Anti-Cardiolipina IgM, Ac. Anti- β_2 Glicoproteína I IgG y Ac. Anti- β_2 Glicoproteína I IgM, encontramos que son marcadores sugestivos del Síndrome Antifosfolípido, con una baja incidencia en la población a estudio (7%) siendo similar a lo reflejado en otros estudios(15), radicando la importancia de esta enfermedad en la dificultad de realizar un correcto diagnóstico diferencial debido a la similitud de los signos clínicos entre esta patología y la esclerosis múltiple(16), y además de esto, cuando se encuentran ambas enfermedades, de ser de importancia debido a la necesidad de añadir al tratamiento propio de la esclerosis múltiple anticoagulantes. Aludiendo a los marcadores Ac. Anti-Transglutaminasa tisular IgA, Ac. Anti-Transglutaminasa tisular IgG y Ac. Anti- Péptido de Gliadina IgA sugestivos de Celiaquía, observamos una baja incidencia de estos en la población a estudio (2.7%), tal y como ocurre en otros estudios realizados al respecto(15).

Conclusión

Observamos cómo la baja prevalencia de alteraciones inmunológicas en la población coincide con la baja incidencia que aparece en otros estudios realizados sobre alteraciones inmunológicas en la esclerosis múltiple(15), observando que la alteración inmunológica más frecuente en nuestra población asociada a la esclerosis múltiple es la alteración tiroidea, teniendo nuestra muestra un 16.23% de los pacientes una TSH alterada, coincidiendo con lo visto en otros estudios(15). En cuanto a las alteraciones de los demás valores: T₄ libre (5.37%), ANA (9.16%), ANCA (2.42%); y en menor medida celiaquía y síndrome antifosfolípido son similares a lo reportado en otras series.

¿Qué he aprendido durante este TFG?

La realización de este trabajo de fin de grado nos ha permitido desarrollar y enfocar trabajos en equipo y en ciertos aspectos nos prepara para la vida laboral permitiéndonos adquirir destrezas que en el futuro nos potencien como investigadores.

Hemos aprendido a manejar la base de datos SAP para consultar datos de historias clínicas de pacientes, el manejo del IBM SPSS® STATISTICS para la realización de diversos cálculos y representaciones gráficas, los criterios de McDonald para el diagnóstico de esclerosis múltiple, repasado la manifestaciones clínicas y analíticas de la esclerosis múltiple y otras alteraciones autoinmunes y reforzado nuestros conocimientos sobre búsquedas bibliográficas en portales de búsqueda de artículos de investigación biomédica como Pubmed o NCBI, discerniendo entre publicaciones avaladas por la comunidad científica y otras no científicamente relevantes.

Limitaciones del estudio

El estudio ha sido retrospectivo y con una horquilla amplia (desde 1999) y en este periodo de tiempo ha habido cambios en el enfoque diagnóstico. Marcadores ECA como error de diseño, no se incluyeron en la serie de variables a revisar. Procedimiento de laboratorio en el que un ANA negativo anula el resto de marcadores inmunológicos.

Bibliografía

1. Yamamoto E, Jorgensen TN, **Immunological effects of vitamin D and their relations to autoimmunity.** J Autoimmun 2019 Jun;100:7-16. doi: 10.1016/j.jaut.2019.03.002. Epub 2019 Mar 8
2. Roberto Álvarez-Lafuente, Cristina Croissier Elías, Silvia Pérez Pérez, Montserrat González Platas, Laura Moles Alegre, David Otaegui Bichot, Tamara Castillo-Triviño. 2019. **Factores ambientales de la esclerosis múltiple (XXV Monografías en esclerosis múltiple).**
3. Diana Hernández-Flórez, Lara Valor. **Selective Phosphodiesterase Inhibitors: A New Therapeutic Option in Inflammation and Autoimmunity.** Reumatología Clínica Vol. 12. Núm. 6. Páginas 303-364 (Noviembre - Diciembre 2016)
4. Katz Sand I. **Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis.** Curr Opin Neurol 2015 Jun;28(3):193-205. doi: 10.1097/WCO.0000000000000206.
5. M.J. Alemany-Rodríguez, A. Pinel, R. Amela-Peris, M.C. Pérez-Viéitez, M.P. Reyes-Yáñez, M.C. Déniz-Naranjo, F. Sánchez-García. **Enfermedades autoinmunes y esclerosis múltiple.** REV NEUROL 2005;40:594-597
6. Yimy F. Medina, José B. Martínez, Andrés R. Fernández, Gerardo Quintana, José Félix Restrepo, Federico Rondón, Antonio Iglesias Gamarra. **Asociation between systemic lupus erythematosus and multiple sclerosis: lupoid**

- sclerosis**. REVISTA COLOMBIANA DE REUMATOLOGÍA ASOCIACIÓN DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE VOL. 17 No. 2, Junio 2010, pp. 111-122 © 2010, Asociación Colombiana de Reumatología
7. O. Núñez, C. de Andrés, E. Álvarez, C. García-Monzón, G. Clemente. **Autoimmune Hepatitis In Patients With A Diagnosis Of Multiple Sclerosis**. Vol. 17. Núm. 2. páginas 76-135 (Junio 2010)
 8. Aldasoro-Cáceres V, Aldasoro-Cáceres I, Pérez-Moreiras JV, Murié-Fernández M, Ibáñez-Bosch R. **C-ANCA positive necrotising scleritis and multiple sclerosis compatible with ocular Wegener: treatment with rituximab**. Arch Soc Esp Oftalmol. 2014 Jan;89(1):31-4. doi: 10.1016/j.oftal.2012.06.020. Epub 2012 Sep Este igual
 9. Rosella Ciurleo; Edoardo Sessa; Silvia Marino; Giangaetano D'Aleo; Placido Bramanti; Carmela Rifici. **Acute exacerbation of Hashimoto's thyroiditis in a patient treated with dimethyl fumarate for multiple sclerosis: A case report**. Medicine (Baltimore). 2019 Apr;98(17)
 10. Ferrari SM, Fallahi P, Ruffilli I, Elia G, Ragusa F, Benvenga S, Antonelli A. **The association of other autoimmune diseases in patients with Graves' disease (with or without ophthalmopathy): Review of the literature and report of a large series**. Autoimmun Rev 2019 Mar;18(3):287-292. doi: 10.1016/j.autrev.2018.10.001. Epub 2019 Jan 11.
 11. Zipp 1, Oh J, Frago YD, Waubant E. **Implementing the 2017 McDonald criteria for the diagnosis of multiple sclerosis**. Nat Rev Neurol 2019 May 13. doi: 10.1038/s41582-019-0194-0.

12. Calabrese M, Gasperini C, Tortorella C, Schiavi G, Frisullo G, Ragonese P, Fantozzi R, Prosperini L, Annovazzi P, Cordioli C, Di Filippo M, Ferraro D, Gajofatto A, Malucchi S, Lo Fermo S, De Luca G, Stromillo ML, Cocco E, Gallo A, Paolicelli D, Lanzillo R, Tomassini V, Pesci I, Rodegher ME, Solaro C; RIREMS group (Rising Italian Researchers in Multiple Sclerosis).
"Better explanations" in multiple sclerosis diagnostic workup: A 3-year longitudinal study. *Neurology*. 2019 May 28;92(22):e2527-e2537. doi: 10.1212/WNL.00000000000007573. Epub 2019 May 1.
13. González-Platas M, González-Platas J, Bermúdez-Hernández M, Pérez-Martín MY, Croissier-Elías C, Pérez-Lorensu PJ. **Low Prevalence of Sleep Disorders in Demyelinating Disease in a Northern Tenerife Population.** *J Clin Sleep Med*. 2016 Jun 15;12(6):805-11. doi: 10.5664/jcsm.5874.
14. Ruth Ann Marrie, Bo Nancy Yu, Stella Leung, Lawrence Elliott, Sharon Warren, Christina Wolfson, Helen Tremlett, John Fisk, James Blanchard. **The incidence and prevalence of thyroid disease do not differ in the multiple sclerosis and general populations: a validation study using administrative data.** *Neuroepidemiology*. 2012;39(2):135-42. doi: 10.1159/000339757. Epub 2012 Aug 9
15. Ruth Ann Marrie, Nadia Reider, Jeffrey Cohen, Olaf Stuve, Per S Sorensen, Gary Cutter, Stephen C Reingold and Maria Trojano. **A systematic review of the incidence and prevalence of autoimmune disease in multiple sclerosis.** *Multiple Sclerosis Journal* 2015, Vol. 21(3) 282–293 DOI: 10.1177/1352458514564490 Epub 2014 Dec 22

16. Chiara D'Angelo, Oriol Franch, Lidia Fernández-Paredes, Celia Oreja-Guevara, María Núñez-Beltrán, Alejandra Comins-Boo, Marcella Reale³ and Silvia Sánchez-Ramón. **Antiphospholipid Antibodies Overlapping in Isolated Neurological Syndrome and Multiple Sclerosis: Neurobiological Insights and Diagnostic Challenges.** *Front. Cell. Neurosci.*, 19 March 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00107>

Anexos

Gráfico 1.

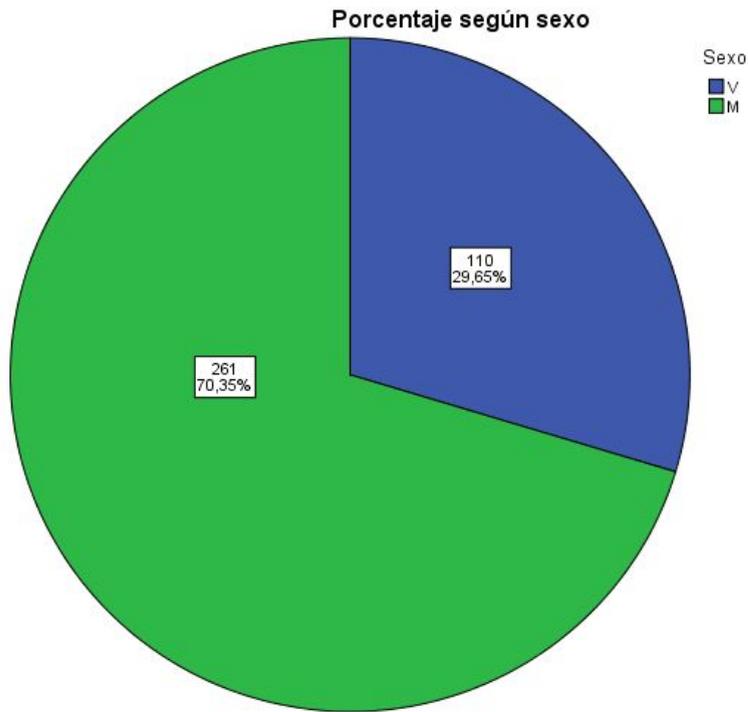


Gráfico 2

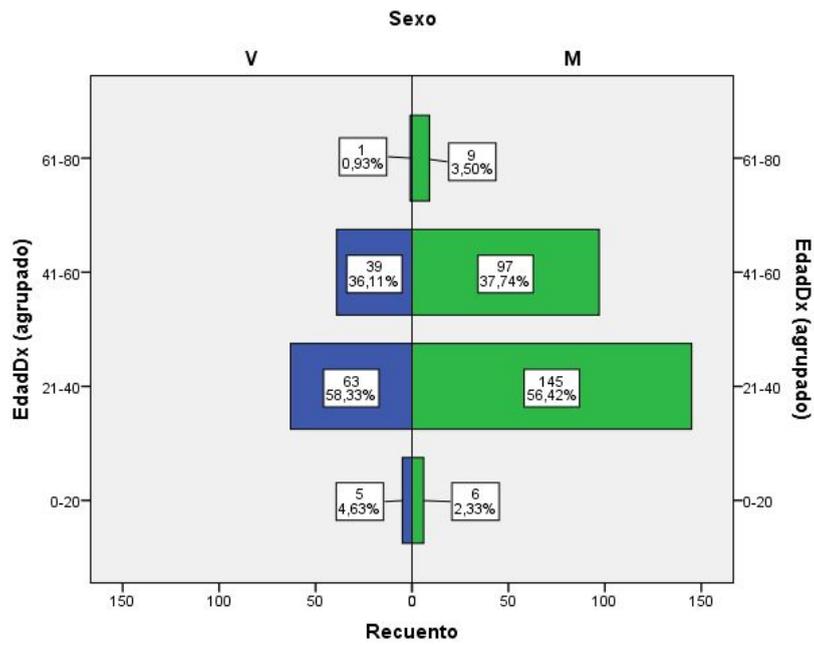


Gráfico 3

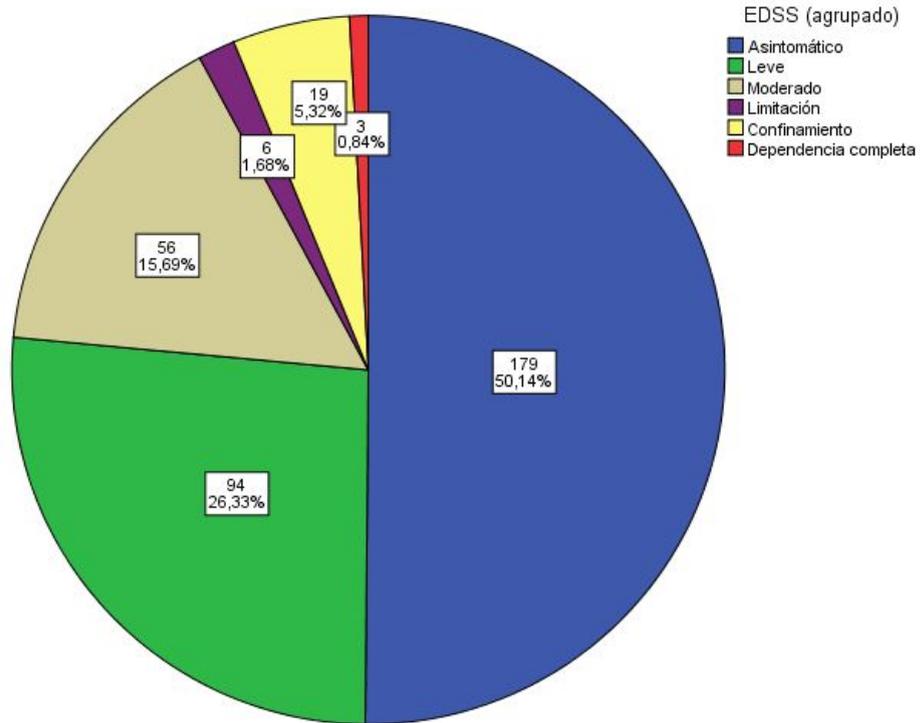


Gráfico 4

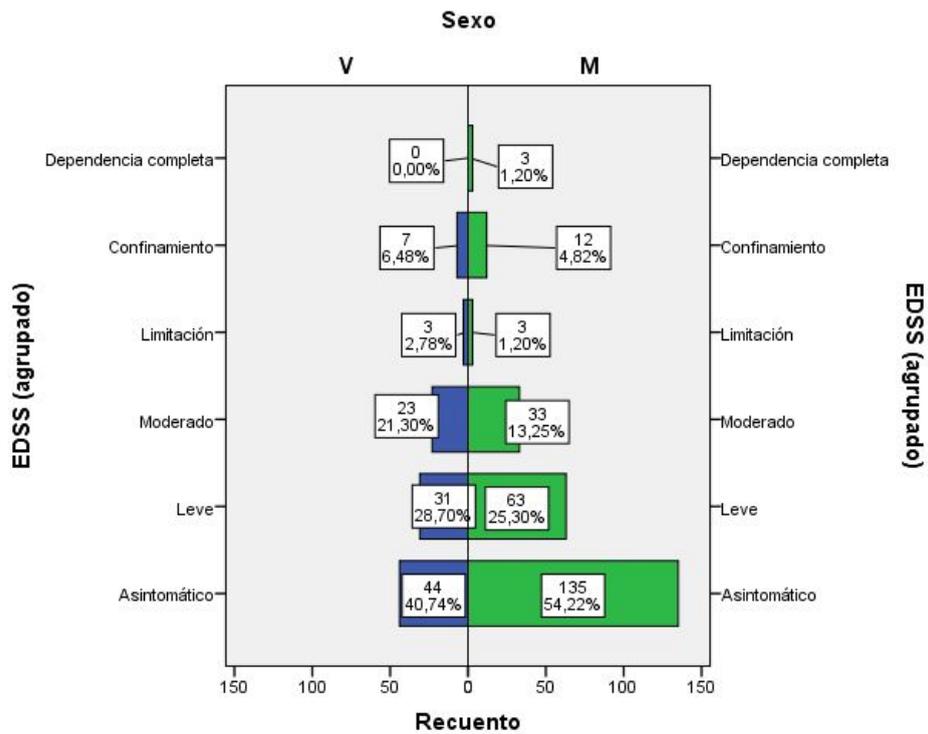


Gráfico 5

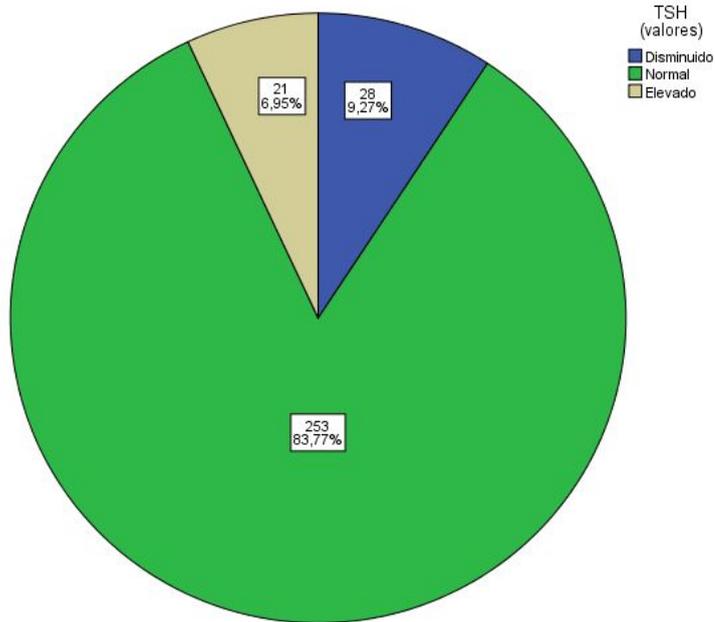


Gráfico 6

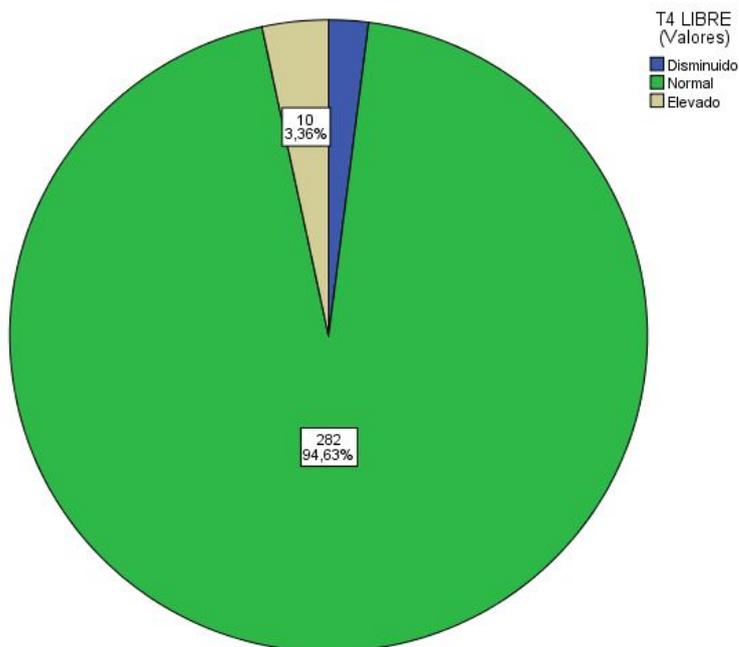


Figura 1



Escala EDSS (Expanded Disability Status Scale, Escala ampliada del estado de discapacidad) para la evaluaci3n cl3nica de la esclerosis m3ltiple

EDSS: escala expandida del estado de discapacidad; EM: esclerosis m3ltiple.

Fuente: Izquierdo G, Ruiz Pe3a JL. Evaluaci3n cl3nica de la esclerosis m3ltiple: cuantificaci3n mediante la utilizaci3n de escalas. Rev Neurol. 2003;36:145-52.

Figura 2

Criterios de Mc Donald

Presentaci3n Cl3nica	Datos adicionales para el diagn3stico
1. Dos o m3s ataques (brotes) Dos o m3s lesiones	_____
2. Dos o m3s ataques (brotes) Evidencia cl3nica objetiva de una lesi3n	Diseminaci3n en el espacio demostrado por: - dos o m3s lesiones por RM consistentes con EM - LCR (+)* 3 ó - esperar otro ataque en un sitio diferente
3. Un ataque (brote) con evidencia cl3nica objetiva de dos o m3s lesiones	Diseminaci3n en el tiempo demostrado por: - RM - segundo ataque cl3nico
4. Un ataque (brote) Evidencia cl3nica objetiva de una lesi3n (presencia monosintom3tica o CIS**)	Diseminaci3n en el espacio demostrado por: - dos o m3s lesiones por RM consistentes con EM - LCR (+)* y Diseminaci3n en el tiempo por: - RM - segundo ataque cl3nico

*LCR (+): Presencia de Bandas Oligoclonales, o elevaci3n del 3ndice de inmunoglobulina.
** CIS: S3ndrome Cl3nico Aislado.

Figura 3

Marcadores	Nº Positivos
Ac. AntiTG	0
Ac. AntiTPO	0
Ac. Anti-ds DNA	0
Ac. Anti-Cardiolipina IgG	3
IgG, Ac. Anti-Cardiolipina IgM	20
Ac. Anti- β : Glicoproteina I IgG	2
Ac. Anti- β : Glicoproteina I IgM	4
Ac. Anti-Transglutaminasa tisular IgA	1
Ac. Anti-Transglutaminasa tisular IgG	1
Ac. Anti- Péptido de Gliadina IgA	8
Ac. Anti- Péptido de Gliadina IgG	0
Anti-Endomisio	0
Ac. Anti-MPO	0
Ac. Anti-PR3.	0