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

Universidad de La Laguna

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	**11**
Resultados	**13**
Discusión	**15**
¿Qué he aprendido durante este TFG?	**16**
Conclusión	**16**
Limitaciones del estudio	**17**
Bibliografía	**18**
Anexos	**20**

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 que acuden al módulo de enfermedades desmielinizantes del Servicio de NRL desde 17/7/79 hasta 5/3/19.

Objetivos

Describir la prevalencia de otras 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 17/7/79 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, datos de RM, confirmación diagnóstica de EM, punción lumbar, analitica con marcadores inmunológicos (TSH, T_4 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 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 asintomáticos (50,18%). 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 (15,1%).

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

Conclusiones

Debido al bajo número de pacientes con resultado positivo de marcadores autoinmunes o demás valores analíticos elevados se puede afirmar que en la población analizada se objetiva una baja prevalencia de asociación autoinmune.

Palabras clave: esclerosis múltiple, anticuerpos, enfermedad autoinmune.

Abstract

Design

Descriptive, observational, cross-sectional and retrospective study in the clinical records of the patients who attended the module of demyelinating diseases of the NRL Service from 7/17/79 to 5/3/19.

Goals

Describe the prevalence of the coexistence of multiple sclerosis and another 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 17/7/79 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, MRI data, diagnostic confirmation of MS, lumbar puncture, 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 in the study sample, representing a greater affectation compared to the male sex. Regarding the clinic, most of the patients were asymptomatic (50.18%). 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

Due to the low number of patients with positive results of autoimmune markers or other high analytical values, it can be affirmed that a low prevalence of autoimmune association is observed in the analyzed population.

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)

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(2); así como patológicas: infiltrados perivasculares de linfocitos T y B, macrofagos. Por lo tanto, es importante el diagnóstico diferencial en pacientes con esclerosis múltiple y otras enfermedad inmunológicas.

Para establecer el diagnóstico de esclerosis múltiple(3) 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(4) el 29,9% de los pacientes con EM tenía algún familiar de 1.r 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.

Hipótesis de trabajo y objetivos

El objetivo de este estudio es analizar la prevalencia de una serie de patologías autoinmunes en una muestra de pacientes diagnosticados de esclerosis múltiple.

La literatura establece una relación entre la esclerosis múltiple y otras patologías de origen autoinmune como lupus (5), hepatitis auitoinmune (6), vasculitis (7) patologías tiroideas (8)(9) etc. Mediante este trabajo, y partiendo de una muestra de pacientes en seguimiento por el servicio de neurología del HUC, pretendemos comprobar si en dicha población existe un alto grado de correlación entre estas patologías, valorando una serie de determinaciones analíticas en el momento del diagnóstico de la esclerosis y descartando, por tanto, asociaciones que no estuvieran presentes en el momento diagnóstico.

Además, se busca establecer una serie de características descriptivas de la población estudiada, como la edad de debut de la enfermedad o la clínica inicial, para posteriormente compararlas con los resultados obtenidos en otros estudios a fin de comprobar si nuestra muestra cumple las mismas características que otras poblaciones analizadas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Criterios de inclusión:

Revisamos historias clínicas de de 577 pacientes diagnosticados de esclerosis múltiple de los cuales seleccionamos 371 que cumplían 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 McDonald vigentes en su momento de diagnóstico (2001, 2005, 2010 o 2017). (Figura 2).

Pacientes que continúan en seguimiento por el servicio de Neurología del HUC en el momento de realización de este estudio y desde el momento de su diagnóstico.

Pacientes que poseen historia clínica digital a partir de 1999.

Enfermos con analíticas solicitadas en el momento del diagnóstico, con alguno de los marcadores inmunológicos empleados en este estudio, a saber: TSH, T_4 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 McDonald(10) .

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.

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, T_4 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.

Además, para la realización de los cálculos pertinentes en el estudio se obtuvieron las siguientes variables agrupadas: edad agrupada, edad diagnóstica agrupada, EDSS agrupado, TSH agrupada y T_4 libre agrupada.

A partir de estas variables, se realizaron los siguientes cálculos:

En primer lugar, se determinaron el porcentaje de varones y mujeres que componen la muestra. A continuación, se utilizaron el sexo y la edad actual como variables descriptivas de la muestra. Después, para valorar si existía diferencia en la edad de aparición de síntomas entre sexos, se emplearon las variables sexo y edad diagnóstica agrupada (estando esta compuesta por cuatro intervalos de veinte años). Se procedió a agrupar los pacientes según sus síntomas al inicio de la enfermedad mediante diversas

categorías según el grado de discapacidad (EDSS), a saber: "*asintomático*" (EDSS 0-1.5) siendo éstos pacientes que se encontraban en remisión del brote inicial en el momento de la valoración, "*leve*" (EDSS 1.6-3), "*moderado*" (EDSS 3.1-4.5), "*limitación"* (EDSS 4.6-6), "*confinamiento*" (EDSS 6.1-7.5) y "*dependencia completa*" (EDSS>7.6) (Figura 1). Así mismo, se valoraron las diferencias clínicas en el momento de diagnóstico según el sexo de los pacientes empleando para ello las variables sexo y EDSS agrupado.

En cuanto a valores analíticos inmunológicos, se agruparon a los pacientes en tres categorías basados en sus valores de TSH y T_4 libre en el momento de diagnóstico, siendo estos "*disminuido*", "*normal*" y "*elevado*", agrupándose en dichas categorías considerando normalidad en TSH 0.4-4 uU/ml y T_4 libre 0.8-1.9 ng/dl. Con el resto de valores analíticos inmunológicos se procedió a realizar un recuento basado en los pacientes de la muestra que presentaban marcadores positivos.

Resultados:

Según los cálculos mencionados anteriormente, la muestra del estudio se compone por 261 mujeres (70.35%) y 110 hombres (29.65%), en otras palabras, ⅔ de sexo femenino frente al masculino (Gráfico 1). Al separar a la muestra del estudio según la edad actual y el sexo, encontramos que en cuanto al sexo masculino un 1.83% presentan entre 0-20 años, un 31.19% entre 21-40, un 56.88% entre 41-60 y un 10.09% entre 61-80. Así mismo, en el sexo femenino encontramos un 0.39% presentan entre 0-20 años, un 33.20% entre 21-40, un 54.44% entre 41-60 y un 11.97% entre 61-80 (Gráfico 2).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 3). 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.

Aludiendo al EDSS en el momento del diagnóstico, un 50.14% se encontraban recuperados del brote inicial (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% con limitación (EDSS 4.6-6), un 5.32% con confinamiento (EDSS 6.1-7.5) y un 0.64% con dependencia completa (EDSS 7.6-9) (Gráfico 4) (Figura 1). Basándonos en esta variable según el sexo, encontramos que en los hombres un 40.60% se encuentra en recuperación del brote, un 28.70% presenta clínica leve, un 21.30% moderada, 2.78% con limitación, un 6.48% con confinamiento y un 0% con dependencia completa, mientras que en las mujeres observamos un 54.22% se encontraban en recuperación del brote, un 25.30% leve, un 13.25% moderado, un 1.2% con limitación, un 4.82% con confinamiento y un 1.2% con dependencia completa (Gráfico 5).

En cuanto a los valores de TSH encontramos que un 83,77% del total de la muestra presentan valores normales, un 6.95% elevado y un 9.27% disminuido (Gráfico 6), así como que T_4 libre un 94.63% en normal, un 3.36% elevado y 2.01% disminuido (Gráfico 7).

Haciendo referencia a los valores en el total de la muestra de ANA encontramos 224 negativos y 34 positivos (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 8 positivos. En relación al resto de valores analíticos inmunológicos los datos obtenidos quedan recogidos en la siguiente tabla (Figura 3).

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 han contemplado en este estudio. Otro de los aspectos que hemos querido valorar en este trabajo aprovechando la muestra de pacientes que presentaban esclerosis múltiple, era realizar una representación demográfica fiel a la realidad de la enfermedad en el servicio del HUC, con ello encontrando una mayor 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. En cuanto a la edad actual de la muestra estudiada la mayoría de los pacientes, independientemente de ser hombres o mujeres, están comprendidos entre los 41-60 años de edad.

Por otra parte, centrándonos ahora en los valores del EDSS los cuales eran indicativos de la afectación clínica de los pacientes en el momento del diagnóstico, hemos podido observar cómo la mayoría de los enfermos se encontraban en recuperación del brote o con una clínica leve, viéndose afectados con importancia significativa menos de un 8%. Esta sintomatología leve en el momento de aparición de la enfermedad, unido a la temprana edad de debut de la misma y a la mayor afectación de pacientes mujeres, corrobora los datos aportados en el apartado de *introducción*. Tras el primer brote la recuperación en mujeres es del 54.22%, siendo menor en varones 40.60%.

En cuanto a la valoración de los valores analíticos, en el caso de las hormonas TSH y T_4 libre, no existe relevancia significativa en la muestra estudiada, puesto que se observa que menos de un 10% de los pacientes presentan valores elevados de TSH y menos de 3.5% de T_4 libre elevada. Pasando ya a la valoración de los marcadores inmunológicos nos encontramos que en cuanto a ANA encontramos un 15% de valores positivos (34 de 224) y en referencia a ANCA otro 17% (9 de 53), lo que nos lleva a pensar de la nula conexión de dichos valores analíticos con la presencia de esclerosis múltiple.

En relación al resto de valores analíticos inmunológicos, debido al bajo número de pacientes que lo presentaban positivo (Figura 3) no lo consideramos una representación significativa del total de la población.

¿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.

Conclusión

Como conclusión, no se ha encontrado un porcentaje representativo de alteraciones inmunológicas, 84 pacientes con marcadores positivos en el momento del diagnóstico de los 372 pacientes que componen la muestra. Como las pruebas de autoanticuerpos son costosas, se deberían reservar para pacientes con esclerosis múltiple con una presentación atípica o con sospecha clínica de un trastorno autoinmune subyacente.

Las alteraciones inmunológicas más frecuentes asociadas con la esclerosis múltiple son las alteraciones tiroideas, teniendo en nuestra muestra un 16.23 % de los pacientes una TSH alterada.

Esta conclusión concuerda con otras series estudiadas al respecto (11) , en las que se resalta la importancia de dirigir las pruebas de autoanticuerpos a pacientes con las

características citadas en el párrafo anterior, ya que la proporción coste/beneficio parece ser negativa al no realizar dichas pruebas a dichos pacientes.

Limitaciones del estudio

Una característica restrictiva es el diseño retrospectivo del estudio que se compensa con la gran cantidad de pacientes. Una limitación ha sido la falta de pruebas de autoinmunidad en determinados pacientes en el momento del diagnóstico de la esclerosis múltiple o determinados pacientes a los que se les ha perdido el seguimiento y han sido excluidos del estudio, siendo necesaria remarcar la necesidad de implementación de estudios analíticos protocolizados para realizar un correcto seguimiento de los pacientes a estudio.

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. 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)

3. 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.

4. 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

5. 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

6. 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

7. 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

8. 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)

9. 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.

10. Zipp 1, Oh J, Fragoso 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.

11. Dal-Bianco A , Wenhoda F, Rommer PS, Weber M, Altmann P , Kraus J, Leutmezer F, Salhofer-Polanyi S. **Do elevated autoantibodies in patients with multiple sclerosis matter?** Acta Neurol Scand.2019 Mar;139(3):238-246. doi: 10.1111/ane.13054. Epub 2018 Dec 3

Anexos

Gráfico 1.

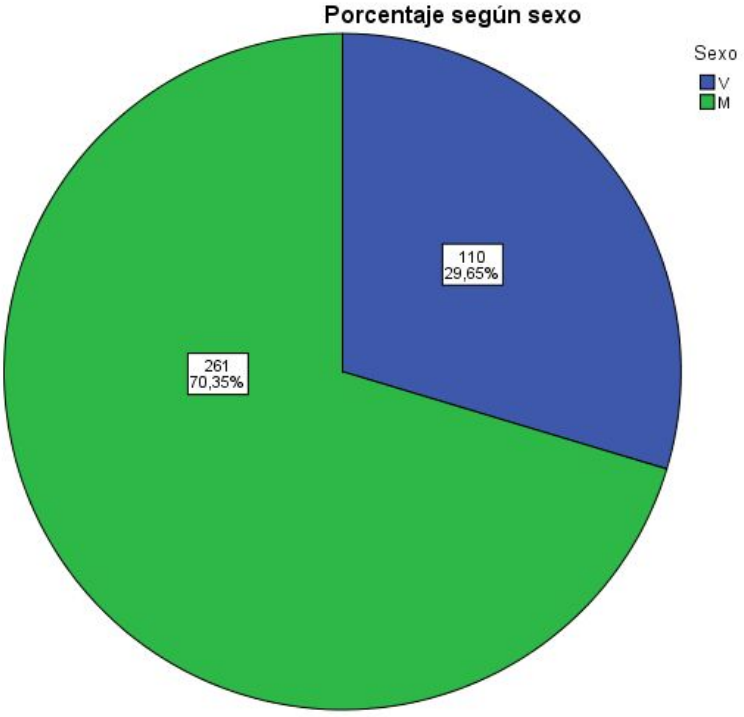

Gráfico 2

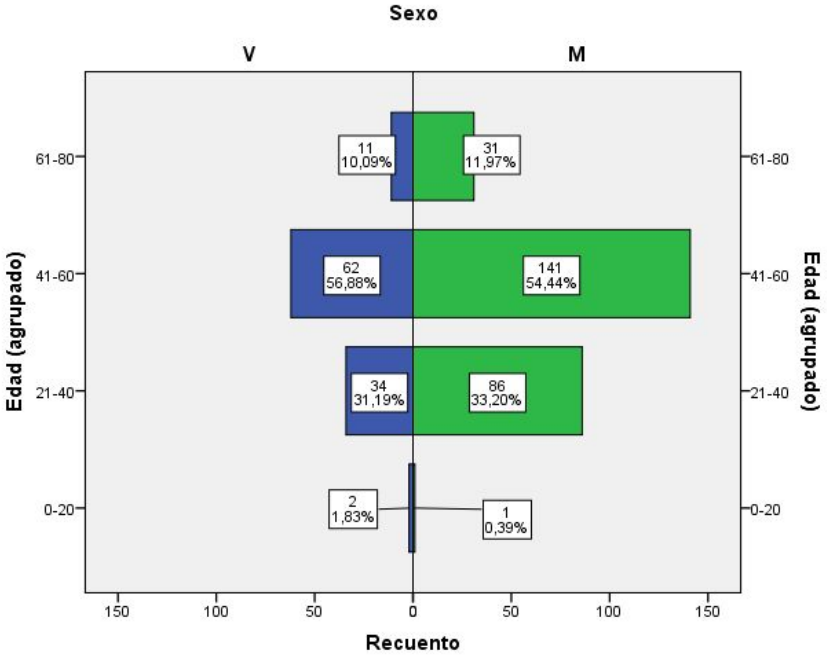

Gráfico 3

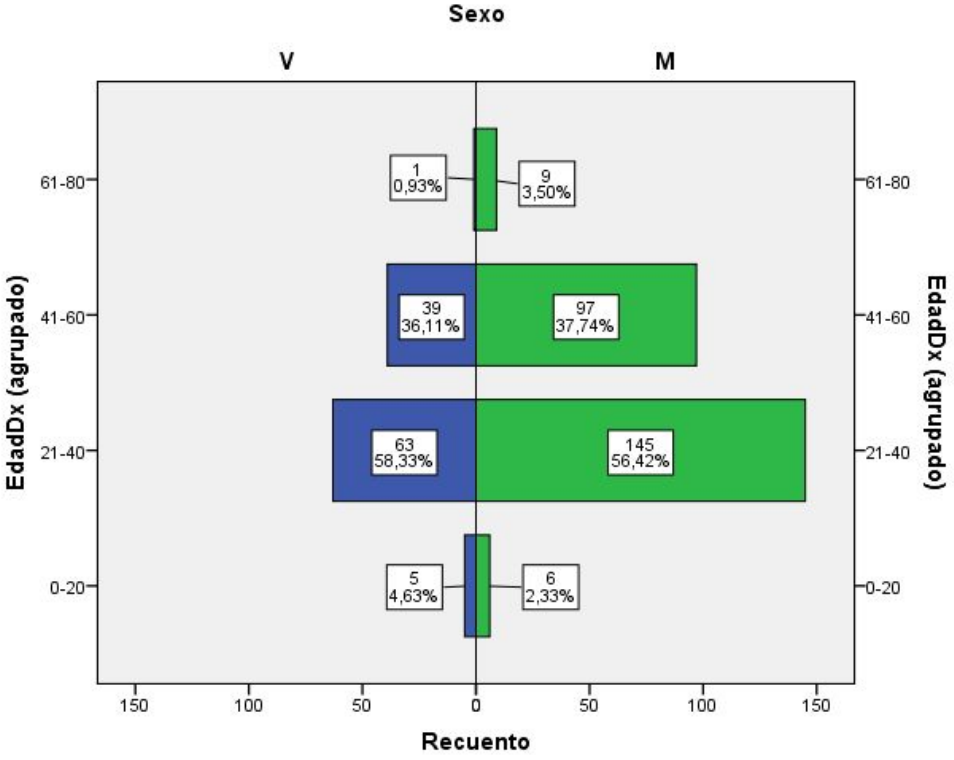

Gráfico 4

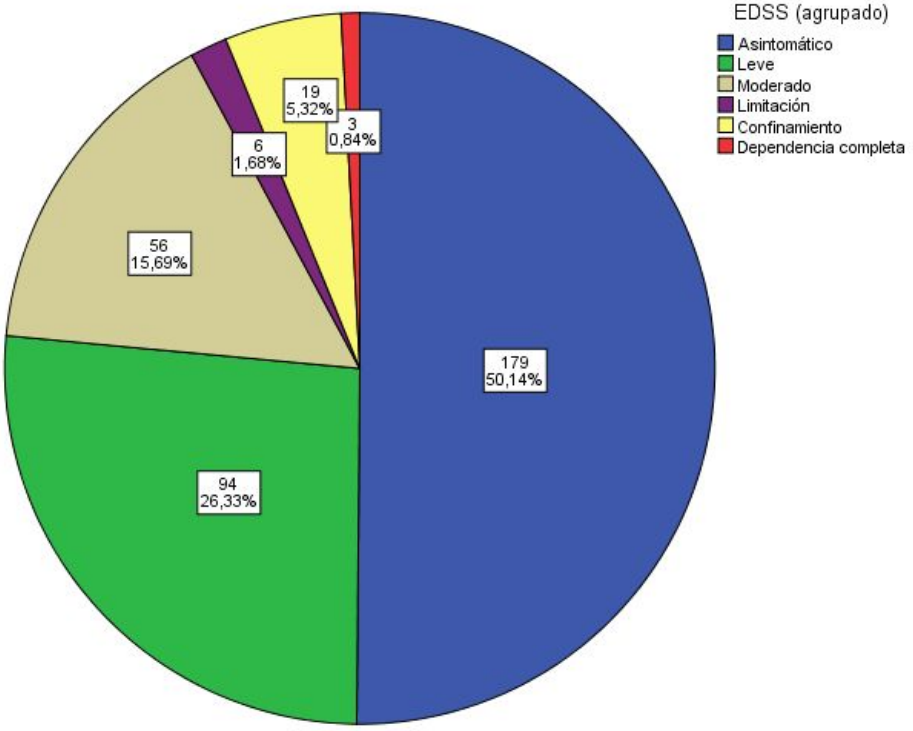

Gráfico 5

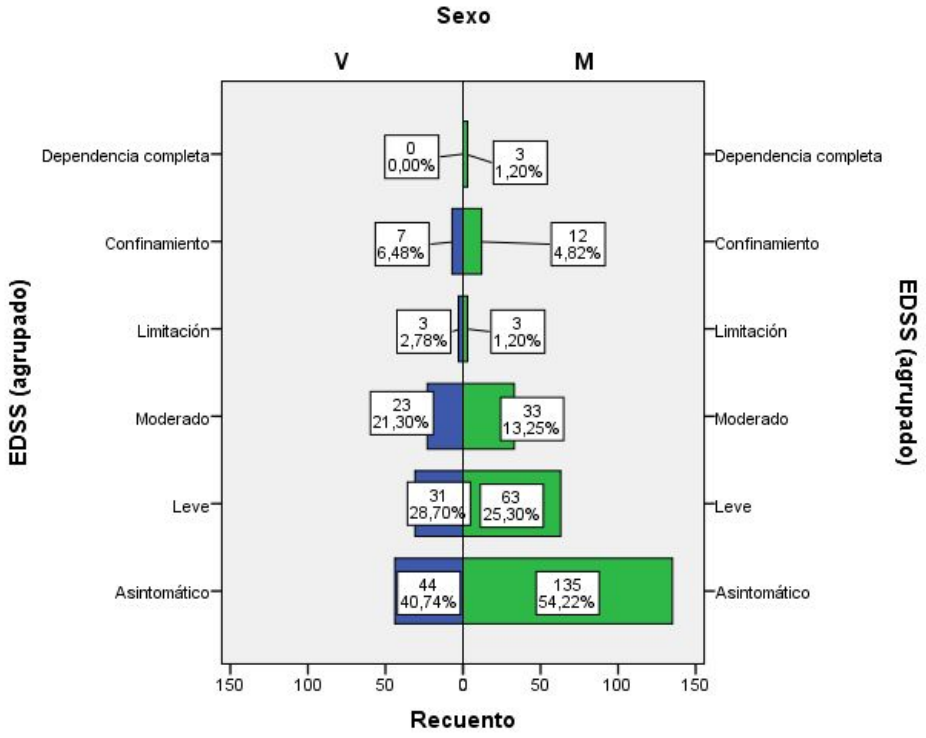

Gráfico 6

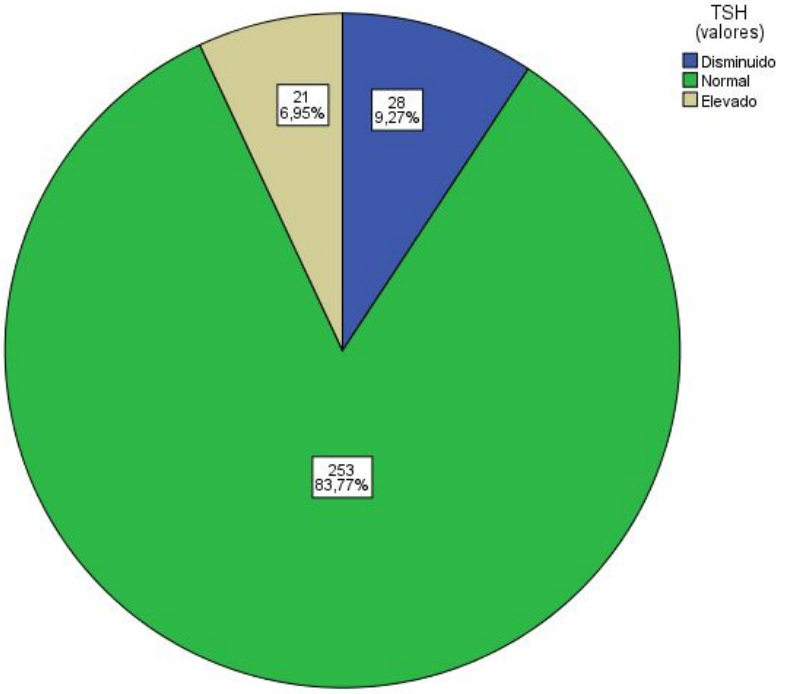

Gráfico 7

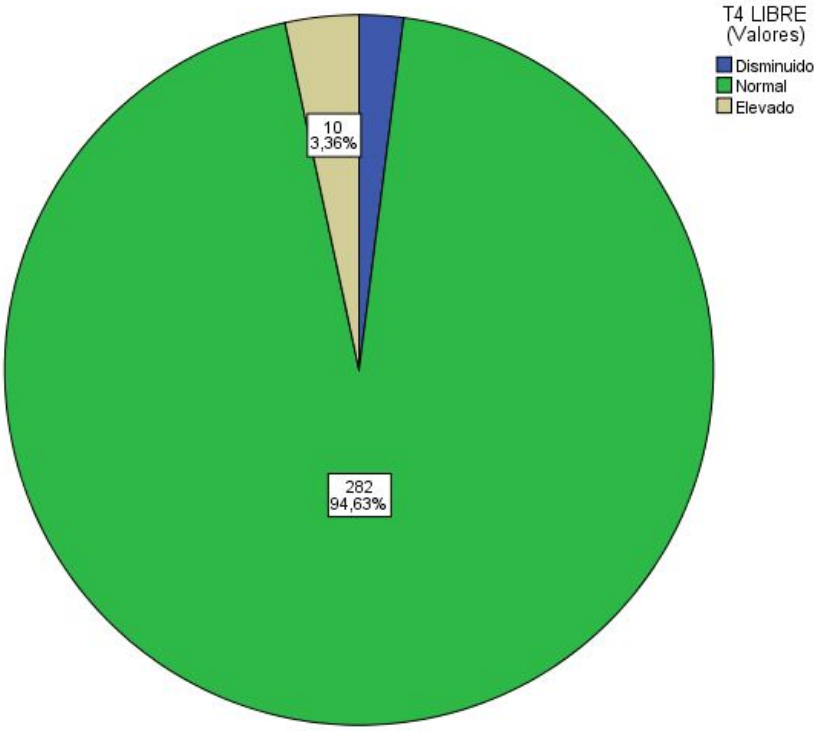

Figura 1

Escala EDSS (Expanded Disability Status Scale, Escala ampliada del estado de discapacidad) para la evaluación clínica de la esclerosis múltiple

EDSS: escala expandida del estado de discapacidad; EM: esclerosis múltiple.
Fuente: Izquierdo G, Ruiz Peña JL. Evaluación clínica de la esclerosis múltiple: cuantificación mediante la utilización de escalas. Rev Neurol. 2003;36:145-52.

Figura 2

Criterios de Mc Donald

Presentación Clínica	Datos adicionales para el diagnóstico
1. Dos o más ataques (brotes) Dos o más lesiones	———
2. Dos o más ataques (brotes) Evidencia clínica objetiva de una lesión	Diseminación en el espacio demostrado por: - dos o más lesiones por RM consistentes con EM - LCR (+) * ó - esperar otro ataque en un sitio diferente
3. Un ataque (brote) con evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones	Diseminación en el tiempo demostrado por: - RM - segundo ataque clínico
4. Un ataque (brote) Evidencia clínica objetiva de una lesión (presencia monosintomática o CIS**)	Diseminación en el espacio demostrado por: - dos o más lesiones por RM consistentes con EM - LCR (+)* y Diseminación en el tiempo por: - RM - segundo ataque clínico

** LCR (+): Presencia de Bandas Oligoclonales, o elevación del índice de inmunoglobulina.*
** CIS: Síndrome Clínico 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- β2 Glicoproteina I IgG	2
Ac. Anti- β2 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