

## Introducción a la historia de la esclerosis múltiple

### Introduction to the history of multiple sclerosis

Pedro Covo Torres (1)

#### RESUMEN

La esclerosis múltiple (EM) fue descrita inicialmente en un documento escandinavo y dos siglos más tarde en el diario de una santa holandesa. Mucho después, comenzando el siglo XVIII, se reportó un caso aislado y no es sino hasta el siglo XIX cuando la enfermedad se presenta con mayor frecuencia. En la primera mitad de este siglo se referenció un paciente en la literatura médica y se divulgaron dos atlas de patología. A partir de entonces, a lo largo de la segunda mitad del siglo XIX, se desarrolló la concepción moderna de la EM, partiendo de los relatos de Frerichs, en Alemania, y más tarde de Charcot, a la cabeza de la Pitié-Salpêtrière. Pero es durante el siglo pasado que la EM alcanzó su madurez con el surgimiento de los criterios diagnósticos, el concepto de la remielinización, la neuroimagen y el tratamiento farmacológico. En el siglo XXI, a partir del avance tecnológico y del mejor conocimiento de la enfermedad, se proponen nuevos criterios diagnósticos y se utilizan alternativas terapéuticas orales y anticuerpos monoclonales. En este siglo representan un gran desafío los adelantos en genética, biomarcadores y medicamentos de mayor eficacia.

**PALABRAS CLAVE:** Esclerosis Múltiple, Ollivier d'Angers, Frerichs, Charcot, Poser, MacDonald (DeCS).

#### SUMMARY

Multiple Sclerosis (MS) was initially described in a Scandinavian document and two centuries later in the diary of a Dutch Saint. Long after, at the beginning of the eighteenth century, an isolated case was reported and it was not until the nineteenth century that cases were most frequently reported. During the first half of this century a patient was referenced, for the first time, in the medical literature and two atlas of pathology reported the disease. Thereafter, during the second half of the nineteenth century, the modern conception of MS is developed, based on the stories of Frerichs, in Germany, and later Charcot's, head of the Pitié-Salpêtrière. However, it was during the past century that MS reached maturity with the emergence of the diagnostic criteria, the concept of remyelination, neuroimage and pharmacological treatment. In the XXI century, based on technological advancement and a better understanding of the disease, new diagnostic criteria are proposed as well as alternative therapies and oral monoclonal antibodies. In this century, advances in genetics represent a great challenge, as well as biomarkers and more medications of a wider effectiveness.

**KEY WORDS:** Multiple Sclerosis, Ollivier d'Angers, Frerichs, Charcot, Poser, MacDonald (MeSH).

Primeros relatos. La más antigua descripción de una probable Esclerosis Múltiple (EM) se encuentra en "Isla Saga", de San Torlacr (1133-1193), santo patrono de Islandia, donde se menciona la ceguera y los disturbios del lenguaje de Hala, una mujer vikinga que se habría recuperado después de algunos días de oración y sacrificios (1). Hay razones para creer que la EM aparece en individuos escandinavos antes del siglo XI y que fue diseminada por los vikingos en Europa (2). El primer diario conocido de un posible caso de EM es el de Santa Lidwina de Scheidam, una monja holandesa

del siglo XIV (1380-1433), quien estampó los síntomas que padeció desde el comienzo de la enfermedad, a los 16 años, hasta su muerte a los 53 años de edad. Sus trastornos entrañaban dificultad en la marcha, dolores lancinantes, debilidad en brazo derecho, ceguera, disturbios sensitivos y disfagia. Su sufrimiento está bien documentado por la iglesia y fue fundamental para consagrar su santidad (3).

Las dos Margaret, Auguste, el poeta Heine y Alan Stevenson. Richard Gough, en "Antiquities and Memoyres of the Parish of Myddles, County of Salop" (1700), relató

(1) Neurólogo Clínico. Coordinador del Posgrado de Neurología Clínica. Universidad del Sinú - Cartagena

el caso de Margaret Davies, quien presentó cojera asociada al embarazo y déficit progresivo durante un período de 30 años. Fue examinada y tratada por médicos, cirujanos y boticarios (4). Augusto Frederick d'Este (1749-1848), nieto ilegítimo de Jorge III, rey de la Gran Bretaña, narró su enfermedad en un diario que escribió rigurosamente durante 26 años. Cuenta cómo inició en 1822 con pérdida de visión mientras asistía al funeral de un amigo. Se recuperó a los diez meses y más tarde manifestó nuevos síntomas como paraparesia con episodios de recaída–remisión y empeoramiento gradual. Numerosos médicos británicos tuvieron conocimiento de su enfermedad, entre ellos el legendario Sir Astley Cooper, Sir Benjamín Brodie y Sir Richard Bright. Entre las alternativas terapéuticas recomendadas podemos mencionar agua mineral, baños con sulfato de zinc, valeriana, diversos tipos de hierbas y flores, estriquina, quinina, nitrato de plata, hidroterapia, estimulación eléctrica, sangrías, masajes y equinoterapia. Sin embargo, d'Este refiere que sólo obtuvo algún alivio cuando viajó por Escocia y fue “abrazado y vigorizado por el aire de la tierra alta” (5). El poeta alemán de origen judío, Heinrich Heine (1797-1856), presentó un cuadro clínico caracterizado por un déficit progresivo y deterioro visual; sin embargo, la presencia de ptosis, hallazgo poco común en la EM, despertó dudas sobre su verdadero diagnóstico (6). Alan Stevenson (1807-1865), tío del escritor británico Robert Louis Stevenson, fue un sobresaliente arquitecto, constructor y supervisor de faros, poeta, políglota y pionero de la tecnología óptica. Padece un trastorno neurológico progresivo que inició cuando era muy joven y que lo confinaba al lecho; en sus cartas refleja gran sufrimiento, refiere dolores reumáticos, fatiga, lumbalgia y paraplegia recurrente. Su biógrafo Bella Barthurst considera que sufría de EM (7). La novelista victoriana y naturalista Margaret Gatty (1809-1873) comenzó a presentar una enfermedad neurológica a los 41 años de edad, su médico –Thomas King Chamber– publicó el caso en la revista médica *Lancet* (1864) como atrofia muscular e incluso atribuyó la causa a que ella utilizaba las herramientas del jardín de manera masculina (8). Surgieron nuevos síntomas, así que en 1868 consultó al Dr. Radcliffe, quien sostuvo que padecía una alteración de la médula espinal, opinión rechazada por Chamber y otros galenos que intentaron ridiculizarlo por lo que ellos creían era un desatino (9).

La EM aparece en la literatura médica. Charles Prosper Ollivier d'Angers (1796-1845) reveló el primer caso científico (1824) en el libro “*Maladies de la Moelle Epinière*” (10). El pionero de las descripciones patológicas fue Sir Robert Carswell, quien en 1838 mencionó áreas descoloridas en la protuberancia y médula espinal (“hard, semitransparent and atrophied areas”). Carswell nació en Escocia (1793) y murió en Londres (1857). Estudió y trabajó como patólogo en hospitales de París y Lyon; fue un excelente artista,

tanto que dibujó un atlas patológico sobre EM (“*Pathological Anatomy: Illustrations of the Elementary Form of Disease*”) publicado en 12 fascículos (11). Simultáneamente, en los mismos hospitales, el patólogo francés Jean Cruveilhier (1791–1874) produjo otro atlas de patología que, a diferencia del publicado por Carswell, incorporaba aspectos clínicos, uno de los cuales denominó “*Paraplégie par dégénérescence grise des cordons de la moelle*” (12). Divulgó la “*Correlación clínico-patológica de la Esclerosis Múltiple*” en los fascículos de *Patología de la Facultad de Medicina de París* (1835–1842).

Friedrich Theodor von Frerichs (1819-1885). Patólogo alemán que reveló, de manera clara, las características clínicas y patológicas de la EM. Dio a conocer el variado curso de la enfermedad con exacerbaciones, episodios de recaída–remisión y posterior cuadro progresivo. Entre los principales síntomas destacó el nistagmo, el predominio motor y los trastornos mentales, reconociendo originalmente estas complicaciones. También estableció que la enfermedad era más frecuente en jóvenes y que el compromiso era asimétrico al comienzo. En 1849, 19 años antes de Charcot, sugirió llamar a esta patología “*Hernkleroses*” (13). Frerichs es para muchos el padre de la concepción moderna de la EM pero en su momento no tenía la credibilidad ni el apoyo que más tarde tendría Charcot, uno de los pioneros de la neurología moderna en Europa. Algunos críticos de la época, entre ellos el todo poderoso “*César de la Salpêtrière*” (Charcot), sostenían que había pacientes mal diagnosticados entre los informados por Frerichs; sin embargo, George Theodor Valentine, alumno de éste, comprobó mediante autopsia el correcto diagnóstico de su maestro en publicación de la revista “*Deutsche Klin*” en 1856 (14).

Escuela alemana y austríaca. A mediados del siglo XIX los patólogos de Viena y Alemania superaban a los franceses gracias al uso del microscopio y otros exámenes de laboratorio. Algunos profesores de la Pitié-Salpêtrière menospreciaban estos métodos, no así Charcot y Vulpian, quienes asimilaron estas nuevas técnicas y contribuyeron así al desarrollo de la medicina gala. Ludwig Türck (1810-1868), neurólogo austríaco y jefe de un departamento de neurología en Viena, contribuyó en la construcción del conocimiento sobre la degeneración de la médula espinal. Detalló el síndrome hoy reconocido como de Brown-Sequard, caracterizado por hemisección medular (15). Carl Rokitansky (1804-1878) utilizó técnicas avanzadas en el microscopio y creó en Viena un importante centro de disección y anatomía patológica. En 1846 describió los corpúsculos grasos en las lesiones producidas por EM (16). Eduard von Rindfleisch (1836-1908), patólogo alemán, hizo observaciones fundamentales sobre los cambios inflamatorios y la participación de los vasos sanguíneos en este proceso. Sostuvo que la inflamación primaria era la causa de

la desmielinización, analizó muestras post-mortem en cerebro de numerosos pacientes con EM y, en 1863, difundió la teoría del compromiso inflamatorio en su etiología (17). El médico judío alemán, Moritz Heinrich Romberg (1795-1873), uno de los padres de la neurología moderna propaló, de 1840-46, el texto sistemático de neurología “Lehrbuch der Nervenkrankheiten” (18). Por otra parte, el fisiólogo británico Marshall Hall (1790-1857) participó en los estudios de la EM; sus principales ensayos versaron sobre la función refleja del bulbo y de la médula espinal (19).

La EM atraviesa el océano. El primer enfermo fuera de Europa fue presentado el 4 de diciembre de 1867 en el “College of Physician” de Filadelfia por J.C. Morris y Silas Weir Mitchell (1829-1914), este último considerado el padre de la neurología norteamericana. El enfermo se trataba de un médico –Dr. Pennock– con paraplejía progresiva y disturbios vesicales que empeoraban con el calor. La patología comprobó “manchas irregulares translucidas” en la médula a nivel cervical y dorsal. Al microscopio se observaron fibras degeneradas y glóbulos de grasa (20).

La contribución de la Pitié-Salpêtrière. El edificio fue construido por Luis XIII durante el siglo XVI para fabricar armas y almacenar pólvora; más tarde se convertiría en un hospital de caridad. Tradicionalmente se ha atribuido la concepción moderna de la EM al neurólogo francés Jean Martin Charcot (1825-1893), quien asimiló investigaciones y conceptos previos que, sumados a sus pesquisas, le permitieron reconocer esta enfermedad como una entidad única. Detalló los hallazgos clínicos y patológicos, enfatizó el concepto de desmielinización, determinó la forma de recaída-remisión y expresó que la fibra desmielinizada es capaz de tener conducción nerviosa. La reconoció como una enfermedad en 1868 y la denominó Esclerosis en Placas. Estableció tres síntomas clínicos característicos de la EM (tríada de Charcot): disartria, ataxia y temblor. También la presencia de síntomas atípicos como amiotrofias (21). Sus alumnos Bourneville & Guérard publicaron, en 1869, una obra que contenía todo el conocimiento del momento sobre esta enfermedad (22). Aunque hoy se considera la concepción de Charcot como el punto de partida de la visión moderna de la EM, él mismo reconoció la contribución de otros investigadores en quienes se apoyó, entre ellos Ludwig Türck, Ernst Leyden, Von Frerichs, Albert von Zenker, Carl Frommann (23). Este último publicó un libro ilustrado con cortes de la médula (1864) y Ernst Leyden presentó en la revista “Deutsche Klin” (1863) 34 casos de EM que designó mielitis crónica. Estableció que era más frecuentes en mujeres (2:1) y sugirió una predisposición genética (24). La importancia de la neurología francesa, sobre todo durante la segunda mitad del siglo XIX, fue sin duda un factor fundamental para que los conceptos de Charcot se difundieran y fueran aceptados a nivel mundial. Médicos

de otros países europeos y de América acostumbraban a entrenarse en París, en la Pitié-Salpêtrière, templo de la neurología (25). Edmé Felix Alfred Vulpian (1826-1887) presentó tres casos ante la Société Médicale des Hospitiaux y utilizó el término “Esclerosis en placas diseminadas” (1866). Vulpian y Charcot investigaron juntos en la Salpêtrière, más tarde Vulpian dirigió sus intereses a otros campos mientras que Charcot se concentró en la neurología y encabezó una pléyade de científicos que hacen parte de la historia de las neurociencias (26).

Continúa la escuela. Pierre Marie (1853-1940) fue el sucesor de Charcot en el Hospital Pitié-Salpêtrière de París. Prosiguió las investigaciones que permitieron revelar nuevos aspectos de la EM. Durante ese período, la patología y los síntomas de la EM se conocían bien, pero se desconocía su causa, que aún no se ha descubierto. Los hallazgos de Louis Pasteur (1822-1895) dieron nuevas luces y apoyado en ellas Pierre Marie sugirió, en 1884, que la EM podría ser producida por un agente infeccioso. Esta hipótesis, todavía en el siglo XXI, goza de alguna aceptación (27).

Testimonio dramático. WNP Barbellion (1889–1919) es el pseudónimo que utilizaba Bruce Fredrick Cummings, famoso zoólogo afectado de EM, quien plasmó su dolencia en un diario publicado el año de su muerte con el título “The Journal of a Disappointed Man”. Se trata de un relato desgarrador del sufrimiento de una persona que documentó esta enfermedad desde su comienzo, a los 18 años, hasta su muerte, todavía muy joven a los 30 años de edad. Es considerado uno de los más impactantes diarios de la humanidad; su hermano expresó que “never was a half-dead more alive” (28).

Finales del siglo XIX y la primera mitad del siglo XX. Eugène Devic (1858-1930), junto a su discípulo Fernan Gault, describió en 1894 una condición nerviosa que afectaba la médula espinal y el nervio óptico, hoy conocida como Enfermedad de Devic o neuromielitis óptica (29, 30). El signo de Lhermitte en la EM fue descrito y publicado por Lhermitte, Bollack & Nicolas y presentado en la Sociedad Neurológica de París el 3 de julio de 1924 (31). El rumano Israel Wechsler (1886-1962), jefe del servicio de neurología del Mount Sinai Hospital de Nueva York, escribió un texto de neurología en 1927, que tuvo varias ediciones, donde precisa el cuadro clínico, el diagnóstico diferencial y el tratamiento de la EM. El texto recomienda para su tratamiento el uso de hierro, estriquina, arsénico, quinina y salvarsán (32). El Dr. Russell Brain (1895-1966) emerge al principio del siglo XX como una de las grandes figuras en la comprensión de la EM. Publicó la obra “Disseminating Sclerosis” en 1930 y tres años después el texto “Diseases of the Nervous System”, que contiene un capítulo sobre esta patología. Ofreció datos estadísticos sobre el curso de la enfermedad, por lo que se afirma que con él nace el enfoque

del tratamiento actual; sus libros sirvieron de guía en muchas facultades de medicina, y él mismo revisó las nuevas ediciones hasta su muerte (33). En la década de 1930 se desarrolló la encefalomiélitis experimental alérgica como modelo de la enfermedad, punto de partida de la investigación y mejor conocimiento de la EM (34). Los hallazgos anormales en el LCR de pacientes con EM fueron reportados inicialmente por Hinton en 1922, y Charles Poser los incluiría en sus famosos criterios para el diagnóstico de EM (35). En la década de 1940 el Dr. Elvin Rabat (1914-2000), de la Universidad de Columbia, utilizó la recién desarrollada técnica de electroforesis para el diagnóstico de EM y descubrió que el LCR presentaba elevación de las gammaglobulinas, revelado su componente inmunológico (36).

Segunda mitad del siglo XX. En ésta época se multiplicaron los centros de investigación sobre EM. Sydney Allinson & Harold Millard fueron pioneros en establecer “Criterios clínicos para el diagnóstico de Esclerosis Múltiple” en 1954. Diferenciaron tres formas: esclerosis diseminada temprana, esclerosis diseminada probable y esclerosis diseminada posible (37). El concepto de “remielinización” y regeneración de oligodendrocitos se reveló a mediados de la década de 1960; tuvo gran repercusión en la terapia de la EM, ya que entonces se pensaba que los oligodendrocitos y las neuronas eran incapaces de regenerarse (38). George Schumacher et al., de la Universidad de Vermont, establecieron en 1965 criterios básicos tan acertados que todavía hoy tienen validez. Consideraban fundamentales para el diagnóstico clínico de la EM seis características: anormalidad objetiva en el examen neurológico, evidencia de dos o más lesiones separadas en el sistema nervioso, afección de la sustancia blanca, compromiso del neuroeje, comienzo entre los 10 y los 50 años, signos y síntomas que no se explican mejor por otra causa (39). El tratamiento de la EM con ACTH comenzó con Miller et al., en 1961 (40), no obstante el trabajo inicial a doble ciego lo dirigieron Rose et al., en 1970 con tan buena respuesta que su uso persiste aún (41). Los criterios de Douglas McAlpine et al., en 1972, dividieron en tres grupos la EM: esclerosis múltiple probable latente, esclerosis múltiple probable, esclerosis múltiple posible (42). John Prineas (New Jersey, EEUU) utilizó técnicas de microscopio electrónico para examinar lesiones histológicas en la EM. Confirmó, en 1978, que tanto las células microgliales como los macrófagos participan en la destrucción de la mielina. Sus trabajos evidenciaron que el proceso de remielinización es extenso al comienzo de la EM pero después decae (43). Todavía nos preguntamos: ¿por qué se detiene la remielinización en la EM?, ¿qué factores intervienen en este fenómeno? Charles Poser et al. publicaron en 1983 los más reconocidos criterios para el diagnóstico de EM, fundamentales para investigadores en todo el mundo. Establecieron un lenguaje común y facilitaron la publica-

ción de artículos. Dividieron el diagnóstico de EM en dos categorías apoyadas en el cuadro clínico y/o en el resultado del laboratorio: EM definitiva y EM probable. A partir de entonces, 85% de la investigación sobre EM se basaron en los criterios de Poser (44). Los modernos métodos de neuroimagen revolucionaron la EM, sobre todo la RMN, examen diagnóstico por excelencia a partir de la publicación en 1981 de Ian R. Young, “Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in Multiple Sclerosis” (45). Un lustro más tarde, en 1986, Robert I. Grossman descubrió que el gadolinium-DPTA facilitaba la captación de las lesiones desmielinizantes y permitía identificar las lesiones nuevas y activas (46). A partir de entonces varios autores establecieron criterios diagnósticos de EM apoyados en la RMN: 1988 Fazekas, 1988 Paty, 1991 Goodkin, 1997 Barkof, 2000 Tintoré (47-51). Preston y cols., en 1992, identificaron un miembro de las acuaporinas, estructuras que permiten el paso de agua a través de determinadas membranas y que participan en la difusión plasmática (52). El tratamiento inmunosupresivo con ciclofosfamida, ciclosporina y plasmáferesis se relata desde la década de 1980; más adelante, en la siguiente década, aparecen ensayos sobre metotrexate, azatioprina, cladribine, mitoxantrona, inmunoglobulina intravenosa y sulfasalazina (53). Los estudios preliminares sobre interferones en la EM se llevaron a cabo en 1993 (“IFNB Multiple Sclerosis Study Group”), en esa misma década se publicaron los informes del “Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in Multiple Sclerosis” en 1996 y la aplicación subcutánea de interferon beta-1a del Grupo de Estudio PRISM por Jacobs et al., 1998. Esta publicación establece un tratamiento modificador en la forma recaída-remisión (54, 55, 56). La demostración de la existencia de bandas oligoclonales en el LCR de afectados con EM, alteración inmunológica frecuente y dato de gran utilidad diagnóstica, apareció en Acta Neurológica de Escandinavia en 1998 (57).

Siglo XXI. El profesor Ian MacDonald (1933-2006) lideró el grupo de expertos que promulgó los criterios propuestos en Londres en 2001 (58). Estos tienen en cuenta el cuadro clínico manifestado como brotes, la diseminación de las lesiones de la RMN con gadolinio en tiempo y espacio, y además incluye las anormalidades del LCR. En 2004 Lennon y cols. demostraron que los anticuerpos IgG anti-NMO se observan en neuromielitis óptica y permite diferenciarla de otras enfermedades desmielinizantes (59). Polman, Reingold, Banwell et al., revisaron los criterios de MacDonald en 2010 (60). El tratamiento de la EM ha evolucionado mucho desde la última década del siglo pasado, los interferones y el acetato de glatiramer, modificadores de primera generación para el tratamiento de la forma recaída-remisión de la EM están disponibles desde 1990 (61). Otras opciones terapéuticas que han venido a ocupar un espacio

importante en el arsenal terapéutico de la EM a partir del siglo XXI y que han cambiado el abordaje terapéutico son los medicamentos orales y los anticuerpos monoclonales. La anhelada terapia oral comenzó con el fingolimod, después aparecieron laquinimod, teriflunomida, y dimetil fumarato. Los anticuerpos monoclonales en la EM arrancaron con

natalizumab y éste abrió la posibilidad de otros como rituximab, alemtuzumab, ocrelizumab y ofatumumab (62, 63).

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

- SAN TORLAKR. ODDAVERJA-ÞÁTTTR. The Second Life of Thorlac. Icelandic-English. In: *Origines Islandicae*. A collection of the more important sagas and other native writings relating to the settlement and early history of Iceland. Edited and translated by Gudbrand Vigfusson and F. York Powel. Volume I. Oxford at the Clarendon Press; 1905. P. 567-591.
- COMPSTON DA, EBERS GC. The genetics of multiple sclerosis. In: *Handbook of neurology*, eds. Cook SD. Decker-New York; 1990. P. 25-39.
- ALBERS P.- ST LIDWINA. In: *Catholic Encyclopedia*. London UK. Encyclopedia Press Inc; 1913.
- GOUGH, R. *Antiquities and Memoires of the Parish of Myddles, County of Salop; 1700.*
- FIRTH D. The case of Augustus d'Esté. *Cambridge. Book Reviews*; 1948.
- ODED A. On Receiving the Heinrich Heine Award. Department of Neurology, Hadassah-Hebrew University Medical Center. Jerusalem- Israel. *Dusseldorf IMAJ*. 2009, Sept.; 11.
- BATHURST B. *The Lighthouse Stevensons*. Harper Perennial; March 2005.
- CHAMBERS TK. Lecture XXIX on Muscular Atrophy. *The Lancet*. 1864; 347.
- MURRAY, J. *Multiple Sclerosis. The history of a disease*. Library of Congress. Cataloging in Publication Data. Demos Medical Publishing. New York; 2005.
- OLLIVIER D'ANGERS CH. *Maladies de la Moelle Epinière*; 1824.
- CARSWELL R. *Illustrations of the Elementary Forms of Disease*. London. Longman; 1838: Pl IV, fig 1.
- CRUVEILHIER J. *L'Anatomie pathologique du corps humain; descriptions avec figures lithographiées et coloriées: diverses alterations morbides dont le corps humain est susceptible*. Paris, Baillière. 1829-1842; Vol 2, liv 32, Pl 2, pp 19-24; liv 38, Pl 5:1-4.
- FRERICHS FT. Über Hirnsklerose. *Arch Ges Med*. 1849; 10: 334-337.
- PEARCE JM. Historical Descriptions of Multiple Sclerosis. *Eur Neurol*. 2005; 54:49-53.
- CLARKE E, O'MALLEY, CH, *The Human Brain and Spinal Cord: A Historical Study Illustrated by Writings*. Norman Publishing, Second Edition, San Francisco, CA; 1996.
- RUMPLER H, DENK H(HGG), OTNERR CH. *Carl Freiherr von Rokitansky (1804-1878): Pathologe, Politiker, Philosoph*. Grunder der Wiener Medizineschen. Schules des 19 Jarhunderst- Munken; 2005.
- RINDFLEISCH E. Histologisches Detail zu der grauen Degeneration von Gehirn und Rückenmark. *Zugleich ein Beitrag von der Entstehung und Verwandlung der Zelle*. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin*. 1863; 26:474-483.
- VIET'S HR. Moritz Heinrich Romberg (1795-1873). In: *The Founders of Neurology*. *Clin Anat*. 2014; 27(2): 147-9.
- GREEN, JH. Marshall Hall (1790-1857): A biographical Study. *Medical History*. Apr 1958; 2(2): 120.
- HAMMOND, WA. *Treatise on disease of the Nervous System*, 1st ed. New York. D. Appleton, 1871.
- CHARCOT JM. *Histologie de la sclerose en plaques*. *Gaz Hop*. 1868; 41:554-555.
- DUBB A. Jean-Martin Charcot (1825-1893): his life and his legacy. *Adler Mus Bull*. 1993; 19(3):19-24.
- CHARCOT JM. *Lecons sur les maladies du système nerveus faites à la Salpêtrière*, 1877.
- MURRAY, J. The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries. *Journal of Neurological Science*. 2009; 277, suppl. 1: S3-S8.
- JAY V. The legacy of Jean-Martin Charcot. *Arch Pathol Lab Med*. 2000; 124:10-11.
- PEARCE JM. Edme Felix Alfred Vulpian (1826-1887). *J Neurol*. 2002; 249 (12): 1749.
- COMPSTON A. The story of multiple sclerosis. In: *McAlpine's Multiple Sclerosis Chapter 1*. Fourth Edition. Elsevier, 2006.
- BARBELLION, WN (pseudonym of Cummming, BF). *The Journal of a Disappointed Man*. London; Chatto an Windus, 1919.
- DEVIC E. Myelite subaiguë compliquée de névrite optique. *Bull Med*. 1894; 8:1033-1034.
- GAULT F. De la neuromyéélite optique aiguë. Thèse no 891, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon.
- LHERMITTE J, BOLLAK A, NICHOLAS M. Les douleurs a type de decharge électrique consecutives a la Flexion cephalique dans la sclerose en plaques. Un cas de forme sensitive de la sclerose multiple, *Revue Neurologique*. 1924 ; 2:56-62,
- WECHSLER, I. *A Textbook of Clinical Neurology*. W. B. Saunders Company; Eighth Edition, 1958.
- BRAIN WR. Critical review: disseminated sclerosis. *Q J Med*. 1930; 23:343-391.
- WEKERLE H, KOJIMA K, LANNES-VIEIRA J, LASSMANN H, LININGTON C. Animal models. *Ann Neurol*. 1994; 36:S47-S53.
- POSER C, PATY D, SCHEINBERG L, ET AL. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983; 13:227-31.

36. RUDICK RA, WHINTAKER JN. Cerebrospinal fluid tests for multiple sclerosis. In: Scheinberg Eds. *Neurology/ Neurosurgery*. 1987; 7.
37. ALLISON R, MILLARD J. Prevalence and familial incidence of disseminated sclerosis. *Ulster Med J*. 1954; 23 (suppl 2): 1-92.
38. PERIER O, GREGOIRE A. Electron microscopic features of multiple sclerosis lesions. Laboratoire d'Anatomie pathologique et centre de Microscopie Electronique, Faculté de Médecine de l'Université Libre de Bruxelles. *Brain*. 1965; 88: 937-952.
39. SCHUMACHER G, BEEBE G, KIBLER R, KURLAND L, KURTZKE J, MC DOWEL F, ET AL. Problems of experimental trials of therapy in Multiple Sclerosis. *Ann NY Aca Sci*. 1965; 122: 552-568.
40. MILLER H, NEWELL DJ, RIDLEY A. Multiple sclerosis: treatment of acute exacerbations with corticotropin (ACTH). *Lancet*. 1961; 2: 1120-2.
41. ROSE AS, KUZMA JW, KURTZKE JF, NAMEROW NS, SIBLEY WA. Cooperative study in the evaluation of therapy in multiple sclerosis. ACTH versus placebo: final report. *Neurology*. 1970; 20: 1-59.
42. MCALPINE, LUMSDEN C, ACHESON E (eds). *Multiple Sclerosis: a reappraisal*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1972: 225-226.
43. PRINEAS JW, WRIGHT RG. Macrophages, lymphocytes and plasma cells in the perivascular compartment in chronic multiple sclerosis. *Lab. Invest*. 1978; 38: 409-421.
44. SÁNCHEZ-MÚNERA, J.- Criterios diagnósticos en esclerosis múltiple. VI Congreso Colombiano de Neurología – Ponencia. *Acta Neurol Colomb*. 2003, Sept.; 19 (3).
45. YOUNG, IR ET AL. Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in Multiple Sclerosis. *The Lancet*. 1981, Nov 14:1063-65.
46. GROSSMAN RI ET AL. Multiple sclerosis: gadolinium enhancement in MR imaging. *Radiology*. 1986; 161:721-725.
47. FAZEKAS F, OFFENBACHER H, FUCHS S, SCHMIDT R, NIEDERKORN K, HORNER S, ET AL. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected MS. *Neurology*. 1988; 38: 1822- 1825.
48. PATY D, NOSEWORTHY J, EBERS G. Diagnosis of multiple sclerosis. In: Paty D, Ebers G, editors. *Multiple sclerosis*. Philadelphia: F.A. Davis Co; 1998. p.73.
49. GOODKIN DE, DOOLITTLE TH, PA-C, HAUSER S, RAMSOHOFF RM, ROSES AD, RUDICK RA. Diagnostic criteria for Multiple Sclerosis research involving multiply affected families. *Arch Neurol*. 1991; 48: 805-807.
50. 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.
51. TINTORE M, ROVIRA A, MARTINEZ M, ET AL. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite MS. *Am J Neuroradiol*. 2000; 702-706
52. PRESTON GM, CARROLL TP, GUGGINO WB, AGRE P. Appearance of water channels in *Xenopus* oocytes expressing red cell CHIP28 protein. *Science*. 1992; 256:385-387.
53. Inland Empire Health Plan (IEHP). Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Multiple Sclerosis. Disease Modifying Therapies in Multiple Sclerosis. Adopted from the Report of The Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and The MS Council for Clinical Practice Guidelines- Endorsed by the American Academy of Neurology. 2014; November, 12.
54. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing remitting-multiple sclerosis: I. Clinical results of a multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1993; 43:655-661.
55. PATY DW, LI DK. THE UBC MS/MRI STUDY GROUP, THE IFNB MULTIPLE SCLEROSIS STUDY GROUP. Interferon beta-1b is effective in relapsing and relapsing multiple sclerosis: II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1993; 43:662-667.
56. JACOBS L, ET AL. Intrathecal interferon reduces exacerbations of multiple sclerosis. *Science*. 1981; 214(4524):1026-1028.
57. KRAKAUER M, SCHALDEMOSE-NIELSEN H, JENSEN J, SELLEBJERG F. Intrathecal synthesis of free immunoglobulins light chains in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 1998; 98: 161-165.
58. MC DONALD WI, ET AL. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann. Neurol*. 2001; 50:121-127.
59. LENNON VA, WINGERCHUK DM, KRYZER TJ, PITTOCK SJ, LUCCHINETTI CF, FUJIHARA K, ET AL. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004; 364:2106-2112.
60. POLMAN CH, REINGOLD SC, BANWELL B, ET AL. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011; 69:292-302.
61. FREEDMAN M, ET AL. Treatment Optimization in MS: Canadian MS Working Group Update Recommendations. *Can J Neurol Sci*. 2013; 40:307-323.
62. FERNÁNDEZ-LIGUORI N, SEIFER G, VILLA A, GARCEA O. Fingolimod, un nuevo enfoque en el tratamiento de la esclerosis múltiple. *Neurología Argentina*. 2012, Julio-Septiembre; 04 (3).
63. SHACKELFORD K. Overview of current treatment options for MS. *Multiple Sclerosis: Treatment Guidelines*. Healthline, 2013.