

Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central (SNC) que afecta a personas jóvenes predispuestas genéticamente y que estarían expuestas en la infancia a un agente ambiental que ocasionaría una disfunción del sistema inmunológico, con el desarrollo de una acción autolesiva dirigida contra la sustancia blanca que produciría un defecto en la conducción de los impulsos nerviosos.

Los síntomas de la enfermedad se caracterizan por su gran variabilidad, al estar las lesiones diseminadas por el SNC. La enfermedad puede iniciarse por alteraciones sensitivas, motoras, visuales, vértigo, trastornos esfinterianos o cognitivos. Cursa en forma de brotes o de forma progresiva.

El diagnóstico clínico de la EM se realiza tomando en consideración la existencia de criterios de diseminación espacial (síntomas y signos que indiquen la existencia de dos lesiones independientes en el SNC) y de dispersión temporal (dos o más episodios de disfunción neurológica). La RM cerebral muestra lesiones multifocales de la sustancia blanca en el 95-99% de los pacientes con EM clínicamente definida.

El tratamiento de la EM ha experimentado una revolución gracias a los estudios sobre su patogenia, por lo que se han podido diseñar estrategias con base inmunológica. No obstante, no existe en la actualidad un tratamiento curativo de la enfermedad, por lo que el tratamiento sintomático de la enfermedad es clave.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica inflamatoria del sistema nervioso central (SNC) que puede afectar a cualquier edad, predominando en las mujeres. Afecta a personas predispuestas genéticamente que estarían expuestas, probablemente en la infancia, a un agente ambiental que ocasionaría una disfunción del sistema inmunológico, que desarrollaría una acción autolesiva dirigida contra la sustancia blanca, provocando desmielinización que ocasionaría un defecto en la conducción de los impulsos nerviosos.

Anatomía patológica

En el estudio anatomopatológico se observan lesiones focales de la sustancia blanca, denominadas placas, en las que lo más llamativo es la pérdida de mielina (desmielinización) con un grado variable de destrucción axonal^{1,2}. Estas lesiones suelen ser múltiples, están distribuidas por todo el SNC y característicamente se localizan en la sustancia blanca periventricular. Su tamaño es, en general, menor de 1,5 cm de diámetro, con tendencia a coalescer, resultando en placas de mayor tamaño.

Histológicamente se observa un infiltrado inflamatorio perivascular formado por células T CD4⁺ junto a macrófagos y astrocitos. Existe, además, activación de células B.

Epidemiología

La EM es la enfermedad neurológica más frecuente en adultos jóvenes en Europa y Norteamérica, constituyendo una de las principales causas de invalidez para este grupo de edad. La enfermedad puede comenzar a cualquier edad, siendo rara antes de los 10 y después de los 60 años. Afecta con mayor frecuencia a las mujeres en una proporción aproximada de 2:1.

Los estudios de prevalencia han permitido apreciar una distribución irregular, detectándose mayores frecuencias entre los 40 y 60 grados de latitud norte³. En España la prevalencia se estima alrededor de 60 por 100.000 habitantes⁴, lo que situaría a nuestro país en una zona de alta prevalencia.

I. Pericot y X. Montalban

Unitat de Neuroimmunologia Clínica.
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Patogenia

La patogenia de la EM es aún desconocida, pero parece ser de índole inmunológica.

La hipótesis patogénica más aceptada es que la EM es fruto de la conjunción de una determinada predisposición genética y un factor ambiental, probablemente viral, que originaría una alteración en la respuesta inmune, de tipo autoinmune, que a su vez sería la causante de la inflamación y desmielinización propias de la enfermedad^{5,6}.

El proceso de desmielinización produce una alteración en la conducción saltatoria típica de las vías mielinizadas normales, enlenteciéndose la conducción e incluso bloqueándose, lo que da lugar a la aparición de los síntomas de la enfermedad.

Los síntomas permanentes de la EM se deben a bloques permanentes de la conducción, mientras que los síntomas transitorios reflejan un descenso de la velocidad de conducción por debajo del umbral de seguridad.

Clínica

La clínica de la EM presenta una enorme variabilidad, en función de la localización de las lesiones desmielinizantes que pueden ocurrir a todo lo largo del neuroeje. Sin embargo, las lesiones muestran predilección por ciertas partes del SNC: periventriculares, nervio y quiasma óptico, tronco cerebral, pedúnculos cerebelosos y médula.

A pesar de que la desmielinización puede ocurrir en cualquier localización del SNC, la sintomatología inicial suele ser relativamente limitada. Las formas de presentación más frecuentes son la neuritis óptica, mielitis y síndromes de tronco cerebral.

Los pacientes con EM muestran un amplio espectro de signos y síntomas, a menudo relacionados con la gravedad y la forma de presentación de su enfermedad. Una considerable proporción de los pacientes con enfermedad de larga evolución presenta en la exploración neurológica una hiperreflexia, espasticidad, respuesta plantar en extensión, debilidad, ataxia, pérdida de sensibilidad y alteraciones visuales y esfinterianas⁷.

Trastornos visuales

El hallazgo más frecuente es la neuritis óptica. La neuritis óptica, forma muy frecuente de presentación, cursa con dolor ocular, pérdida de visión con un escotoma central, defecto pupilar aferente y discromatopsia (incorrecta visión del color). Durante el episodio agudo, el fondo de ojo puede ser normal (neuritis retrobulbar) o bien, mucho más infrecuente, presentar edema de papila (papilitis). La alteración visual empeora con el ejercicio y el calor (fenómeno de Uthoff).

Síntomas motores

La pérdida de fuerza puede ser poco intensa manifestándose inicialmente sólo con el esfuerzo o en condiciones de aumento de temperatura ambiental. En otros pacientes, la debilidad motora puede ser intensa, impidiendo la deambulación.

El déficit motor es muy frecuente, y se caracteriza por pérdida de fuerza en uno o más miembros. En la exploración se aprecian paresias o parálisis francas, hiperreflexia muscular profunda, ausencia de reflejos cutáneos abdominales y signo de Babinski.

Síntomas sensitivos

La alteración de la sensibilidad es un síntoma de inicio muy frecuente, consiste en la aparición de sensaciones de hormigueo (parestias) o disestesias o acorchamiento de uno o más miembros o del tronco, sugestivas de afección del haz espinotalámico; así como sensación de banda constrictiva en el tronco o los miembros, indicando afección de los cordones posteriores.

En la exploración se pueden apreciar hipoestesia táctil, térmica y dolorosa, o disminución de la sensibilidad profunda, posicional y vibratoria, así como signo de Romberg con frecuencia positivo.

Disfunción cerebelosa

Los signos y síntomas cerebelosos no son frecuentes como forma de inicio de la EM, pero sí en la enfermedad de larga evolución o bien en la EM grave. Se puede presentar en forma de disartria cerebelosa (lenguaje escándido), incoordinación motora de los miembros o inestabilidad en la marcha. Es una de las alteraciones más incapacitantes de la EM.

Disfunción del tronco cerebral

Los síntomas producidos por la disfunción del tronco cerebral, como disartria, diplopía, disfagia o vértigo, pueden ser también la forma de inicio de la enfermedad. En la exploración, son típicas de la EM la presencia de nistagmo horizontal, vertical, rotatorio o retráctil y la oftalmoplejía internuclear, característica de la EM (al mirar a un lado el ojo que aduce no pasa de la línea media y el ojo que abduce muestra sacudidas nistagmoides). Asimismo, es típico el temblor intencional, disimetría, ataxia de los miembros o del tronco, con inestabilidad en el test de Romberg y en la marcha.

Alteraciones vesicales, intestinales y sexuales

En el curso de la enfermedad, aproximadamente un 70% de los pacientes presentan clínica de disfunción

esfinteriana. Existen diferentes alteraciones urinarias, vejiga espástica, en la que pequeños volúmenes de orina desencadenan la micción, con micciones frecuentes (urgencia, aumento de la frecuencia e incontinencia); vejiga flácida con volúmenes residuales elevados y micción por rebosamiento, y una combinación de ambos tipos de vejiga (disinergia vesical), que es la alteración más frecuente en la EM. Aproximadamente el 50% de los pacientes presenta alteraciones sexuales, impotencia y dificultades en la eyaculación en los varones y anorgasmia en las mujeres.

Afección cognitiva

La existencia de un deterioro neuropsicológico en la EM aparece en un 40-70% de pacientes. El patrón de deterioro cognitivo no es uniforme, implicando principalmente la memoria reciente, atención mantenida, fluencia verbal, razonamiento conceptual y percepción espacial visual⁸.

Otros

Fatiga. La existencia de una fatiga excesiva es un síntoma corriente en los pacientes con EM, muy exacerbada por el calor.

Signo de Lhermitte. Sensación de calambre eléctrico descendiendo por la espalda a los miembros inferiores al flexionar el cuello.

Síndromes paroxísticos. Los síndromes paroxísticos se dan en un 1-4% de los enfermos con EM, y son muy característico de la enfermedad. Estos síntomas se caracterizan por ser intensos, de breve duración (de se-

gundos a minutos) y estereotipados. Los más frecuentes son: neuralgia del trigémino, crisis tónicas, disartria, ataxia, parestesias, prurito y diplopía.

Formas clínicas de la esclerosis múltiple

La EM se puede subdividir en diferentes tipos clínicos según el perfil temporal de los brotes y la progresión⁹ (fig. 1).

Recurrente remitente (RR). Brotes de la enfermedad claramente definidas con recuperación completa o con secuela. Representa el 85% de los pacientes.

Secundariamente progresiva (SP). Curso inicial remitente recurrente, seguido de progresión no relacionada con los brotes. Pueden existir brotes superpuestos. Tras 10 años de enfermedad, el 50% de los pacientes pasa del curso en brotes (remitente recurrente) a un curso secundariamente progresivo.

Primariamente progresiva (PP). Progresión de la enfermedad desde el inicio, con estabilizaciones ocasionales y mejorías menores temporales. No presentan brotes. Representa el 15% de los pacientes con EM.

Progresiva recidivante (PR). Enfermedad progresiva desde el inicio con brotes durante su evolución posterior. Muy infrecuente.

Investigaciones paraclínicas

Resonancia magnética

La resonancia magnética (RM) permite descartar otras enfermedades, evidenciar lesiones desmielinizantes no sospechadas clínicamente y es útil para monitorizar la

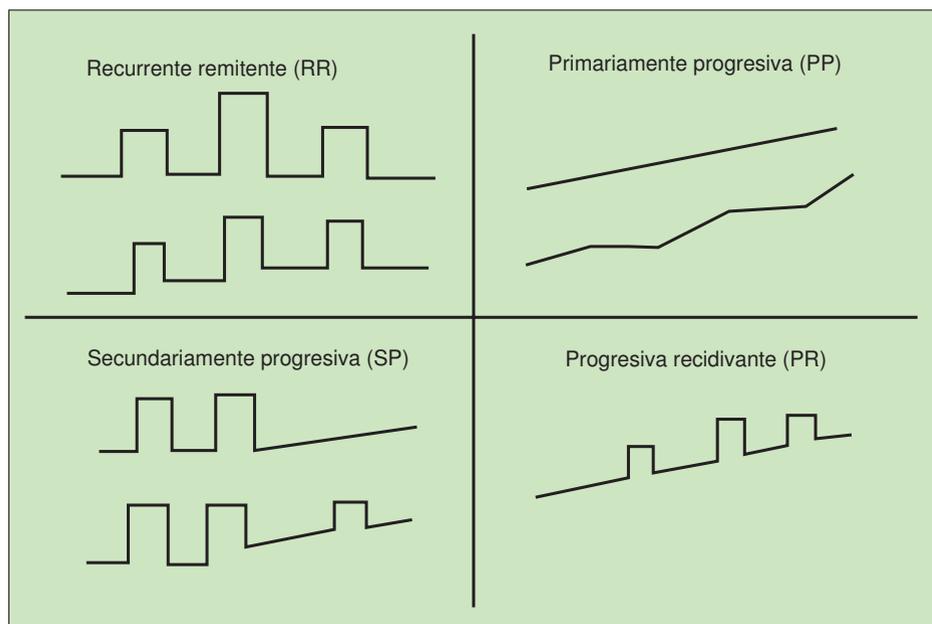


Fig. 1. Formas clínicas de la esclerosis múltiple.

actividad en los ensayos clínicos. Las placas de EM se manifiestan hiperintensas en las secuencias potenciadas en T2 y en densidad protónica. Característicamente son lesiones múltiples, de pequeño tamaño y de morfología nodular, a pesar de que la presencia de al menos una placa de morfología ovoidea con su eje mayor perpendicular al eje anteroposterior de los hemisferios cerebrales aparece en la gran mayoría de pacientes con EM clínicamente definida (figs. 2a y b).

Mediante la RM, se puede determinar en un solo estudio los criterios de diseminación espacial (presencia de más de una lesión) y temporal (el estudio ponderado en T1 con gadolinio evidencia lesiones agudas).

La RM craneal detecta lesiones en el 95-99% y la RM cervical en el 75% de los pacientes con EM¹⁰.

Líquido cefalorraquídeo

El estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) en la EM es de aspecto macroscópico normal. El número de células es normal en la mayoría de los pacientes. Las proteínas totales son normales o están ligeramente ele-

vadas. Un hallazgo característico es la elevación relativa de las inmunoglobulinas, especialmente la IgG, lo que implica síntesis intratecal. Asimismo, también es característica la presencia de bandas oligoclonales (BOC) en el LCR. La técnica más sensible es el isoelectroenfoque en gel de poliacrilamida, que permite detectar BOC en el 95% de los casos. De todas formas, existen falsos positivos y pueden aparecer en algunas otras enfermedades, como panencefalitis esclerosante subaguda, infecciones virales, infecciones crónicas del SNC, síndrome de Guillain-Barré, ictus, etc.)¹¹.

Potenciales evocados

Los potenciales evocados (PE) son potenciales eléctricos generados en el SNC tras la estimulación de un órgano sensitivo/sensorial periférico. Los potenciales evocados más usados son los visuales (PEV), los auditivos de tronco cerebral (PEAT) y los somatosensitivos (PESS). Los más útiles son los PEV por su mayor sensibilidad (85%), seguidos de los PESS (75%), siendo los menos sensibles los PEAT (60%).

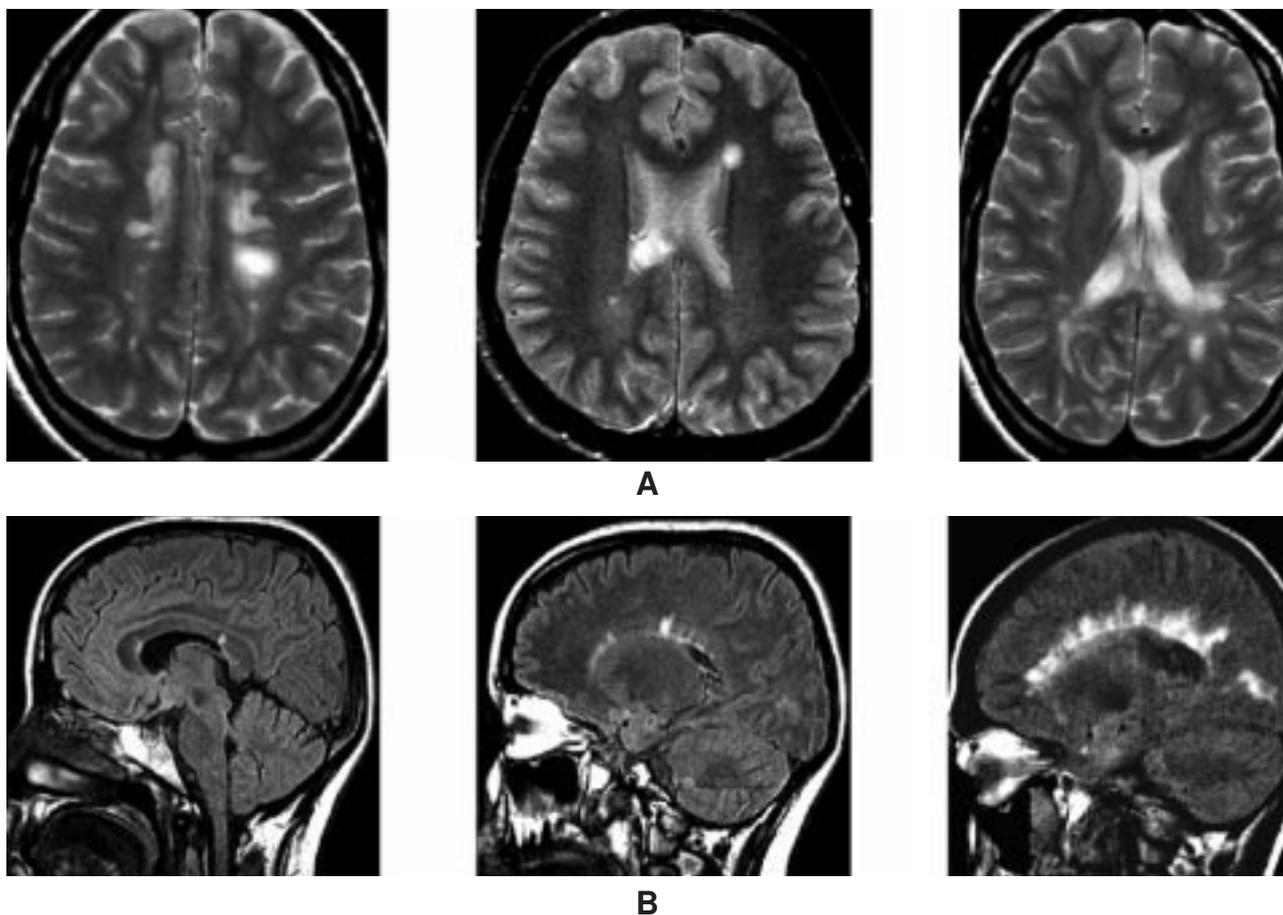


Fig. 2A y B. A) Secuencias potenciadas en T2 en un paciente con EMCD. Se observan lesiones características en situación periventricular, algunas de morfología ovoidea. B) RM craneal de paciente con EMCD. Lesiones hiperintensas que rodean el cuerpo calloso adoptando una disposición radial.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico de EM se realiza tomando en consideración la existencia de criterios clínicos de diseminación espacial (existencia de síntomas y signos que indiquen la existencia de dos lesiones independientes en el SNC) y de dispersión temporal (dos o más episodios de disfunción neurológica).

Criterios clínicos para el diagnóstico de esclerosis múltiple

Los criterios de Schumacher para el diagnóstico de la EM asocian la historia natural de la enfermedad y los hallazgos clínicos¹² (tabla 1).

La diseminación en el tiempo es un buen marcador para la EM, y se acepta de acuerdo con los criterios de

TABLA 1
Criterios de Schumacher para el diagnóstico de esclerosis múltiple

El examen neurológico revela anomalías objetivas en el sistema nervioso central
La historia indica la afección de una o más partes del SNC
La afección del SNC refleja predominantemente lesión de la sustancia blanca
La afección del SNC sigue uno o dos patrones:
Dos o más episodios, cada uno con una duración mínima de 24 horas y distanciados aproximadamente un mes
Progresión lenta o paulatina de los signos y los síntomas en más de 6 meses como mínimo.
Paciente de entre 10 a 50 años al inicio de los síntomas
Estos signos y síntomas no pueden ser debidos a otra enfermedad

Los criterios de Schumacher llevaron a la designación de esclerosis múltiple (EM) clínicamente definida (si se cumplían todos los criterios de Schumacher), EM posible o EM probable.

Poser¹³ que un paciente padece una EM clínicamente definida si presenta diseminación temporal (dos brotes) y diseminación espacial (dos lesiones en el neuroeje). Después de un primer brote es posible establecer el diagnóstico de la enfermedad con apoyo de laboratorio, según los mismos criterios, precisándose de la presencia de BOC en el LCR o de secreción intratecal de IgG y evidencia clínica o paraclínica de diseminación espacial (tabla 2).

Se define *brote* como la ocurrencia de síntomas de disfunción neurológica de más de 24 horas de duración. La *remisión* es una mejoría hasta la desaparición de los síntomas y signos que han estado presentes al menos durante 24 horas. La evidencia clínica de una lesión es la presencia de algún signo clínico anormal en la exploración neurológica. La evidencia paraclínica de una lesión es la demostración de una lesión en el SNC, haya o no dado lugar a síntomas o signos. Incluye los resultados obtenidos del estudio de los potenciales evocados, técnicas de neuroimagen y LCR. En la actualidad, se han elaborado unos criterios diagnósticos de la forma clínica primariamente progresiva.

Tratamiento

Tratamiento del brote agudo

El tratamiento que se utiliza en las exacerbaciones de la EM son los glucocorticoides. Éstos aceleran el ritmo de recuperación de los brotes; sin embargo, no se ha demostrado que estos fármacos tengan incidencia sobre el grado de recuperación. Se administra, generalmente, metilprednisolona intravenosa a altas dosis (1 g de 6-metilprednisolona) en bolos durante 3-5 días, seguidas por dosis descendentes escalonadas de prednisona por vía oral¹⁴.

TABLA 2
Criterios de Poser para el diagnóstico de esclerosis múltiple (1983)

CATEGORÍA	BROTOS	EVIDENCIA CLÍNICA	EVIDENCIA PARACLÍNICA	LCR: IgG/BOC	
Esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD)					
EMCD A1	2	2			
EMCD A2	2	1	y	1	
Esclerosis múltiple definida con apoyo de laboratorio (EMDAL)					
EMDAL B1	2	1	o	1	+
EMDAL B2	1	2			+
EMDAL B3	1	1	y	1	+
Esclerosis múltiple clínicamente probable (EMCP)					
EMCP C1	2	1			
EMCP C2	1	2			
EMCP C3	1	1	y	1	
Esclerosis múltiple probable con apoyo de laboratorio (EMPAD)					
EMPAD D1	2				+

LCR: líquido cefalorraquídeo; BOC: bandas oligoclonales.

Tratamiento de mantenimiento

Interferones

Los interferones (IFN) son un grupo de más de 20 glucoproteínas producidas por numerosas células del organismo tras infecciones virales, o tras la interacción de éstas con superantígenos o mitógenos, compartiendo todos ellos la capacidad de interferir con la infección viral.

En el mercado existen 3 tipos de IFN- β : IFN- β 1b subcutáneo (Betaferon[®]); IFN- β 1a subcutáneo (Rebif[®]) e IFN- β 1a intramuscular (Avonex[®]).

Los IFN son parcialmente eficaces en el tratamiento fundamental de la EM. Han demostrado, en las formas remitentes-recurrentes, su capacidad para disminuir el número de brotes en un 30%, su intensidad en un 50%, así como la progresión de la enfermedad y, fundamentalmente, disminuyen de forma muy importante la aparición de lesiones activas en la RM¹⁵⁻¹⁸.

En pacientes con EM SP, el IFN- β 1b ha demostrado ser eficaz para retrasar la progresión de la enfermedad¹⁹. Están disponibles en nuestro país para el tratamiento de las formas RR activas (todos) y SP activas (Betaferon[®]).

Los principales efectos adversos de este fármaco consisten en reacciones cutáneas en el punto de inyección, síndrome pseudogripal y linfopenia.

Copolímero I (acetato de glatiramer)

Es un péptido sintético que, al parecer, compite con la proteína básica de la mielina, produciendo un fenómeno de tolerancia inmunológica. Disminuye el número de brotes. Ha sido aprobado en EM RR, en otros países y representado un tratamiento alternativo para aquellos pacientes en los que no se observa un beneficio con IFN²⁰.

Mitoxantrona

Es un potente fármaco antineoplásico. Existen tres estudios que sugieren que la mitoxantrona resulta efectiva en reducir la actividad de la EM tanto en pacientes con EM RR agresiva como en pacientes con EM SP²¹⁻²³. Es una alternativa cuando otros fármacos no son efectivos. Su efecto secundario más temido es la cardiotoxicidad.

Inmunoglobulinas intravenosas

Las inmunoglobulinas intravenosas podrían promover la remielinización, aunque este mecanismo no se ha podido demostrar clínicamente. En algún estudio se ha demostrado que reduce en un 50% el número de brotes. Estos resultados deben confirmarse antes de utilizarlo en la práctica clínica²⁴.

Azatioprina

Es un inmunosupresor inespecífico. Produce una disminución del número de brotes y un efecto modesto sobre la progresión de la enfermedad²⁵.

Existen terapias muy sofisticadas que requieren validación clínica: anticuerpos monoclonales, citocinas, terapia génica, etc.

Tratamiento sintomático

El objetivo del tratamiento sintomático es aliviar los síntomas de la enfermedad. Además, es el único tratamiento que podemos aplicar en muchos pacientes.

Espasticidad. El fármaco más utilizado es el baclofén (Lioresal[®]). También se utiliza la tizanidina (Sirdalud[®]), así como el diazepam (Valium[®]).

Temblores. El temblor es un síntoma frecuente y muy incapacitante. El fármaco más utilizado es el clonazepam, aunque los resultados son pobres. En determinados pacientes en uso de ondansetron (Zofran[®]) puede ser de utilidad.

Fatiga. La fatiga está presente en gran parte de paciente afectados de EM. La amantadina ha demostrado algún beneficio, así como la pemolina.

Alteraciones urinarias. Para la vejiga espástica, se utilizan anticolinérgicos orales, como la oxibutinina (Ditropan[®]), para reducir la hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga. En la vejiga flácida el tratamiento es el sondaje vesical intermitente. En el caso de disinergia vesical se emplea prazosin para disminuir la disinergia entre el esfínter y el detrusor, a través de la relajación del esfínter interno.

Alteraciones sexuales. El sildenafil (Viagra[®]) ha demostrado ser eficaz en la disfunción eréctil masculina.

Síntomas paroxísticos. La neuralgia del trigémino y la epilepsia deben recibir su tratamiento habitual. Otros tipos de trastornos paroxísticos responden a la carbamazepina.

Tratamiento rehabilitador. Debe incluir la fisioterapia, terapia ocupacional y la psicoterapia.

Bibliografía

1. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodríguez L, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; 47: 707-717.
2. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudik R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesion of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 278-285.
3. Weinschenker BG, Rodríguez M. Epidemiology of multiple sclerosis. En: Gorelik PB, Alter M, editores. *Handbook of neuroepidemiology*. Nueva York: Marcel Dekker, 1994; 533-567.

4. Bufill E, Blesa R, Galan I, Dean G. Prevalence of multiple sclerosis in the region of Osona, Catalonia, northern Spain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 577-581.
5. Martínez-Cáceres EM. Controversias en la patogenia de la esclerosis múltiple. *Neuroinmunología* 1998; 2: 36-43.
6. Brosnan CF, Raine CS. Mechanisms of immune injury in multiple sclerosis. *Brain Pathology* 1996; 6: 243-257.
7. Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. *Brain* 1989; 112: 133-146.
8. Rao SM, Gary JL, Bernardin L, Unverzagt K. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Frequency, patterns and prediction. *Neurology* 1991; 41: 685-691.
9. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996; 46: 907-911.
10. Rovira Cañellas A. Resonancia magnética en el diagnóstico y manejo de la esclerosis múltiple. *Neurología* 2000; 15: 288-302.
11. Andersson M, Álvarez-Cermeño J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 897-902.
12. Schumacher GA, Beebe G, Kebler RF. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1965; 122: 552-568.
13. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald EI, Davis FA, Ebers GC et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-231.
14. Montalban X, Tintoré M. Perspectivas actuales y futuras del tratamiento de la esclerosis múltiple. *Continua Neurológica* 1999; 2 (Monográfico 2): 55-71.
15. Paty DW, Li DKB, The UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 662-667.
16. 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.
17. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 285-294.
18. PRISMS (Prevention of Relapses and disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis). *Lancet* 1998; 352: 1498-1504.
19. European Study Group on Interferon Beta 1b in Secondary progressive Multiple Sclerosis. Placebo-controlled multicentre randomized trial on interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1491-1497.
20. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995; 45: 1268-1276.
21. Edan G, Miller DH, Clanet M. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomized multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 112-118.
22. Hartung HP, Gonsette R, and the MIMS-Study Group. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, randomized, observer-blind, European phase III multicenter Study: clinical results. *Multiple Sclerosis* 1998; 4: 325.
23. Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol* 1997; 244: 153-159.
24. Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuschs S, Nahler G, Marmoli B. Randomized placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Austrian Immunoglobulin in multiple sclerosis group. *Lancet* 1997; 349: 589-593.
25. Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, Gooking DE, Hughes RAC, McPherson K et al. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet* 1991; 338: 1051-1055.