

CATÁSTROFES NEUROLÓGICAS

Catástrofes neurológicas por enfermedades desmielinizantes

J.M. García Domínguez ^{a,*} y J. Guzmán de Villoria Lebiedziejewski ^b

^a Servicio de Neurología y ^b Servicio de Neurorradiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Esclerosis múltiple;
Neuromielitis óptica;
Leucoencefalopatía
multifocal progresiva;
Catástrofes
desmielinizantes

KEYWORDS

Multiple sclerosis;
Optic neuromyelitis;
Progressive multifocal
leukoencephalopathy;
Demyelinating
catastrophes

Resumen

Las enfermedades desmielinizantes pueden ser origen de catástrofes neurológicas por diversas razones. Las formas rápidamente progresivas o los episodios agudos graves pueden constituir serias amenazas para el paciente. Por otro lado, los propios procesos diagnósticos, los errores de identificación e incluso los tratamientos pueden llevar a la catástrofe en sí mismos. En este artículo se revisan las formas catastróficas más frecuentes.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Neurological catastrophes in demyelinating diseases

Abstract

Demyelinating diseases may cause neurological catastrophes in several ways. Rapidly progressing disease or severe acute bouts may seriously threaten the patient's life. Diagnostic procedures, errors in identifying the clinical picture and even treatments themselves may result in a catastrophe. This article reviews the most frequent catastrophic scenarios.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jose_garciadom@hotmail.com (J.M. García Domínguez).

Introducción

Las enfermedades desmielinizantes constituyen un amplio grupo de patologías caracterizadas por la destrucción de la mielina con una preservación axonal relativa¹ y manifestaciones clínicas muy diversas en función de la topografía de las lesiones y la rapidez de progresión del cuadro clínico².

La catástrofe puede derivar de las dos acepciones de la propia palabra: por un lado, puede ser un “suceso que altere el orden de las cosas de manera dramática”³, como en las variantes agresivas de esclerosis múltiple (EM) u otras entidades con un pronóstico generalmente oscuro; o bien el “desenlace de una tragedia”, como sucede en la EM refractaria a los tratamientos de los que disponemos.

Por otro lado, el diagnóstico diferencial de estas entidades puede ser extremadamente complejo. Los propios procesos diagnósticos y los errores a la hora de identificar correctamente el cuadro clínico pueden suponer una amenaza directa para la vida del paciente⁴.

En último lugar, muchos de los tratamientos disponibles presentan efectos adversos que, aunque poco frecuentes, pueden derivar en un aumento de la morbimortalidad. En este sentido, los neurólogos nos enfrentamos a un abanico cada vez más amplio y agresivo de patologías emergentes con el uso generalizado de las nuevas terapias.

La topografía de la lesión desmielinizante es quizá el parámetro que más influye en la gravedad del cuadro clínico, de manera que las lesiones localizadas en el tronco del encéfalo y en la médula cervical presentan una mayor mortalidad y cuadros clínicos más floridos^{5,6}.

En la bibliografía existen numerosos casos publicados de síndromes de tronco⁶⁻⁹, incluso iniciándose como síndrome de cautiverio¹⁰, en los que una lesión estratégica es capaz de producir una progresión rápida y muy grave de la discapacidad. Las lesiones que afectan al tronco del encéfalo comportan un alto riesgo de mortalidad si afectan a los centros de la deglución o respiratorios^{10,11}, en cuyo caso el ingreso en unidades de cuidados intensivos es prioritario¹².

La gravedad del brote clínico también puede venir dada por el tamaño de la lesión. Se han descrito casos de lesiones grandes, algunas con efecto masa¹³, que llegan a comprometer la vida del paciente^{14,15}. En estos casos, la presentación clínica suele ser como síndromes territoriales (afasia, apraxia, hemiparesia) con alteración de la conciencia o incluso crisis epilépticas^{4,16,17}.

Ante las lesiones extensas, el principal diagnóstico diferencial son los procesos proliferativos, fundamentalmente astrocitomas o gliomas¹⁸ (tabla 1). Las nuevas técnicas de diagnóstico por imagen, como la difusión (DWI), la imagen por tensor de difusión (DTI), la imagen de transferencia de magnetización (MTI) o la espectroscopia (¹H-MRS)⁵, han permitido mejorar de manera sustancial la rentabilidad diagnóstica de la resonancia magnética (RM) para diferenciar entre un proceso desmielinizante y uno de origen neoplásico⁴.

Si embargo, en algunos casos, la biopsia sigue siendo necesaria. El análisis anatomopatológico lo deben realizar expertos, ya que hasta un 30% de las biopsias puede dar resultados confusos¹⁸. Las consecuencias de una biopsia cerebral y de los posibles tratamientos agresivos frente a un tumor dudoso no bien caracterizado histológicamente aconsejan intentar afianzar el diagnóstico mediante seguimiento

Tabla 1 Catástrofes por enfermedades desmielinizantes

Por error diagnóstico

Formas difusas

- Linfoma primario del SNC
- Adrenoleucodistrofias de inicio tardío
- Enfermedades mitocondriales (MELAS)
- Enfermedades infecciosas: encefalitis herpética, leucoencefalopatía multifocal progresiva y otras
- Síndrome de reconstitución inmune
- Miscelánea: interferón alfa, tóxicos y otras

Formasseudotumorales

- Absceso cerebral
- Quistes parasitarios
- Neoplasias
- Glioma
- Astrocitoma
- Linfoma primario del SNC
- Metástasis
- Histiocitosis X

Por evolución de la enfermedad

Diagnósticos catastróficos

- Formas “malignas” de esclerosis múltiple
- Marburg
- Schilder
- Baló
- Neuromielitis óptica
- Leucoencefalomielitis aguda de Hurst
- Neuritis óptica idiopática recurrente crónica (CRION)
- Mielitis transversa de gran extensión (LETM)
- Por episodio extremadamente grave con riesgo vital
- Encefalomielitis aguda diseminada
- Neuromielitis óptica
- Brote “fulminante” de esclerosis múltiple

Derivadas del tratamiento

- Reacciones de hipersensibilidad
- Necrosis cutánea
- Cardiotoxicidad
- Citopenias y púrpura trombocitopénica
- Infecciones oportunistas por inmunosupresión
- Vasculitis cerebral
- Neoplasias
- Leucemia aguda mieloblástica
- Piel (no aclarado)

SNC: sistema nervioso central.

radiológico antes de proceder a técnicas o terapias agresivas⁴.

Se tratarán a continuación las formas de presentación más relevantes de procesos catastróficos de origen desmielinizante.

Esclerosis múltiple

La EM es la enfermedad desmielinizante más frecuente y la causa de discapacidad de origen atraumático más importante en la población joven¹⁹. Las consecuencias de dicha dis-

capacidad pueden ser catastróficas en términos físicos, sociales, laborales y económicos^{19,20}.

Se estima que los pacientes con EM verán reducida su supervivencia entre 6 y 15 años en comparación con la población general de su edad, la mitad de ellos por causa directamente atribuible a la EM¹. Alrededor de un 5% de los pacientes de EM pueden morir en los primeros 5 años tras el diagnóstico, surgiendo así el concepto de EM maligna o catastrófica⁶.

Al hablar de EM catastrófica nos encontramos con definiciones poco precisas, como la acuñada por la Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple de Estados Unidos: "enfermedad con un curso rápidamente progresivo que lleva a discapacidad significativa en múltiples sistemas neurológicos o a la muerte en un tiempo relativamente corto desde el inicio"²². Esta definición no aclara cuánto tiempo ni cuánta discapacidad son necesarios para cumplir con los requisitos. En este sentido, tal vez la aplicación de los criterios de Weinshenker y Rodríguez de 2001, revisados por Ory et al²³ (tabla 2), sea la más acertada para definir una EM de curso fulminante.

Así, la EM fulminante sería aquella refractaria al tratamiento con gran actividad inflamatoria; o la que presentase un brote suficientemente grave como para generar una discapacidad muy importante (traducida en la implicación de varios sistemas funcionales) o producir la muerte del paciente.

Keegan et al²⁴ definieron un subgrupo de pacientes ilustrativos de EM fulminante en un estudio de plasmaféresis. Sus pacientes, con medianas de 0 en la escala ampliada del estado de la discapacidad de Kurtzke (EDSS)²⁵ 6 meses antes de la plasmaféresis, evolucionaron a una EDSS de 8,0 en el momento de la instauración del tratamiento, lo que corresponde a un déficit tal que confina al paciente en una cama.

La presentación catastrófica de la EM en forma de un brote agresivo, sea por su localización o por el tamaño de las lesiones, se observa tanto en pacientes *de novo*, en los

que el brote fulminante constituye el cuadro inicial de la enfermedad, como en pacientes con EM previamente definida^{10,18}.

Actualmente, se considera que pertenecen al espectro clínico-patológico de la EM diversas entidades previamente separadas¹: las variantes de Marburg, Schilder y Baló.

La *variante de Marburg* fue descrita en 1906 como una enfermedad fulminante y monofásica que puede llevar a la muerte en unas pocas semanas tras el brote inicial¹⁵. Desde entonces, el concepto de esta entidad se ha ido modificando, de manera que actualmente se equipara el término "variante de Marburg" a la EM maligna, comentada anteriormente².

En la bibliografía existen numerosos ejemplos de enfermedad desmielinizante de presentación agresiva^{26,27}, aunque generalmente el término "Marburg" se reserva para los casos con placas de desmielinización de gran tamaño que pueden ejercer efecto masa y cuya histología es compatible con EM^{3,14,28} (fig. 1).

La histología de las lesiones es indistinguible de la EM, aunque puede presentar con más frecuencia infiltrados neutrofílicos y necrosis en el seno de las lesiones, presumiblemente por su gran tamaño^{1,15}. La distinción anatomopatológica con un proceso proliferativo glial puede ser compleja¹⁸.

La *esclerosis mielinoclastica difusa o enfermedad de Schilder* es un término que se acuñó en 1912 para definir

Tabla 2 Criterios de esclerosis múltiple fulminante

Criterios clínicos

Un brote único grave juzgado como "catastrófico" con varios de los siguientes síntomas:

- Ataxia de la marcha
- Déficit motor
- Alteraciones cognitivas
- Disminución grave de la agudeza visual (inferior a 1/10)
- Alteración de esfínteres
- Síndrome cerebeloso grave e invalidante

Una forma rápidamente agresiva: 2 brotes en 3 meses, o 3 brotes en 6 meses, con síntomas graves

Criterios de resonancia magnética (al menos 2 de los siguientes):

- Más de 10 lesiones en T2
- Lesiones grandes de más de 2 cm de diámetro
- Más de 5 lesiones con captación de gadolinio o una lesión grande con captación

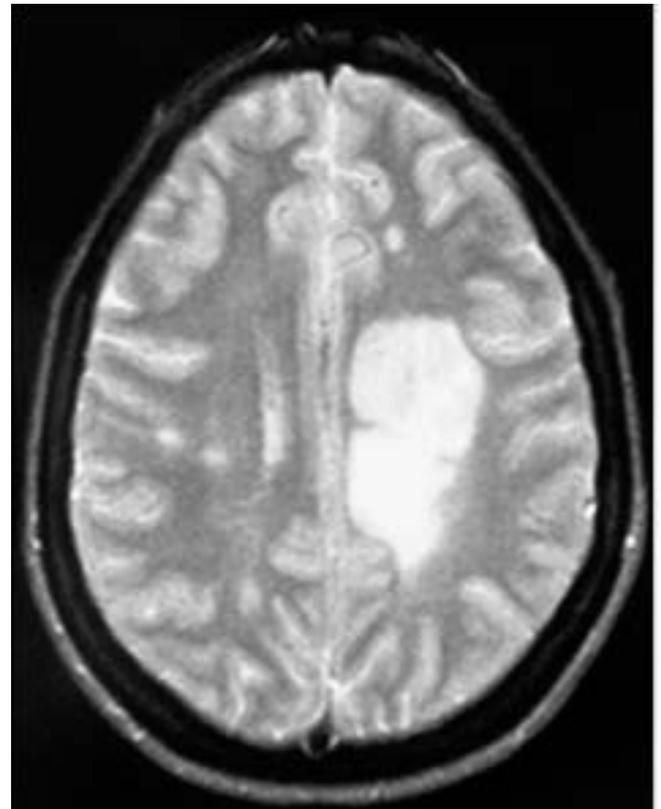


Figura 1 Resonancia magnética en la que se observa una imagen en corona radiada izquierda, hiperintensa en secuencias T2 (TSE), correspondiente a una lesión desmielinizante de tipo seudotumoral. Por cortesía de la Dra. Clara de Andrés.

tres casos con lesiones de aspecto desmielinizante y evolución rápidamente progresiva. Los estudios posteriores revelaron que dos de los casos eran una panencefalitis esclerosante subaguda y una adrenoleucodistrofia²⁹. Hoy en día, esta entidad se considera que pertenece al espectro de la EM. Generalmente se trata de un cuadro pediátrico, con lesiones desmielinizantes uni o bilaterales en centros semioviales, sin evidencia de lesiones en otras localizaciones³⁰. El curso clínico puede ser monofásico o progresivo⁵ y requiere de la exclusión, entre otros procesos, de adrenoleucodistrofia y enfermedades mitocondriales como el síndrome MELAS^{29,30}.

Por su parte, la *esclerosis concéntrica de Baló* fue descrita en 1928 a raíz del caso clínico de un joven con una gran lesión hemisférica en la que el estudio *post mortem* reveló capas concéntricas de desmielinización, y entonces pasó a denominarse *encefalitis periaxial concéntrica*³¹. Actualmente se considera que es una forma clínica de EM¹ en la que se observan focos de desmielinización concéntrica, lo que confiere a la lesión un aspecto de bulbo de cebolla que en la RM se refleja en una captación de contraste de forma anular (fig. 2). En las preparaciones histológicas queda por definir el papel de las proteínas de shock térmico (HSP-70) y otros inductores de hipoxia recientemente descritos por Stadelman et al³² en el seno de las lesiones. Es conocida la coexistencia de lesiones concéntricas de tipo Baló en pacientes con EM³², por lo que se ha abandonado la idea de que esta variante necesariamente se asocia a un pronóstico infausto^{31,33,34}.

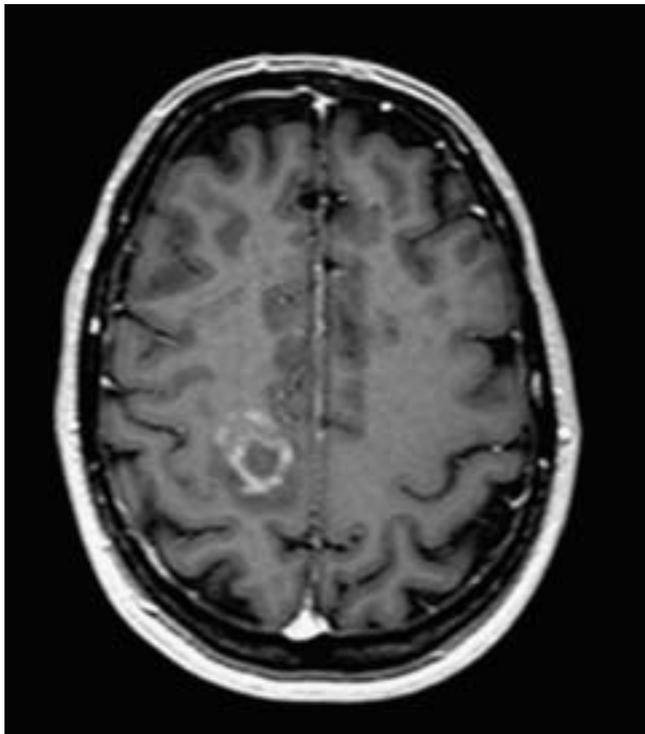


Figura 2 Resonancia magnética T1-Gad en la que se observa una placa desmielinizante con captación de contraste de forma anular concéntrica incompleta, aspectos que definen a una placa de tipo Baló.

Estas formas de EM se presentan habitualmente de manera catastrófica, pero por fortuna son muy poco frecuentes en la práctica clínica. La mayor amenaza en la EM sigue siendo la evolución inexorable a pesar del uso de tratamientos agresivos. Además, dichos tratamientos pueden provocar efectos y procesos secundarios capaces de comprometer la vida del paciente.

Aunque suelen ser muy seguros, los interferones se han visto implicados en la aparición de lesiones cutáneas potencialmente graves, como la necrólisis epidérmica asociada al punto de inyección^{35,36} (fig. 3).

La mitoxantrona se ha utilizado ampliamente en la EM agresiva con buenos resultados, pero su perfil de seguridad es más desfavorable, ya que puede inducir leucemia mielooblástica aguda y disfunción o insuficiencia cardíaca por encima de lo estimado inicialmente^{23,37}.

La terapia de trasplante autólogo de células madre se ha usado en casos refractarios a los tratamientos convencionales y avanzados en los que existe una progresión clínica importante. Este tratamiento comporta una importante morbilidad y una mortalidad entre el 5 y el 10%³⁸, por lo que se reserva para casos muy seleccionados^{6,38}.

Los nuevos tratamientos de la EM disponibles y otros que se comercializarán próximamente presentan una eficacia superior en el control de la enfermedad a expensas de unos riesgos no completamente conocidos. En los ensayos pivotaes, la incidencia de eventos adversos graves fue muy baja, pero no hay que bajar la guardia; se espera que los datos de farmacovigilancia poscomercialización aclaren los riesgos reales de estas terapias^{39,40}.



Figura 3 Lesión dérmica necrótica producida tras la inyección de interferón subcutáneo. Por cortesía de la Dra. Martínez Gines.

El uso de natalizumab se ha asociado con el desarrollo de *leucoencefalopatía multifocal progresiva* (LMP), un cuadro clínico desmielinizante catastrófico producido por la reactivación de una infección latente por el virus JC⁴¹. En febrero de 2010 se habían descrito 35 casos con 8 muertes derivadas de la infección, lo que se traduce en una incidencia de 0,52 por cada 1.000 casos tratados⁴². La presentación clínica de la LMP puede emular a un brote clínico de EM y, por ello, constituye un reto diagnóstico. Las presentaciones "atípicas" de la EM, tales como afasia, apraxia, hemiparesia, crisis epilépticas o alteraciones de la conciencia^{4,18}, obligan a considerar la LMP en todos los pacientes en tratamiento con natalizumab. La RM (fig. 4) suele mostrar lesiones en lugares previamente no afectados por la EM, generalmente grandes, de aspecto atípico y con captación variable de gadolinio⁴¹. La reacción en cadena de la polimerasa para el virus JC en el líquido cefalorraquídeo es la técnica diagnóstica de elección, aunque se han descrito casos seronegativos o falsos negativos⁴². El tratamiento de la LMP no está claramente establecido y pasa por la inmunoadsorción seguida de corticoides para prevenir el síndrome de reconstitución inmune. Algunos autores han apuntado la adición de mefloquina⁴¹ o mirtazapina⁴³ como terapias coadyuvantes.

Neuromielitis óptica

Lennon et al⁴⁴ describieron en el año 2004 la presencia de anticuerpos antiaquaporina-4 en la neuromielitis óptica (NMO), comenzando una progresiva separación de la patogenia de esta entidad con la EM. En el año 2007, estos autores establecieron los nuevos criterios para el diagnóstico de esta enfermedad⁴⁵. Actualmente, la NMO se considera una

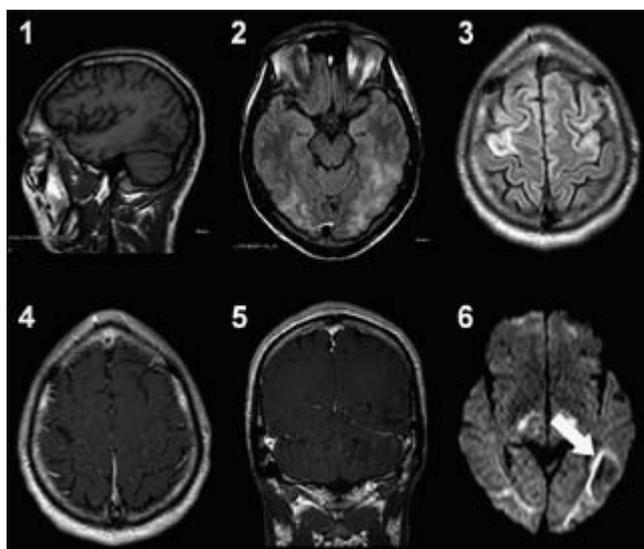


Figura 4 Resonancia magnética que muestra una imagen corticosubcortical bilateral hiperintensa en secuencias FLAIR e hipointensa en secuencias turbo spin-echo (T1 SE), con difusión aumentada (flecha), compatible con leucoencefalopatía multifocal progresiva. 1: T1 SE; 2 y 3: FLAIR; 4 y 5: T1 MTC + Gd; 6: DWI b = 2.500.

entidad diferente de la EM con sus propias características pronósticas y terapéuticas.

En la NMO, la activación de la respuesta inmune contra la aquaporina-4 produce inflamación mediada por células B y complemento¹, esencialmente en los lugares más ricos en aquaporina-4 en el sistema nervioso central (SNC), pudiendo aparecer lesiones incluso supratentoriales⁴⁶.

Clínicamente, la NMO cursa de forma monofásica o con recaídas, como una neuritis óptica uni o bilateral con gran déficit y pobre recuperación, acompañada o no de episodios de mielitis con importante afectación funcional⁴⁷. La discapacidad ocasionada por las exacerbaciones de la NMO suele ser mayor que en la EM dada la pobre regresión de los síntomas^{45,47}.

Radiológicamente, las lesiones medulares suelen tener una extensión mayor que en la EM (más de 3 segmentos vertebrales)^{11,45} y dejar mayor necrosis residual. En caso de existir lesiones supratentoriales, suelen ser escasas, en áreas de expresión de aquaporina-4 y, ocasionalmente, pueden captar contraste en forma de nube⁴⁸.

Por otro lado, algunos pacientes previamente diagnosticados de otras entidades, como mielitis transversas de gran extensión (LETM) o neuritis ópticas criptogénicas recidivantes, han sido finalmente diagnosticados de NMO con las implicaciones pronósticas y terapéuticas que ello supone^{46,49}.

El diagnóstico de la enfermedad debe realizarse conforme a los nuevos criterios de Wingerchuk de 2007⁴⁵, que incorporan el test de IgG antiaquaporina-4. Las nuevas técnicas celulares permiten aumentar la rentabilidad del test y titular los anticuerpos, mejorando el abordaje terapéutico⁴⁶.

Si no se trata, la NMO puede ser muy agresiva, llegando a causar ceguera e importante discapacidad derivada de las lesiones medulares⁵⁰. En las recaídas se ha observado respuesta a corticoides⁴⁵, plasmaféresis⁴⁶, linfocitoféresis⁵¹ e inmunoglobulinas⁵². El tratamiento de base se fundamenta en la inmunosupresión humoral, acorde con lo que se conoce de su patogenia¹. Así, los fármacos que actúan sobre los linfocitos B, como el rituximab⁵² o el micofenolato de mofetilo, son una opción en casos refractarios⁴⁶. Las nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas aspiran a mejorar el —hasta ahora— sombrío pronóstico de esta enfermedad⁵².

Encefalitis aguda diseminada

La encefalitis aguda diseminada (EAD) constituye una entidad poco frecuente. Predomina en niños y, clásicamente, se relaciona con el antecedente de una enfermedad viral o con vacunas^{53,54}. Suele cursar de forma monofásica y polisintomática, con afectación cerebral y medular y síntomas atípicos para EM como fiebre, alteración de la conciencia o crisis epilépticas^{55,56}.

Desde el punto de vista radiológico, suelen aparecer grandes lesiones cerebrales o medulares, en la sustancia blanca e incluso en la sustancia gris profunda, que pueden presentar un moderado efecto masa⁵⁷. La imagen puede plantear dudas de diagnóstico diferencial con encefalitis virales y leucoencefalopatías congénitas^{58,59}.

El tratamiento no está claramente establecido, pero los corticoides intravenosos a altas dosis o la plasmaféresis pa-

recen opciones universalmente aceptadas⁵⁷. Otras opciones como la ciclofosfamida, la mitoxantrona u otros inmunosupresores se han utilizado en casos refractarios¹⁷.

Aunque en general el pronóstico a largo plazo es bueno, con una recuperación completa cercana al 80% la mortalidad de esta entidad se sitúa en torno al 5%^{60,61}, fundamentalmente en relación con la velocidad de instauración, el antecedente de sarampión⁶⁰ y la implicación del centro respiratorio si existe afectación del tronco del encéfalo⁶².

Para algunos autores, al espectro de la EAD pertenecen variantes más agresivas, tanto por su topografía (encefalitis de Bickerstaff) como por su carácter fulminante (leucoencefalopatía necrosante de Hurst)^{61,63}.

La *leucoencefalopatía necrosante de Hurst* constituye un cuadro muy infrecuente y extremadamente grave que suele producir la muerte en la primera semana tras el diagnóstico. La diferenciación clínica de este proceso con una encefalitis, especialmente la herpética, puede ser muy compleja⁶⁴. En la mayor parte de los casos se encuentra un antecedente de infección respiratoria⁶⁵. La clínica es similar a la EAD pero con una evolución más rápida y unas imágenes radiológicas más floridas, con zonas de edema manifiesto y áreas de hemorragia⁶⁴.

Conclusiones

Las enfermedades desmielinizantes pueden ser origen de catástrofes neurológicas por un diagnóstico incorrecto, por su propia evolución o por los efectos secundarios de los tratamientos utilizados. Las mejoras técnicas actuales permiten disminuir los errores diagnósticos e intentar acotar las diferentes entidades. Los nuevos tratamientos han mejorado el pronóstico de estos procesos a expensas de introducir eventos adversos potencialmente graves.

Agradecimientos

A Clara de Andrés y Marisa Martínez Ginés por su continuo apoyo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Hu W, Lucchinetti CF. The pathological spectrum of CNS inflammatory demyelinating diseases. *Semin Immunopathol*. 2009; 31:439-53.
- Krieger S, Lublin F, Oynhausen S. Overview of the clinical picture and outcomes in MS. En: Putzki N, Hartung HP, editores. *Treatment of Multiple Sclerosis*. 1ª. ed. Bremen: UNI-MED; 2009. p. 24-5.
- Creative Commons. Wikcionario [base de datos en internet]. Fundación Wikimedia; 2006 [acceso: 27 de junio de 2010]. Disponible en: <http://es.wiktionary.org/wiki/catástrofe>
- Comi G. Multiple Sclerosis: pseudotumoral forms. *Neurol Sci*. 2004;25:S374-S9.

- Pichiecchio A, Tavazzi E, Maccabelli G, Precupanu CM, Romani A, Roccatagliata L, et al. What insights have new imaging techniques given into aggressive forms of MS: different forms of MS or different from MS? *Mult Scler*. 2009;15:285-93.
- Mancardi GL, Murialdo A, Rossi P, Gualandi F, Martino G, Marmont A, et al. Autologous stem cell transplantation as rescue therapy in malignant forms of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005;11:367-71.
- Stüve O, Cepok S, Elias B, Saleh A, Hartung HP, Hemmer B, et al. Clinical stabilization and effective B-lymphocyte depletion in the cerebrospinal fluid and peripheral blood of a patient with fulminant relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2005;62:1620-3.
- Krampla W, Aboul-Enein F, Jecel J, Lang W, Fertl E, Hruby W, et al. Spinal cord lesions in patients with neuromyelitis optica: a retrospective long-term MRI follow-up study. *Eur Radiol*. 2009; 19:2535-43.
- Johnson MD, Lavin P, Whetsell WO. Fulminant monophasic multiple sclerosis, Marburg's type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53:918-21.
- De Andrés C, Anaya F, Giménez-Roldán S. Tratamiento con plasma inmunoadsorción en brotes graves y prolongados de esclerosis múltiple maligna. *Rev Neurol*. 2000;30:601-5.
- Sellner J, Hemmer B, Mühlau M. The clinical spectrum and immunobiology of parainfectious neuromyelitis optica (Devic) syndromes. *J Autoimmun*. 2010;34:371-9.
- Sonneville R, Klein I, De Broucker T, Wolff M. Post-infectious encephalitis in adults: diagnosis and management. *J Infect*. 2009;58:321-8.
- González Sánchez JJ, Ensenyat Nora J, De Notaris M, Rumia Arboix J, García-Amorena García C, Ferrer Rodríguez E. A case of malignant monophasic multiple sclerosis (Marburg's disease type) successfully treated with decompressive hemiricectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 [Epub ahead of print].
- Walid MS, Sanoufa M. The diagnosis of Marburg disease is course-dependent. *Ger Med Sci*. 2010;8:Doc06.
- Méndez MF, Pogacar S. Malignant monophasic multiple sclerosis or "Marburg's disease". *Neurology*. 1988;38:1153-5.
- Seze J. Formes frontières de la sclérose en plaques. *Rev Neurol (Paris)*. 2006;162:137-43.
- Seze J, Debouverie M, Zephir H, Lebrun C, Blanc F, Bourg V, et al. Acute fulminant demyelinating disease. A descriptive study of 60 patients. *Arch Neurol*. 2007;64:1426-32.
- Lucchinetti CF, Gavrilova RH, Metz I, Parisi JE, Scheithauer BW, Weigand S, et al. Clinical and radiographic spectrum of pathologically confirmed tumefactive multiple sclerosis. *Brain*. 2008; 131:1759-75.
- Sobocki P, Pugliatti M, Lauer K, Kobelt G. Estimation of the cost of MS in Europe: extrapolations from a multinational cost study. *Mult Scler*. 2007;13:1054-64.
- Rivera-Navarro J, Benito-León J, Oreja-Guevara C, Pardo J, Bowakim Dib W, Orts E, et al. Burden and health-related quality of life of Spanish caregivers of persons with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009;15:1347-55.
- Degenhardt A, Ramagopalan SV, Scalfari A, Ebers GC. Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. *Nat Rev Neurol*. 2009;5:672-82.
- Lublin F, Peingold S. National Multiple Sclerosis Society (USA). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology*. 1996;46:907-11.
- Ory S, Debouverie M, Le Page E, Pelletier J, Malikova I, Gout O, et al. Utilisation de la mitoxantrone dans les formes malignes inaugurales de sclérose en plaques. Étude observationnelle de 30 cas. Évaluations cliniques et IFM à un an. *Rev Neurol (Paris)*. 2008;164:1028-34.
- Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodríguez M, Weinschenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS

- demyelination: predictors of response. *Neurology*. 2002;58:143-6.
25. Kurtzke JF. A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis. *Neurology*. 1955;5:580-3.
 26. Letournel F, Cassereau J, Scherer-Gagou C, Bernard I, Mercat A, Gray F, et al. An autopsy case of acute multiple sclerosis (Marburg's type) during pregnancy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2008;110:514-7.
 27. De Andres C, Benito C, Giménez-Foldán S. Síndrome de cauterio combinado con risa incontrolada: una manifestación reversible de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 1992;101:25-9.
 28. Haupts MR, Schimrigk SK, Brune N, Chan A, Ahle G, Hellwig K, et al. Fulminant tumefactive multiple sclerosis: therapeutic implications of histopathology. *J Neurol*. 2008;255:1272-3.
 29. Fernández-Jaén A, Martínez-Bermejo A, Gutiérrez-Molina M, López-Martín V, Tendo A, Arcas J, et al. Esclerosis mieloclastica difusa de Schilder. *Rev Neurol*. 2001;33:16-21.
 30. Garrido C, Levy-Gomes A, Teixeira J, Temudo T. Enfermedad de Schilder: dos nuevos casos. *Rev Neurol*. 2004;39:734-8.
 31. Capello E, Mancardi GL. Marburg type and Baló's concentric sclerosis: rare and acute variants of multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2004;25:S361-3.
 32. Love S. Establishing preconditions for Baló's concentric sclerosis. *Brain*. 2005;128:960-2.
 33. Wang C, Zhang K, Wu X, Huang G, Xie X, Qu X, et al. Baló's disease showing benign clinical course and coexistence with multiple sclerosis-like lesions in Chinese. *Mult Scler*. 2008;14:418-24.
 34. Iannucci G, Mascalchi M, Salvi F, Filippi M. Vanishing Baló-like lesions in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69:399-400.
 35. Nakamura Y, Kawachi Y, Furuta J, Otsuka F. Severe local skin reactions to interferon beta-1b in multiple sclerosis: improvement by deep subcutaneous injection. *Eur J Dermatol*. 2008;18: 579-82.
 36. Koontz D, Alshekhlee A. Embolia cutis medicamentosa following interferon beta injection. *Mult Scler*. 2007;13:1203-4.
 37. Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, O'Connor PW. The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74:1463-70.
 38. Kimiskidis VK, Sakellari I, Tsimourtou V, Kapina V, Papagiannopoulos S, Kazis D, et al. Autologous stem-cell transplantation in malignant multiple sclerosis: a case with a favourable long-term outcome. *Mult Scler*. 2008;14:278-83.
 39. Hartung HP, Aktas O, Kieseier B, Comi G. Development of oral cladribine for the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol*. 2010;257:163-70.
 40. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. TRANSFORMS study group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362:402-15.
 41. Clifford DB, DeLuca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol*. 2010;9:438-46.
 42. Lysandropoulos AP, Du Pasquier RA. Demyelination as a complication of new immunomodulatory treatments. *Curr Opin Neurol*. 2010;23:226-33.
 43. Marzocchetti A, Tompkins T, Clifford DB, Gandhi RT, Kesari S, Berger JR, et al. Determinants of survival in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology*. 2009;73:1551-8.
 44. 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;364:2106-12.
 45. Wingerchuk DM. Diagnosis and treatment of neuromyelitis optica. *Neurologist*. 2007;13:2-11.
 46. Matthews LA, Baig F, Palace J, Turner MR. The borderland of neuromyelitis optica. *Pract Neurol*. 2009;9:335-40.
 47. Cox A, Coles A, Antoun N, Malik O, Lucchinetti C, Compston A. Recurrent myelitis and optic neuritis in a 29-year-old woman. *Lancet Neurol*. 2005;4:510-6.
 48. Ito S, Mori M, Makino T, Hayakawa S, Kuwabara S. "Cloud-like enhancement" is a magnetic resonance imaging abnormality specific to neuromyelitis optica. *Ann Neurol*. 2009;66:425-8.
 49. Scott T, Kassab S, Pittock S. Neuromyelitis optica IgG status in acute partial transverse myelitis. *Arch Neurol*. 2006;63:1398-400.
 50. Magaña SM, Pittock SJ, Lennon VA, Keegan M, Weinshenker BG, Lucchinetti CF. Neuromyelitis optica IgG serostatus in fulminant central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Arch Neurol*. 2009;66:964-6.
 51. Nozaki I, Hamaguchi T, Komai K, Yamada M. Fulminant Devic disease successfully treated by lymphocytapheresis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:1094-102.
 52. Seze J. Sclérose en plaques: aspects cliniques, encephalomyelitis aiguës disséminées, neuromyérites optiques et variantes inflammatoires. *Rev Neurol (Paris)*. 2007;163:647-50.
 53. Dale RC, Sousa C, Chong WK, Cox TCS, Harding B, Neville BGR. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain*. 2000;123:2407-22.
 54. Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS. International Pediatric MS study group. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*. 2007;68:S23-36.
 55. Hartung HP, Grossman RI. ADEM. Distinct disease or part of the MS spectrum? *Neurology*. 2001;56:1257-60.
 56. Cohen O, Steiner-Birmanns B, Biran I, Abramsky O, Honigman S, Steiner I. Recurrence of acute disseminated encephalomyelitis at the previously affected brain site. *Arch Neurol*. 2001;58:797-801.
 57. Poser CM, Brinar VV. Disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis: two different diseases: a critical review. *Acta Neurol Scand*. 2007;116:201-6.
 58. Dale RC. Acute disseminated encephalomyelitis. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2003;14:90-5.
 59. Köhler W. Leukodystrophies with late disease onset: an update. *Curr Opin Neurol*. 2010;23:234-41.
 60. Stüve O, Nessler S, Hartung HP, Hemmer B, Wiendl H, Keiseier BC. Akute disseminierte encephalomyelitis. *Nervenarzt*. 2005;76:701-7.
 61. Menge T, Hemmer B, Nessler S, Wiendl H, Neuhaus O, Hartung HP, et al. Acute disseminated encephalomyelitis. An update. *Arch Neurol*. 2005;62:1673-80.
 62. Wingerchuk D. The clinical course of acute disseminated encephalomyelitis. *Neurol Res*. 2006;28:341-7.
 63. Martins HM, Teixeira AL, Lana-Peixoto MA. Acute hemorrhagic leukoencephalitis mimicking herpes simplex encephalitis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62:139-43.
 64. Klein CJ, Wijdicks EF, Earnest F. Full recovery after acute hemorrhagic leukoencephalitis (Hurst's disease). *J Neurol*. 2000;247:977-9.
 65. Seales D, Greer M. Acute hemorrhagic leukoencephalitis. A successful recovery. *Arch Neurol*. 1991;48:1086-8.