

# Aplicación de un nuevo método de detección de bandas oligoclonales en el estudio del síndrome neurológico aislado

M. DÍAZ-SÁNCHEZ\*, L. M. VILLAR\*\*, N. GARCÍA-BARRAGÁN\*, M. ESPINO\*\*,  
M. C. SÁDABA\*\*, J. C. ÁLVAREZ-CERMEÑO\*, J. MASJUAN\*

\*Servicio de Neurología.

\*\*Servicio de Inmunología.

Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

**RESUMEN.** Un síndrome neurológico aislado puede ser el inicio de una esclerosis múltiple, o sólo tratarse de un episodio limitado de disfunción neurológica que no se repetirá con el tiempo. La detección de bandas oligoclonales de IgG en el líquido cefalorraquídeo mediante isoelectrofoque e inmunodetección con fosfatasa alcalina, así como la presencia de lesiones desmielinizantes en la resonancia magnética, identifican a un grupo de pacientes con elevado riesgo de conversión a esclerosis múltiple.

**Palabras clave:** síndrome neurológico aislado, esclerosis múltiple, bandas oligoclonales, fosfatasa alcalina, resonancia magnética.

**SUMMARY.** A clinically isolated syndrome could be the first clinical manifestation of multiple sclerosis, or a self-limited episode of neurological disturbance. Patients with oligoclonal IgG bands in the cerebrospinal fluid detected by isoelectric focusing and immunodetection with alkaline phosphatase, and those with demyelinating lesions in the magnetic resonance imaging, are at high risk of conversion into multiple sclerosis.

**Key words:** clinically isolated syndrome, multiple sclerosis, oligoclonal bands, alkaline phosphatase, magnetic resonance imaging.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante, crónica y multifocal del sistema nervioso central que afecta principalmente a adultos jóvenes, siendo la principal causa de discapacidad por patología neurológica en este grupo poblacional. Aproximadamente, un 85-90% de los pacientes con EM debutan con un síndrome neurológico aislado (SNA)<sup>1</sup>.

Un SNA es un episodio subagudo de disfunción neurológica altamente sugestivo de enfermedad desmielinizante. En el 30-75% de los pacientes supone la primera manifestación clínica de una EM<sup>2-10</sup>, pero en el resto es una alteración puntual que no volverá a repetirse. Los SNA que más típicamente sugieren la existencia de una EM son la neuritis óptica unilateral, la mielitis incompleta o un síndrome de tronco.

En los últimos años se ha acumulado abundante evidencia científica que sugiere que diagnosticar la EM en sus fases iniciales puede ser de gran ayuda para poder actuar cuanto antes y prevenir el daño axonal irreversible que ocurre al principio de la enfermedad<sup>11-14</sup>. Dado que actualmente disponemos de tratamientos capaces de modificar la historia natural de la EM, especialmente cuando se utilizan desde fases iniciales<sup>4, 5, 15</sup>, discriminar de manera precoz y fiable los pacientes que han sufrido un SNA y desarrollarán esta enfermedad es de gran importancia.

En las últimas décadas han surgido diferentes criterios para el diagnóstico de la EM ya que ninguna prueba complementaria por sí misma es suficiente para alcanzar un diagnóstico de seguridad. La EM es una enfermedad que carece de marcador biológico específico, por lo que su diagnóstico requiere la demostración de la diseminación temporal y espacial de sus lesiones desmielinizantes, junto con la exclusión de otras patologías que pudieran justificar la clínica del enfermo. Los nuevos criterios diagnósticos otorgan gran relevancia a los hallazgos de la resonancia magnética (RM), ya que admiten la posibilidad de establecer el diagnóstico de EM clínicamente definida (EMCD) en pacientes con un único episodio clínico cuando dicha exploración demuestra la diseminación espacial y temporal de las lesiones desmielinizantes<sup>16, 17</sup>. Se pensó que estos nuevos criterios permitirían el diagnóstico de la enfermedad en fases más tempranas, pero sólo han demostrado una moderada sensibilidad y especificidad para predecir la conversión a EM<sup>7, 18</sup>.

Se han elaborado criterios radiológicos muy rigurosos para el diagnóstico de la EM, mientras que las recomendaciones sobre el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) no han sido tan precisas. La alteración inmunológica del LCR más frecuente y específica de la EM es el aumento de la síntesis in-

tratecal de IgG, presente en más del 90% de los enfermos<sup>19-21</sup>. Los criterios diagnósticos de EM actuales aceptan la demostración de dicha alteración tanto por la presencia de bandas oligoclonales de IgG (BOCG) en el LCR, como por un índice de IgG elevado<sup>17</sup>, aun cuando el primer método presenta una sensibilidad y especificidad muy superiores<sup>19-23</sup>.

Recientemente, nuestro grupo ha desarrollado un nuevo método de detección de BOCG mediante iso-electroenfoque (IEF) seguido de inmunodetección con fosfatasa alcalina que presenta una sensibilidad unas diez veces mayor que la técnica que emplea peroxidasa<sup>24</sup>, y una gran precisión en el diagnóstico de EM<sup>22</sup>. Nuestro grupo evaluó la precisión de esta nueva técnica, comparándola además con la RM, para predecir la conversión a EM en 52 pacientes con un SNA, al cabo de 6 años<sup>10</sup>. Presentamos los resultados del seguimiento a largo plazo de una mayor cohorte de pacientes.

### Material y método

Estudio prospectivo en el que se incluyeron 66 pacientes con un SNA altamente sugestivo de EM, y no atribuible a otra patología. Los criterios de inclusión fueron: 1) ausencia de episodios previos sugestivos de patología desmielinizante; 2) desarrollo progresivo de la sintomatología en los primeros 14 días y exclusión de otras posibles patologías responsables del cuadro clínico (estudio de autoinmunidad y serológico completos); 3) evaluación del paciente, realización de RM y análisis del LCR en el primer mes tras el debut; 4) intervalo de tiempo entre la RM y la punción lumbar inferior a 2 semanas; 5) edad de comienzo comprendida entre 14 y 55 años.

El diagnóstico de EMCD se realizó de acuerdo con los criterios de Poser (aparición de un segundo brote transcurrido al menos un mes desde el SNA)<sup>25</sup>.

Se requirió la firma del consentimiento informado a todos los pacientes que participaron en el estudio, y fueron evaluados durante el SNA, semestralmente y cuando se sospechaba un posible brote.

La determinación de BOCG en el LCR y el suero se realizó mediante IEF e inmunodetección con fosfatasa alcalina, siguiendo el método descrito por Sádaba y cols.<sup>24</sup>. Los patrones de BOCG que se consideraron como indicativos de síntesis intratecal de IgG fueron: la presencia de BOCG exclusivamente en el LCR y, la presencia de BOCG en el suero y el LCR con bandas adicionales en este último<sup>20</sup>.

El examen de la RM craneal basal se centró en la valoración de los criterios de Barkhof<sup>8</sup> modificados por Tintoré (BT)<sup>26</sup>. Se consideró como positiva aquella RM que cumplía al menos tres de los siguientes requisitos: 1) presencia de al menos nueve lesiones en T2 o una lesión con captación de gadolinio; 2) presencia

Tabla I	Ratios de análisis	
Sensibilidad	=	$[VP/(VP + FN)] \times 100$
Especificidad	=	$[VN/(VN + FP)] \times 100$
VPP	=	$[VP/(VP + FP)] \times 100$
VPN	=	$[VN/(VN + FN)] \times 100$

VP (verdadero positivo): pacientes que desarrollan una EMCD con prueba positiva. VN (verdadero negativo): sujetos sanos con prueba negativa. FN (falso negativo): pacientes que desarrollan una EMCD con prueba negativa. FP (falso positivo): sujetos sanos con prueba positiva.

Tabla II	Datos basales
Edad de inicio (años), media ± DE	31,06 ± 1,18
Sexo (M / H)	40 / 26
Clinica de inicio:	
- Troncoencefálica	19 (28,78%)
- Sensitiva y otras	17 (25,75%)
- Medular	15 (22,72%)
- Neuritis óptica	15 (22,72%)
Pacientes con BOCG	41 (62,12%)
Pacientes con BT +	35 (53,03%)
Pacientes con BOCG o BT +	44 (66,66%)

DE: desviación estándar. M: mujeres. H: hombres. BT +: RM que cumple al menos 3 de los requisitos de los criterios de BT.

de al menos una lesión infratentorial; 3) presencia de al menos una lesión yuxtacortical; 4) presencia de al menos tres lesiones periventriculares.

Para evaluar la precisión de las BOCG y de los criterios de BT en predecir la conversión a EMCD, a partir de un SNA, se calcularon los siguientes ratios: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) (Tabla I). Todos los resultados fueron analizados utilizando el paquete estadístico Prism 3.0.

### Resultados

Se estudió la evolución clínica de 66 pacientes con un SNA, 26 varones y 40 mujeres (Tabla II). La edad media de inicio fue de 31,06 ± 1,18 años (rango 14-55 años). La sintomatología de presentación más frecuente fue la troncoencefálica (28,78%), seguida de: clínica sensitiva y fenómenos paroxísticos (25,75%), mielitis (22,72%) y neuritis óptica (22,72%). Tras un seguimiento mínimo de 6 años, 44 pacientes (66,66%) desarrollaron una EMCD, siendo el tiempo medio de conversión de 12,84 ± 1,74 meses (rango 2-52 meses).

Se detectó la presencia de BOCG en 41 enfermos (62,12%), de los cuales 40 desarrollaron una EMCD durante el seguimiento, y exclusivamente uno no lo

	<b>BOCG +</b>	<b>BT +</b>	<b>BOCG + ó BT +</b>
Sensibilidad	90,90%	75,00%	95,45%
Especificidad	95,45%	90,90%	90,90%
VPP	97,56%	94,28%	95,45%
VPN	84,00%	64,51%	90,90%

BOCG +: BOCG positivas. BT +: cumplimiento de al menos 3 de los requisitos de los criterios de BT.

hizo. Por el contrario, de los 25 pacientes que carecían de bandas, sólo 4 acabaron desarrollando una EMCD.

De los 35 pacientes (53,03%) que presentaron una RM craneal positiva, 33 desarrollaron una EMCD a lo largo del estudio. Mientras, 11 de los 31 pacientes que no cumplieron los criterios de BT, progresaron a EMCD.

Al analizar conjuntamente ambas pruebas, un total de 44 enfermos (66,66%) presentaron BOCG o cumplieron los criterios de BT, y de ellos, 42 desarrollaron una EMCD. Sólo 2 de los 22 enfermos con ambos exámenes negativos progresaron a EMCD.

Se calculó el riesgo de conversión a EMCD en función de la presencia de BOCG, el cumplimiento de al menos tres de los criterios radiológicos de BT y la positividad de al menos una de estas dos exploraciones (Tabla III).

## □ Discusión

Un SNA supone la primera manifestación clínica de una EM en un elevado porcentaje de pacientes<sup>2-10</sup>. Por el contrario, en otros individuos tan sólo es un episodio aislado de disfunción neurológica que no volverá a repetirse. Desde la introducción de tratamientos capaces de modificar la evolución natural de la EM, especialmente cuando se usan desde fases tempranas de la enfermedad<sup>4, 5, 15</sup>, el diagnóstico precoz de esta patología se ha convertido en un objetivo prioritario de la práctica clínica. Para ello, es fundamental discriminar de manera precoz y fiable los pacientes que han sufrido un SNA y acabarán desarrollando esta enfermedad.

Aunque el diagnóstico de la EM continúa siendo eminentemente clínico, hoy en día disponemos de pruebas paraclínicas, en especial, de la RM y del estudio del LCR, que permiten acelerar dicho diagnóstico de acuerdo con los criterios actuales<sup>17</sup>. La RM puede detectar lesiones silentes, dando testimonio de una diseminación espacial y, además, temporal si se realizan controles radiológicos durante el seguimiento. Por su parte, el examen del LCR refleja la existencia de alteraciones inmunológicas en el SNC

y, por tanto, su estudio introduce un rasgo de especificidad que ayuda no sólo a apoyar el diagnóstico de EM, sino también a descartar otras enfermedades implicadas en el diagnóstico diferencial.

Entre un 50-80% de los pacientes con un SNA presentan lesiones de aspecto desmielinizante en la RM craneal inicial<sup>27-29</sup>. Este hallazgo aumenta el riesgo de progresión a EM; por el contrario, rara vez los enfermos que mantienen RM normales, a lo largo del tiempo, desarrollarán una EM<sup>6, 26, 30, 31</sup>. En los últimos años han surgido distintos criterios de RM basados en la diseminación espacial de las lesiones, en un intento por predecir de forma cada vez más exacta la posibilidad de conversión a EM, a partir de un SNA y una RM basal<sup>3, 26, 32-34</sup>. Actualmente, los criterios de diseminación espacial incluidos en los criterios diagnósticos vigentes son los de BT, por su alta especificidad (entre un 70-88%), y su moderada sensibilidad (entre un 49-82%)<sup>3, 26, 31, 35</sup>.

En el año 2006, Swanton y cols. propusieron unos nuevos criterios radiológicos para el diagnóstico de la EM, en los que la diseminación espacial se basa en la demostración de al menos una lesión desmielinizante, en al menos dos de las siguientes localizaciones: yuxtacortical, periventricular, infratentorial y medular<sup>34</sup>. Estos nuevos criterios de diseminación espacial han presentado, en los estudios iniciales, una mayor sensibilidad (85,9%) y una aceptable especificidad (59,4%)<sup>36</sup>.

Aproximadamente, entre un 50-65% de los pacientes con un SNA presentan BOCG en el LCR diferentes a las del suero. Se ha visto cómo su presencia se asocia con un elevado riesgo de conversión a EM, estimándose que entre un 30-92% de los individuos con BOCG desarrollarán EM (Tabla IV)<sup>2, 10, 31, 37</sup>. Esta amplia disparidad de resultados se debe fundamentalmente a las diferencias en la calidad de los análisis del LCR; por lo que, para evaluar los distintos trabajos es preciso conocer los valores de sensibilidad y especificidad de cada laboratorio. Recientemente, nuestro grupo describió una nueva técnica para la identificación de las BOCG en la que la inmunodetección se realiza con fosfatasa alcalina<sup>24</sup>, y que ha demos-

**Tabla IV** Relación entre la presencia de BOCG en el LCR y la conversión a EMCD

Estudio	Nº total de pacientes	Tiempo de seguimiento (m)	BOCG + / conversión a EMCD	BOCG - / conversión a EMCD
Lee y cols. <sup>37</sup> , 1991	18	25,2	49,4% / 42%	51,6% / 18%
Paolino y cols. <sup>2</sup> , 1996	44	26	59,1% / 92,3%	41,9% / 33,3%
Tintoré y cols. <sup>31</sup> , 2001	112	31	62,5% / 30%	37,5% / 11%
Masjuan y cols. <sup>10</sup> , 2006	52	72	63,4% / 96,9%	36,6% / 15,7%

m: meses. BOCG +: BOCG positivas. BOCG -: BOCG negativas.

trado una alta sensibilidad y especificidad (96,2% y 92,5%, respectivamente)<sup>22</sup>. Posteriormente estudiamos la precisión de esta nueva técnica en 52 pacientes con un SNA para predecir su conversión a EM después de 6 años de seguimiento, y la comparamos con los criterios de BT, examinando, además, si el análisis conjunto de ambas exploraciones mejoraba sustancialmente los resultados del estudio del LCR y la RM realizados de forma independiente<sup>10</sup>.

Este mismo estudio lo hemos realizado en una serie más amplia de pacientes, obteniendo resultados similares. La detección de BOCG con la técnica de

la fosfatasa alcalina presentó, frente a los criterios de BT, superiores valores de sensibilidad (90,9% frente a 75%), especificidad (95,45% frente a 90,9%) y VPN (84% frente a 64,5%); y dichos ratios de análisis se vieron mejorados levemente al evaluar ambas exploraciones de forma conjunta.

La detección de BOCG, empleando el método de inmunodetección con fosfatasa alcalina, es una herramienta muy útil en el diagnóstico de la EM, identificando a pacientes con un SNA y alto riesgo de conversión. Se necesitan estudios más extensos para confirmar el valor diagnóstico de los criterios radiológicos propuestos recientemente por Swanton y cols.

## BIBLIOGRAFÍA

- Weinshenker BG, Bass B, Rice PA, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 1. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112: 133-146.
- Paolino E, Fainardi E, Ruppì P, Tola MR, Govoni V, Casetta I, *et al.* A prospective study on the predictive value of CFS oligoclonal bands and MRI in acute isolated neurological syndromes for subsequent progression to multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 572-575.
- Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, *et al.* Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 2059-2069.
- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Phillip Kinkel R, Brownscheidle CM, Murray TJ, *et al.* Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 898-904.
- Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edam G, Fernández O, *et al.* Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis. *Lancet* 2001; 357: 1576-1582.
- Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002; 346:158-164.
- Dalton CM, Brex PA, Miszkil KA, Hickman SJ, MacManus DG, Plant GT, *et al.* Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002; 52: 47-53.
- Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, Uidehaag BMJ, Knol DL, Castelijns JA. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004; 61: 217-221.
- Tintoré M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grivé E, Téllez N, *et al.* Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? *Ann Neurol* 2005; 57: 210-215.
- Masjuan J, Álvarez-Cermeño JC, García-Barragán N, Díaz-Sánchez M, Espiño M, Sádaba MC, *et al.* Clinically isolated syndromes. A new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology* 2006; 66: 576-578.
- Ferguson B, Matyszak MK, Esiri M, Perry VH. Axonal



- damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1997; 120: 393-399.
- 12.- Bitsch A, Chuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Bruck W. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain* 2000; 123: 1174-1183.
  - 13.- De Stefano N, Narayanan S, Francis GS, Arnaoutelis R, Tartaglia MC, Antel JP, *et al.* Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. *Arch Neurol* 2001; 7: 359-363.
  - 14.- Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A, Schuchardt J, Bruck W. Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain* 2002; 125: 2202-2212.
  - 15.- 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. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995; 45: 1268-1276.
  - 16.- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, *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.
  - 17.- Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, *et al.* Diagnostic criteria revision for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 58: 840-846.
  - 18.- Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grive E, Satre-Garriga J, *et al.* New diagnostic criteria for multiple sclerosis. Application in first demyelinating episode. *Neurology* 2003; 60: 27-30.
  - 19.- McLean BN, Luxton RW, Thompson EJ. A study of immunoglobulin IgG in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological disease using isoelectric focusing and the Log IgG-Index. A comparison and diagnostic applications. *Brain* 1990; 113: 1269-1289.
  - 20.- Anderson M, Álvarez-Cermeño JC, 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.
  - 21.- Link H, Huang YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol* 2006; 180: 17-28.
  - 22.- Villar LM, Masjuan J, Sádaba MC, González-Porqué P, Plaza J, Bootello A, *et al.* Early differential diagnosis of multiple sclerosis using a new oligoclonal band test. *Arch Neurol* 2005; 62: 574-577.
  - 23.- Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, *et al.* Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol* 2005; 62: 865-870.
  - 24.- Sádaba MC, González-Porqué P, Masjuan J, Álvarez-Cermeño JC, Bootello A, Villar LM. An ultrasensitive method for the detection of oligoclonal IgG bands. *J Immunol Methods* 2004; 284: 141-145.
  - 25.- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC *et al.* New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research proposals. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-231.
  - 26.- Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, Río J, Díaz-Villoslada P, Brieva L, *et al.* Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 702-706.
  - 27.- Ormerod IE, McDonald WI, du Boulay GH, Kendall BE, Moselay IF, Halliday AM, *et al.* Disseminated lesions at presentation in patients with optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 124-127.
  - 28.- Ormerod IE, Bronstein A, Rudge P, Johnson G, Macmanus D, Halliday AM, *et al.* Magnetic resonance imaging in clinically isolated lesions of the brain stem. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 737-743.
  - 29.- Jacobs L, Kinkel PR, Kinkel WR. Silent brain lesions in patients with isolated idiopathic optic neuritis. A clinical and nuclear magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol* 1986; 43: 452-455.
  - 30.- O'Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP, MacManus DG, Kendall BE, Rudge P, *et al.* The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow up. *Brain* 1998; 121: 495-503.
  - 31.- Tintoré M, Rovira A, Brieva L, Grivé E, Jardí R, Borrás C, Montalban X. Isolated demyelinating syndromes: comparison of CFS oligoclonal bands and different MR imaging criteria to predict conversion to CDMS. *Multiple Sclerosis* 2001; 7: 359-363.
  - 32.- Paty DW, Oger JF, Kastrukoff LF, Hashimoto SA, Hooge JP, Eisen AA, *et al.* MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 1988; 38: 180-185.
  - 33.- Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, Schmidt R, Niederkorn K, Horne S, *et al.* Criteria of an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38: 1822-1825.

- 34.- Swanton JK, Fernando KT, Dalton CM, Miszkil KA, Thompson AJ, Plant GT, Miller DH. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 830-833.
- 35.- Korteweg T, Tintoré M, Uitdehaag B, Rovira A, Feredeixen J, Miller D, *et al.* MRI criteria for dissemination in space in patients with clinically isolated syndromes: a multicentre follow-up study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 221-227.
- 36.- Swanton JK, Rovira A, Tintoré M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M, *et al.* MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 677-686.
- 37.- Lee KH, Hashimoto SA, Hooge JP, Kastrukoff LF, Oger JJF, Li DKB, Paty DW. Magnetic resonance imaging of the head in the diagnosis of multiple sclerosis: a prospective 2-year follow-up with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 1991; 41: 657-660.