



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO



UNIVERSIDAD CES

Un Compromiso con la Excelencia
Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007

DIANA DÍAZ CORTÉS

**Tesis de grado para optar por el título de
Especialista en Epidemiología**

**PREMISAS DE LA TAUTOLOGÍA AUTOINMUNE EN LA ESCLEROSIS
MÚLTIPLE**

**Universidad del Rosario - Universidad CES
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Especialización en Epidemiología
Bogotá, D.C.
NOVIEMBRE 2012**

AUTORES

DIANA DÍAZ CORTÉS

Médico y Cirujano. Universidad del Rosario.
Asistente de investigación Línea de Esclerosis Múltiple
Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA).
Universidad del Rosario
e-mail: diazc.diana@ur.edu.co

JUAN-MANUEL ANAYA

Médico Internista, Reumatólogo
Director
Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes CREA.
Universidad del Rosario
e-mail: juan.anaya@urosario.edu.co

ALBERTO RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ

Estadístico
Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes CREA
Universidad del Rosario
e-mail: albertor92@yahoo.com

INSTITUCIONES PARTICIPANTES

Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes CREA
Facultad de Medicina,
Universidad del Rosario
Bogotá, Colombia

Asociación de lucha contra la esclerosis múltiple ALEM
Medellín, Colombia

Universidad del Rosario

Universidad CES

AGRADECIMIENTOS

Al CREA por creer.

A mis docentes y compañeros por su colaboración, dedicación y sus enseñanzas.

A mi familia por su amor y apoyo incondicional.

A Dios por ser mi motor de vida.

A los pacientes que son el fin último de nuestro ejercicio.

RESUMEN

Introducción La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central. Varias características de la EM son comunes a muchas enfermedades autoinmunes, como la mayor prevalencia en las mujeres (razón mujer:hombre 3:1), mecanismos fisiopatológicos comunes, heterogeneidad clínica, factores ambientales, herencia poligénica moderada, susceptibilidad génica, co-ocurrencia de diferentes enfermedades autoinmunes en un individuo y en los miembros de la familia, y respuesta a la terapia inmunosupresora. El objetivo de este estudio es evaluar la EM como una enfermedad parte de la tautología autoinmune.

Metodología Estudio analítico de corte transversal con 201 pacientes del Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA) pertenecientes a regiones de Antioquia y Cundiboyaca, con diagnóstico definido de Esclerosis múltiple por medio de los criterios de Mc Donald.

Resultados La poliautoinmunidad (OR 13.445 (1.772–102.009), la autoinmunidad familiar (OR 2.164(1.085-4.316), la región (OR 2,891 (1.31-6.40), los cursos progresivos (OR 4.695-5.984) de esclerosis múltiple se encontraron significativamente asociados a la discapacidad y el género.

Discusión Las características comunes de la esclerosis múltiple con otras enfermedades autoinmunes, soportan la teoría del origen común de estas condiciones.

Palabras clave: Tautología autoinmune, Esclerosis múltiple, poliautoinmunidad, autoinmundiad familiar, fisiopatología, genes autoinmunes, factores ambientales, ancestría, síntomas comunes, género, edad de inicio, tratamiento.

ABSTRACT

Introduction Multiple Sclerosis (MS) is a demyelinating disease of the central nervous system. MS displays several characteristics that are common to numerous autoimmune diseases, including increased frequency in women (ratio female:male 3:1), common physiopathological mechanisms, clinical heterogeneity characterized, environmental exposure, moderate polygenic heritability, genetic susceptibility, co-occurrence of distinct autoimmune disease within members of a nuclear family and within an individual and response to immunosuppressive therapy. The aim of this study was to evaluate the MS as a primary disease of the autoimmune tautology.

Methodology This was a cross-sectional study of patients recruited from a cohort of MS patients followed at the Center for Autoimmune Diseases Research (CREA) from two Colombian regions, Cundiboyaca and Antioquia. Patients fulfilled the McDonald criteria for the MS classification.

Results The polyautoimmunity (OR 13.445 (1.772–102.009), familiar autoimmunity (OR 2.164(1.085-4.316), region (OR 2,891 (1.31-6.40) and progressive forms of multiple sclerosis (OR 4.695-5.984) where significantly associates with disability and gender.

Discussion The common characteristics between multiple sclerosis and the autoimmune disease, support the theory of a common origin of this conditions.

Key Words: Autoimmune Tautology, Multiple sclerosis, autoimmune diseases, polyautoimmunity, familial autoimmunity, physiopathology, autoimmunity genes, environmental factors, ancestry, shared symptoms, gender, age at onset, therapy.

TABLA DE CONTENIDO

1.	INTRODUCCIÓN	9
2.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	10
3.	MARCO TEÓRICO	11
3.1.	Esclerosis Múltiple	11
3.2.	Efecto del género en la esclerosis múltiple	18
3.2.1.	Datos demográficos	18
3.2.2.	Modelos Experimentales	19
3.2.3.	Diferencias de género en el sistema nervioso central y en el sistema inmune	20
3.2.4.	Embarazo	22
3.2.5.	Ciclo menstrual	22
3.2.6.	Hormonas exógenas	23
3.2.7.	Genética	23
3.2.8.	Factores Ambientales	24
3.3.	Fisiopatología	25
3.3.1.	Fisiopatología de la Esclerosis Múltiple	25
3.3.2.	Fisiopatología de la enfermedades autoinmunes	27
3.4.	Síntomas comunes	30
3.4.1.	Cefalea	31
3.4.2.	Depresión	32
3.5.	Edad de inicio de la esclerosis múltiple	35
3.5.1.	Edad de inicio temprana	35
3.5.2.	Inicio tardío de la esclerosis múltiple	36
3.6.	Factores Ambientales comunes de la Esclerosis Múltiple con otras enfermedades autoinmunes	39
3.6.1.	Vitamina D	39
3.6.2.	Infección	48
3.6.3.	Cigarrillo	49
3.7.	Ancestría de la Esclerosis Múltiple	50
3.8.	Genes comunes de la Esclerosis Múltiple con otras enfermedades autoinmunes.	52
3.6	Poli autoinmunidad	53
3.7	Autoinmunidad familiar	55
3.8	Tratamiento	58
4.	PROPÓSITO	59
5.	OBJETIVOS DEL PROYECTO	60
5.1.	Objetivo General	60
5.2.	Objetivos Específicos	60

6.	METODOLOGÍA	61
6.1.	Diseño	61
6.2.	Hipótesis	61
6.3.	Tamaño de la muestra y población de estudio	61
6.4.	Criterios de inclusión	61
6.5.	Criterios de exclusión	61
6.6.	Técnicas de recolección de información	62
6.7.	Variables	63
6.8.	Calidad del dato, control de sesgos	64
6.8.1.	Calidad del dato	64
6.8.2.	Control de sesgos	64
6.9.	Plan de análisis	64
6.10.	Consideraciones éticas	68
7.	RESULTADOS	69
7.1.	Características generales	69
7.2.	Variables predictoras de progresión de la enfermedad (EDSS)	70
7.3.	Asociación de características clínicas y demográficas con el Género	76
7.4.	Edad de inicio	78
7.5.	Diferencias entre las regiones colombianas en la esclerosis múltiple.	81
8.	DISCUSIÓN	81
9.	BIBLIOGRAFÍA	86
10.	ANEXOS	120
10.1.	Registro de antecedentes	120
10.2.	Familiograma	121
10.3.	Formulario para pacientes con esclerosis múltiple	122
10.4.	Consentimiento informado	124
10.5.	Cuadro operacional de variables	127
10.6.	Análisis bivariados	130

1. INTRODUCCIÓN

La función normal del sistema inmune es proteger a los individuos de los patógenos y las sustancias extrañas mediante la diferenciación de lo propio y no propio (1). Sin embargo, puede existir pérdida de la tolerancia inmune, generando ataques a tejidos propios y causando una enfermedad autoinmune. Este daño tisular sucede en individuos genéticamente susceptibles y se manifiesta clínicamente en función del órgano blanco afectado (ej. Mielina en esclerosis múltiple).

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune del sistema nervioso central (SNC) que cursa con la aparición de lesiones inflamatorias focales en la sustancia blanca cerebral, provocando el funcionamiento anormal de las fibras nerviosas en las vías neuronales (motoras, sensoriales, visuales, etc) produciendo déficit neurológico y discapacidad clínica (2). Tiene un espectro clínico amplio con una variedad de signos y síntomas neurológicos atribuidos a lesiones de sustancia blanca. Su curso es impredecible. Sin embargo, existen varios factores asociados con un pobre pronóstico a largo plazo.

Esta enfermedad se asocia a gran morbilidad (inmunosupresión, discapacidad, y deterioro de calidad de vida (3-5)), mortalidad (2 de cada 100,000 personas-años (6), y un riesgo de 24 veces mayor de muerte comparado con la población general (7-9)) y altos costos del cuidado de la salud (10). La comprensión de su etiología y las vías asociadas pueden ilustrar características importantes en la historia natural de la enfermedad.

En Colombia, diferentes estudios han hecho énfasis en los factores clínicos, genéticos y epidemiológicos (11-14). De los que se destaca la prevalencia en el país de 3.05 por cada 100.000 habitantes. Sin embargo, ninguno de ellos evalúa los diferentes mecanismos que comparte con otras enfermedades autoinmunes.

La diversidad de población de Colombia constituye un recurso para describir las diferencias en el comportamiento clínico de las enfermedades crónicas como la esclerosis múltiple.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Se cumplen las 10 premisas de la tautología autoinmune en una cohorte de pacientes de esclerosis múltiple de Bogotá?

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Esclerosis Múltiple

Enfermedad crónica autoinmune, desmielinizante, que cursa con la aparición de lesiones inflamatorias focales en la sustancia blanca cerebral, provocando el funcionamiento anormal de las fibras nerviosas y con esto la aparición de diversos síntomas neurológicos.

La EM tiene una distribución geográfica particular, siendo más frecuente en países con mayor latitud tanto norte y sur como se observa en el norte de Europa, Canadá, Estados Unidos y Australia y menos frecuente en regiones tropicales (15). Su prevalencia se clasifica en baja (menor de 5/100.000 habitantes), media (5-30/100.000 habitantes), alta (mayor de 30/100.000 habitantes) (16).

Latino América es una region con diferentes climas que van desde tropical hasta subantártico y se ha demostrado una correlación positiva entre la frecuencia de EM en diferentes países latinoamericanos y sus latitudes (17). Estudios en Latino América han mostrado una prevalencia de la EM entre 1,6 y 19,6/100,000 habitantes (11, 13, 17-23) Figura 1.

La enfermedad se caracteriza por presentar brotes o crisis que se definen como el desarrollo de síntomas neurológicos por una lesión desmielinizante inflamatoria que duran al menos 24 horas y cuyo tiempo en la aparición de otro brote es mayor a 1 mes (24). La mejoría hasta la desaparición de síntomas permaneciendo libre de síntomas por lo menos 1 mes, es lo que se considera el período de remisión.

Figura 1. Distribución de la esclerosis múltiple (EM) en América Latina



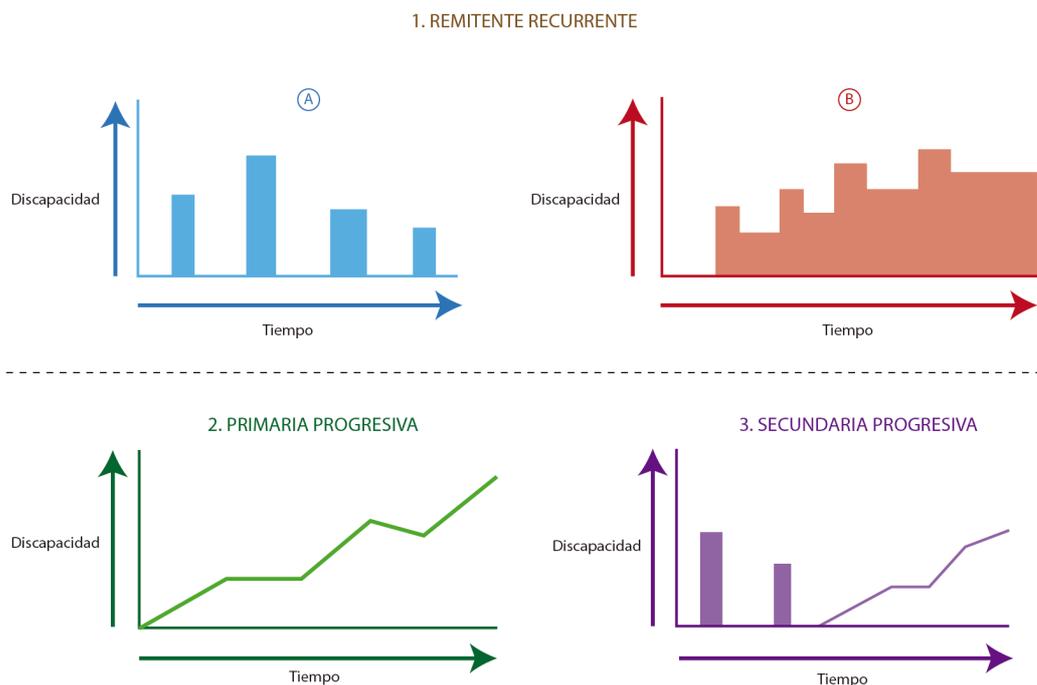
Mapa de Latino América con la prevalencia (por cada 100.000 habitantes) de la esclerosis múltiple basados en estudios de cada uno de los países que muestra como la prevalencia se incremental al separarse de la línea Ecuatorial.

La EM es una enfermedad heterogénea con una historia natural que varía entre los pacientes. El Curso clínico de la EM (2, 25, 26) como se observa en la figura 2. se clasifican en:

- Síndrome Clínico Aislado considerado como el primer episodio con evidencia de desmielinización subclínica al estudio con Resonancia Magnética (RM) y con presentación mono sintomática topográfica.
- Esclerosis múltiple benigna, que corresponde al 17% pacientes y se define como aquellos paciente con EM con puntaje EDSS de 2-3 por 10-15 años o más.
- Esclerosis múltiple recaída-remisión (EMRR) curso clínico que inicia crisis aguda claramente definida seguida por una recuperación parcial o total falta de progresión de la enfermedad entre los brotes .

- Esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP) caracterizada por deterioro progresivo de la enfermedad desde un inicio con o si meseta, con mejoría temporal mínima.
- Esclerosis Múltiple secundaria progresiva (EMSP) la cual ocurre después de una fase de recaída- remisión. Se caracteriza por una progresión de la enfermedad con o sin exacerbaciones y remisiones menores y meseta.

Figura 2. Curso clínico de la Esclerosis Múltiple



1). Brotes de disfunción neurológica completa (a) o parcialmente (b) reversibles que a medida que se repiten van dejando secuelas. 2) Curso progresivo con aumento de discapacidad desde el inicio. 3) Incremento progresivo de discapacidad, que inicialmente cursaba con recaídas y remisiones.

El diagnóstico de la EM se realiza basado en los criterios de McDonald (27) de la forma en la que se muestra en la tabla 1. Se basa principalmente en las imágenes de la resonancia nuclear magnética (RMN) que se usa para excluir otros diagnósticos y para confirmar la diseminación en tiempo y en espacio de las lesiones de la EM, así como determinar la actividad de la enfermedad, a partir del realce del medio de contraste (2).

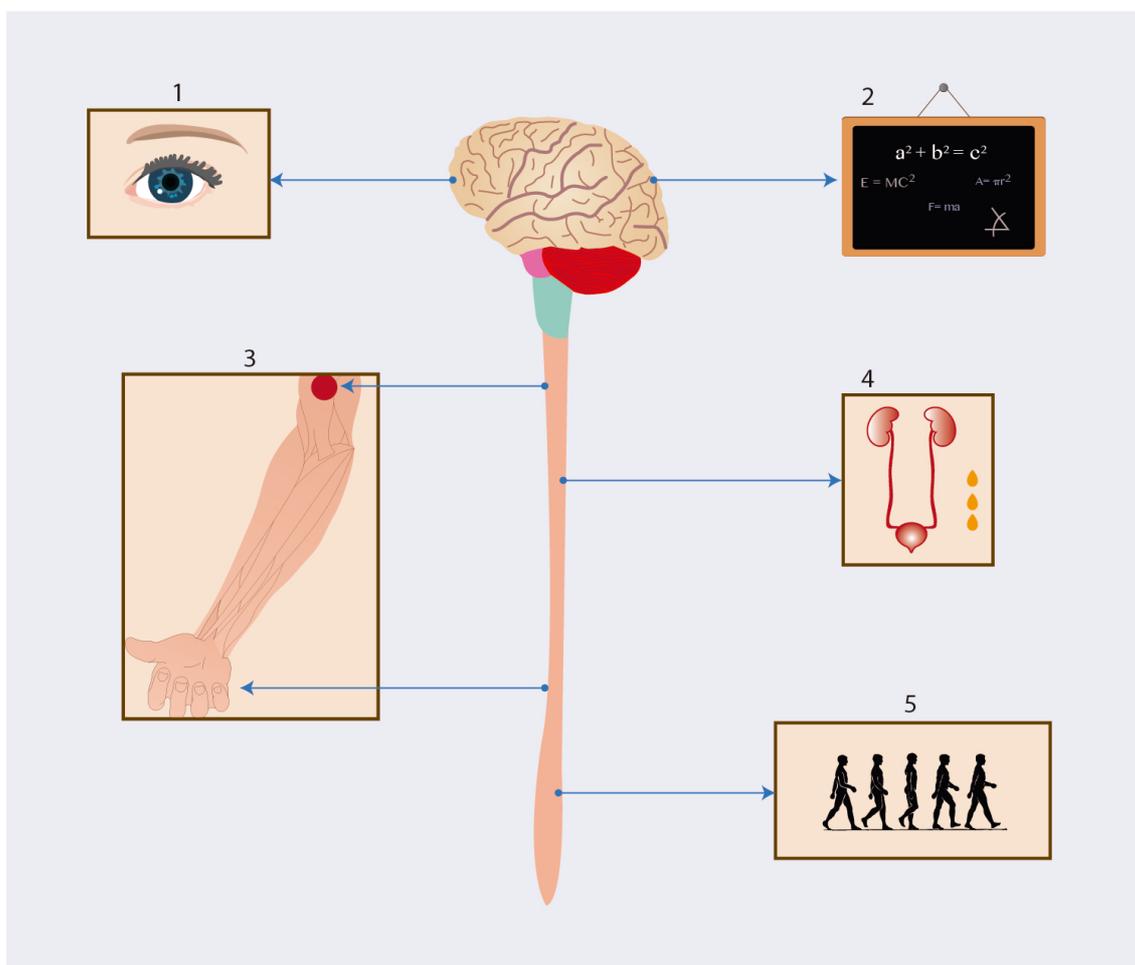
Tabla 1. Criterios de McDonald para el diagnóstico de Esclerosis Múltiple

Presentación clínica	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico
Dos o más brotes evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones	Ninguno
Dos o más brotes ; evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en el espacio demostrada por RM ó o más lesiones sugestiva de EM en la RM más LCR + Esperar otro brote que implique una topografía diferentes
1 Brote; evidencia clínica de 2 o mas lesiones	Diseminación en el tiempo demostrada por RM o segundo brote clínico
1 brote; evidencia clínica de 1 lesión (mono sintomática)	Diseminación en el espacio demostrada por RM Ó 2 lesiones o mas sugestivas de EM en la RM más LCR + Y diseminación en el tiempo demostrada por RM ó segundo brote clínico
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM	Un año de progresión de la enfermedad y dos o más de los siguientes <ul style="list-style-type: none"> - RM cerebral + (9 lesiones en T2 o 4 o mas lesiones en T2 con PEV positivos - RM medular positiva (2 o más lesiones focales en T2) - LCR +

Referencia (27)

Las lesiones desmielinizantes afectan con mayor frecuencia a los nervios ópticos, médula espinal y el tronco del encéfalo produciendo una gran diversidad de síntomas (28) (Figura 3).

Figura 3. Signos y síntomas de la Esclerosis Múltiple.



1. Alteraciones visuales (neuritis óptica, atrofia de nervios ópticos, escotomas, hemianopsias, disminución de la agudeza visual), 2. Alteraciones cognitivas (memoria, atención, razonamiento, cálculo), fatiga, dolor, depresión y síntomas paroxísticos (convulsiones, neuralgia del trigémino, fenómeno de Uthoff) 3. Alteraciones sensitivas (Hipoestesia táctil, térmica o dolorosa, disestesias, signo de L'hermitte, parestesias y disminución de sensibilidad profunda).4. Disfunción de esfínteres (vesical, intestinal) 5. Alteraciones motoras (Paresia, alteración en la marcha, hiperreflexia, reflejos patológicos, espasticidad), disfunción del tronco cerebral (nistagmus, disartria, disfagia, parálisis facial) manifestaciones cerebelosas (Ataxia, vertigo, disartria, inestabilidad para la marcha, dismetría, disdiadococinesia).

Existen diferentes evaluaciones para el análisis del déficit neurológico y su repercusión funcional dentro de las que se incluye una escala neurológica para medir el grado de progresión de la EM y es la EDSS (Expanded Disability Status Scale) de Kurtzke (29) que va desde 0-10 y que al ser una escala que incrementa de 0.5 en 0.5 posee 20 grados, siendo una puntuación de 0 un examen neurológico normal y 10 correspondiente a la muerte por la enfermedad. Esta escala se basa en 8 sistemas funcionales complementarios como el piramidal, cerebral, tronco encefálico, sensibilidad, intestino, vejiga, mental y visual.

Para su tratamiento existen diferentes enfoques dentro de los que se encuentra el tratamiento del brote agudo, los fármacos destinados a la mejoría de los

síntomas asociados a la enfermedad y los medicamentos modificadores del curso de la enfermedad. El objetivo de estos últimos es reducir el número y la severidad de los brotes y limitar la acumulación de secuelas, con el menor número de efectos adversos posibles (30).

En la actualidad se dispone de seis fármacos modificadores del curso de la enfermedad con indicación para EM son tres interferones beta, acetato de glatiramer, natalizumab y mitoxantrona, también está aprobado el uso de azatioprina y de inmunoglobulinas humanas (31).

El deterioro neurológico y el efecto discapacitante de la EM desencadenan un detrimento en la calidad de vida de los pacientes y de sus familiares con altos costos para el sistema de salud.

Se dice que aproximadamente el 50% pacientes a 15 años requerirán apoyo para caminar, tratamiento psicológicos y rehabilitación, tendrán una pérdida de productividad que puede alcanzar \$ 6.8 Billones en Estados Unidos con un costo total por paciente cercano a \$ 2.2 millones (26).

En Colombia a pesar de la baja prevalencia de la EM, existe un gran impacto económico. Para el periodo 2002-2005, la EM fue el diagnóstico que representó el mayor valor recobrado al FOSYGA (Fondo de Solidaridad y Garantías. Fondo para el manejo de recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud) con un monto de cerca de \$ 28 mil millones de pesos de 1998(32, 33).

Los costos directos (la suma de costos atención en salud sin tratamiento y costos del tratamiento) oscilan entre un 60,9 -96%, y siendo prácticamente la totalidad de estos costos los relacionados con los medicamentos. La EM es una enfermedad clasificada de alto costo en Colombia, dado que alcanza un costo cuyos valores son al menos 75 veces superiores al valor de la prima de salud (UPC) per cápita: para 2008 el valor de cada UPC pagada fue de \$430.488 COP (\$218,9 USD) (34).

3.2 Tautología Autoinmune

Las enfermedades autoinmunes (EAls) se caracterizan por el daño tisular, consecuencia de la pérdida de tolerancia inmune, lo que conlleva a una respuesta en contra de un órgano específico, o de múltiple órganos (35). Su incidencia es de 90/100.000 habitantes, su prevalencia 3225/100.000 habitantes y afectan en el 80% de los casos a las mujeres en edad reproductiva y mayor productividad laboral (36).

Dado que son enfermedades crónicas e incurables, su impacto social, morbilidad y mortalidad es alta y son por lo tanto una prioridad en terminos de salud pública (35). A pesar de que su causa se desconoce, se consideran enfermedades multifactoriales.

Aunque se desconoce el tamaño del efecto de cada uno de los factores involucrados en la causalidad de las EAls, se considera que factores genéticos, epigenéticos y medioambientales influyen en su desarrollo (35) . Así mismo, las EAls comparten signos clínicos y síntomas (subfenotipos), tienen mecanismo fisiopatológicos similares y muchos factores genéticos son compartidos, lo que hace considerar su origen común y a este fenómeno denominarlo la tautología autoinmune (37). En la práctica médica científica, la esclerosis múltiple la "artritis reumatoide" del sistema nervioso central. La tautologia autoinmune es una fórmula lógica que resulta verdadera para cualquier interpretación, donde una EAI es similiar a una segunda y a una tercera , y así sucesivamente (35).

Afirmar que las EAI comparten un origen común es considerado entonces una tautología, y se basa en las 10 características compartidas por diferentes enfermedades autoinmunes que sustentan la tautología autoinmune:

1. Mayor prevalencia en mujeres
2. Fisiopatología similar
3. Subfenotipos compartidos
4. La edad de inicio influencia en la severidad
5. Factores ambientales similares
6. Efecto común de la ancestría
7. Factores genéticos comunes
8. Poliautoinmunidad
9. Autoinmunidad familiar
10. Tratamiento familiar

3.3. Efecto del género en la esclerosis múltiple

Las EAls afectan casi el 10% de la población, la mayoría de ellas a mujeres (Tabla 2), quienes constituyen el 78% de todos los pacientes (38). El papel de las hormonas sexuales en la susceptibilidad a estas EAls se evidencia en los cambios en la severidad de la enfermedad que ocurren durante la menstruación, el embarazo, la lactancia y la menopausia o después de la administración de hormonas sexuales exógenas. Las explicaciones también se han centrado en diferencias inmunogenéticas y estilos de vida (39).

Tabla 2. Razón entre géneros de enfermedades autoinmunes

Enfermedad Autoinmune	Razón mujer: hombre
Esclerosis múltiple (EM)	2:1 a 3:1
Artritis reumatoide (AR)	2:1 a 3:1
Lupus eritematoso sistémico (LES)	9:1
Síndrome Sjögren (pSS)	9:1
Esclerosis Sistémica (cSS)	3:1
Enfermedad tiroidea autoinmune (AITD)	8:1

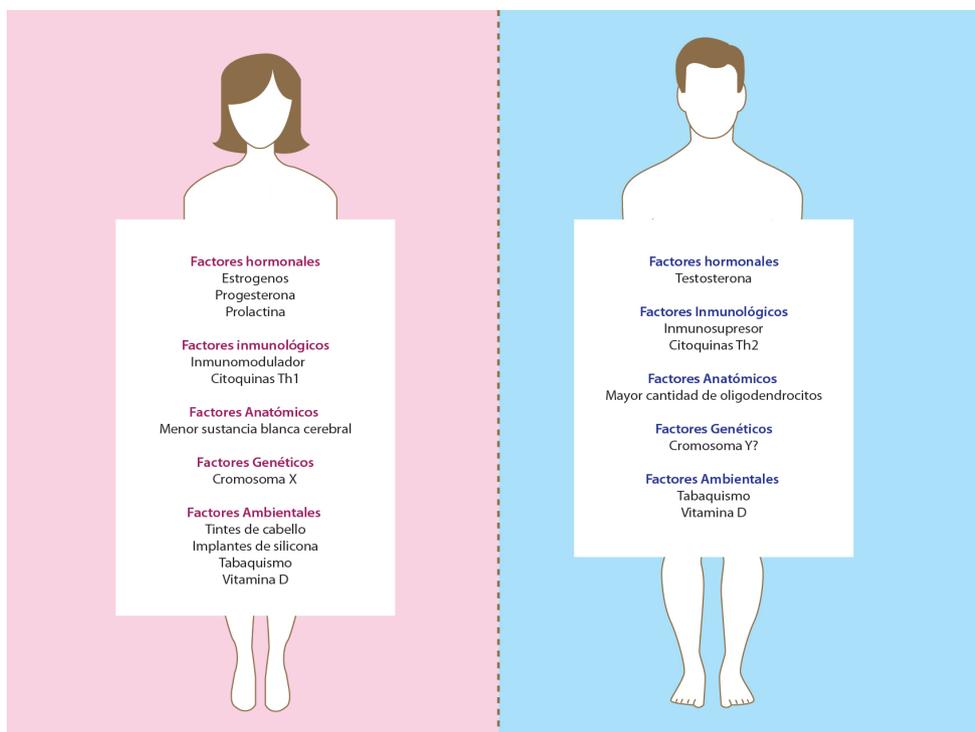
Modificada de Gleicher and Barad (40)

3.3.1. Datos demográficos

La EM tiene una prevalencia que oscila entre 1 y 150/100.000 habitantes en función del país o de la población (41). Se ha observado un predominio del sexo femenino. La razón entre mujeres y hombres en el curso de remitente-recurrente (RR) es de 3:1, mientras que en la forma clínica tipo primaria progresiva EM (PPEM), los hombres se ven afectados con igual frecuencia que las mujeres (42). Además, la edad de inicio de la EM sugiere una relación con factores hormonales. El riesgo de EM comienza en la pubertad y su punto más alto es después de ésta, a los 20 años, con una edad media de inicio de EM RR de 25-35 años. Por el contrario, PPEM muestra una edad de inicio alrededor de 40 años (43).

Teniendo en cuenta que la aparición de la EM en las mujeres tiende a ser relativamente temprana (edades 20 a 30), y la aparición en los hombres tiende a ser relativamente tarde en la vida (de 30 a 40), se considera su pico de inicio un momento en el que coincide con el inicio de la disminución de la biodisponibilidad de la testosterona en hombres sanos (44), siendo los factores hormonales uno de los varios mecanismos relacionados con la mayor prevalencia de EM en las mujeres (figura 4).

Figura 4. Mecanismos por los cuales el género influye en el desarrollo de enfermedades autoinmunes



Los principales mecanismos que explican la mayor prevalencia de la esclerosis múltiple en las mujeres incluyen factores hormonales, dado que los estrógenos y prolactina son estimulantes del sistema inmune y los andrógenos son inmunosupresores. Dentro de los factores inmunológicos se destaca la mayor inmuno-reactividad de las mujeres, con mayor número de inmunoglobulinas, así como altas concentraciones de citoquinas pro-inflamatorias (TH1), a diferencia de los hombres con un perfil TH2 (anti-inflamatorio e inmunosupresor). Los factores genéticos incluyen la inactivación sesgada del cromosoma X, la dosis de cromosoma X, la presencia de antígenos maternos no heredados, el microquimerismo y una aparente protección del cromosoma Y a través de hormonas masculinas. Diferencias en los estilos de vida entre hombres y mujeres pueden constiuir factores ambientales que generen diferencias en la prevalencia de la esclerosis múltiple como el uso de tintes de cabello, implantes de silicona, el aumento de tabaquismo en población femenina y diferencias en los niveles de vitamina D.

3.3.2. Modelos Experimentales

Las diferencias de género en la susceptibilidad a la EM también se han demostrado en modelos animales. La encefalomiелitis alérgica experimental (EAE) se produce mediante la inmunización con componentes de la mielina o por transferencia adoptiva de células T CD4 + patógenas (45).

Las hembras son más susceptibles a la enfermedad y revelan un cuadro más grave de encefalitis mostrando un perfil de citoquinas Th1. Por otro lado, los machos muestran un perfil de citoquinas Th2 y una disminución de la producción citoquinas Th1 (IL-12 e IFN- γ) (43, 44).

Los factores hormonales en la mujer podrían desempeñar un papel importante en su patogénesis. O bien las hormonas sexuales masculinas son de protección o las femeninas representan un factor de riesgo. Para comprender si las hormonas sexuales masculinas podrían considerarse de protección, se han realizado estudios de ratones machos castrados con EAE. Estos animales mostraron una enfermedad más grave en comparación con los controles (46).

Además, se han realizado estudio de ratones hembra tratados con dihidrotestosterona (DHT). La severidad de la enfermedad se redujo significativamente cuando se aplicaban altas dosis de DHT. Sin embargo, las dosis necesarias para suprimir la EAE en ratones hembras eran suprafisiológicas (44).

En estudios en vivo e in vitro se ha demostrado que la DHT puede aumentar directamente la producción de IL-10 anti-inflamatoria por los linfocitos T. Este efecto también se ha observado en modelos animales de tiroiditis, artritis reumatoide (AR), síndrome de Sjögren (SS), en los que el tratamiento con testosterona en las hembras mejora de la actividad de la enfermedad (46).

Por otro lado, para determinar si las hormonas sexuales femeninas aumentan el riesgo de EM, se han realizado estudios de ratones hembras con EAE castrados. Algunos informes han encontrado que la ovariectomía empeora la severidad de la EAE, mientras que otros no encontraron efecto significativo sobre la enfermedad (47). Cuando los ratones con EAE activa fueron tratados con dosis de estradiol y estriol, el estriol tenían una capacidad mucho mayor para retrasar la aparición de la enfermedad que el estradiol (efecto también se observa en la artritis inducida por colágeno) (46). De hecho, sólo cuando el estradiol se usa en las dosis para inducir el embarazo se demuestra su efecto protector sobre EAE (46).

El estado hormonal de los varones se caracteriza por tener altos niveles de testosterona, niveles bajos de prolactina y niveles alternantes de la hormona del crecimiento, lo que favorece la producción de citoquinas Th2 en modelos experimentales. En contraste, las mujeres, que se caracterizan por tener niveles altos de estrógenos, de prolactina, niveles basales de hormona de crecimiento y bajas concentraciones de testosterona, son más propensas a producir citoquinas Th1 (48, 49).

3.3.3. Diferencias de género en el sistema nervioso central (SNC) y en el sistema inmune (SI)

El sistema nervioso tiene algunas diferencias anatómicas de género que pueden influir en el comportamiento clínico de la EM. Las mujeres tienen menos sustancia blanca cerebral y una menor densidad de oligodendrocitos en el cuerpo calloso, fornix y la médula espinal (47, 50). La razón entre sustancia gris y blanca es de aproximadamente 1.16- 1.26 para hombres y 1.36-1.45 para las mujeres según diferentes reportes (51-53).

Las mujeres tienen con mayor frecuencia actividad de la enfermedad evidenciada en la RNM presentando mayor número de lesiones realizadas con gadolinio (54, 55). Sin embargo, los hombres son más propensos a desarrollar lesiones tipo "agujero negro", lo que resulta en un daño cerebral irreversible y probablemente en peor curso clínico (56).

Por otro lado se ha observado que los estrógenos provocan una involución del timo, una reducción del número de linfocitos T inmaduros y una rápida maduración de los linfocitos B. No se han encontrado diferencias en el número de células NK entre hombres y mujeres (57).

Diferencias entre los sistemas inmunes de hombres y mujeres también se han observado. Se han demostrado diferencias en la citología, anatomía y en la capacidad de respuesta inmune. Las mujeres tienen una mayor inmunoreactividad en comparación con los hombres, con mayores niveles de inmunoglobulinas y producción de anticuerpos que mejoran la estimulación antigénica (42). El porcentaje de linfocitos T es menor en los hombres.

Las mujeres tienen un SI humoral y celular más fuerte que los hombres, que se evidencia por la cantidad de células T CD4+ más alta y mayor recuento de células T que conducen a una razón CD4:CD8 mayor, una elevada producción de citoquinas Th1, un mayor nivel de anticuerpos circulantes, una respuesta más intensa a vacunación y una tasa de rechazo del aloinjerto mayor (58, 59).

El efecto de las hormonas sexuales en la producción de citoquinas parece estar mediado por el factor nuclear kB (NF-kB). Los andrógenos estimulan el desarrollo de la respuesta Th1 y activan las células T CD8, mientras que los estrógenos estimulan la respuesta Th2, con la producción de IL-1, IL-4, IL-6 e IL-10 en macrófagos y TNF α , IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10 en las células Th2. También activan la producción de anticuerpos y de suprimen la proliferación y la activación de células T (43, 60).

La progesterona actúa más como un inmunosupresor. Puede disminuir los niveles de citoquinas Th1 como la interleuquina-1 (IL-1) y el interferón gamma y se ha demostrado que estimula la producción de las citoquinas Th2 como la IL-4.

La testosterona de manera similar parece tener acciones inmunosupresoras (61). Los efectos androgénicos incluyen acciones neurotróficas, regulación de los procesos de apoptosis neuronal, regulación de la transcripción de proteína mielina básica y estimulación de anti-inflamatorios (39).

Los efectos de la progesterona parecen regular la biosíntesis de la mielina y aumentar la proliferación y diferenciación de los oligodendrocitos. También juegan un papel importante en la remielinización tras una lesión cerebral traumática o vascular y el envejecimiento, proporcionando efectos neuroprotectores en el SNC (56, 62).

No existen pruebas que demuestren los efectos de hormonas sexuales en el SNC y en el SI. Parece que el estrógeno tiene un efecto antioxidante, las

interacciones en la neurotransmisión, efecto neuroprotector a través de factores neurotróficos, y han demostrado que produce efectos beneficiosos en las enfermedades crónicas degenerativas (39). Los receptores de estrógeno se localizan en diferentes sitios en el SNC. El receptor α del estrógeno se expresa predominantemente en el hipotálamo, la hipófisis y el receptor β en la amígdala, cerebelo y la sustancia negra (61).

Las diferencias de género en el SI también podrían estar influenciadas por la vitamina D. Estudios han demostrado que los efectos inmunomoduladores de la vitamina D3 son significativamente más fuerte en mujeres que en hombres con EM (63). La inhibición de la reacción espontánea proliferación de células T y la reducción de IFN- γ en e IL-17-el número de células secretoras fueron considerablemente mayores en las mujeres (64). Además, el aumento de la IL-10- y el número de células T reguladoras CD4+ CD25+ FoxP3+ también fueron mayores en las mujeres (63, 64).

3.3.4. Embarazo

El embarazo tiene también un efecto sobre la EM. La EM (Así como la AR), a menudo entran en periodos de remisión de la enfermedad, con la disminución del número de lesiones T2 en RNM durante el embarazo (54), que ocurre cuando los niveles de progesterona y los estrógenos aumentan (42, 44). También se ha descrito la aparición de nuevas crisis después del parto que pueden ser inducidas por la lactancia materna y los cambios hormonales e inmunológicos (42, 44). El efecto contrario se aprecia en el LES, en donde el embarazo se asocia con un período de exacerbación y la lactancia de remisión. Ambos hechos pueden explicarse por el sesgo de las respuestas Th1/Th2 a los cambios hormonales (23). Durante el embarazo, hay un cambio hacia la respuesta Th2, lo que puede atribuirse al aumento de los niveles circulantes de estradiol y progesterona (57).

3.3.5. Ciclo menstrual

Cambios en las manifestaciones clínicas coinciden con las diferentes fases del ciclo menstrual, hechos reportados en EAIs como la EM, LES y AR (40). El ciclo menstrual puede tener un impacto significativo en los síntomas de EM. Los síntomas y signos suelen empeorar durante el período premenstrual manifestándose con mialgias, fatiga, depresión, espasticidad, debilidad, incoordinación, trastornos visuales y somatosensoriales (65).

Los estudios han investigado la relación entre los síntomas de la EM a través del ciclo menstrual, ya sea por medios clínicos o mediante el uso de datos de RMN en relación a los cambios hormonales. El empeoramiento de los síntomas premenstruales se ha demostrado cuando los niveles de estradiol son bajos y los de progesterona altos (fase lútea). La actividad inmunológica varía en las diferentes fases del ciclo menstrual. Esto incluye el aumento de IL-1 y la

producción del complemento en la segunda mitad del ciclo (61). Estos cambios hormonales e inmunológicos también se correlacionan con peores hallazgos en la RMN (55). Sin embargo, no todos los estudios están de acuerdo (42).

Sólo ha habido un informe de una asociación entre la menopausia y síntomas de la EM (66). En este estudio, el 54% de mujeres posmenopáusicas observó un empeoramiento de los síntomas de EM durante la menopausia, con una mejoría del 75% de los que recibieron reemplazo hormonal.

3.3.6. Hormonas exógenas

En la EM, hay una asociación entre la incidencia de la enfermedad y el uso de hormonas exógenas. El uso de anticonceptivos orales ha demostrado un menor riesgo de desarrollar EM en comparación con los controles (61). Sin embargo, proporcionan una dosis insuficiente para mejorar la inmunopatogénesis de la EM (60).

A pesar de que la terapia de testosterona adicional pueda ser considerada como una posible terapia para los hombres con EM y estriol podría para las mujeres con EM recurrente-remitente (47), otros estudios se deben hacer para comprar su eficacia y seguridad.

3.3.7. Genética

El predominio femenino de la EM puede ser también explicado por factores genéticos, como el cromosoma X. El cromosoma X contiene una serie de genes relacionados con el sexo y el SI, con los que determina la tolerancia inmune y los niveles de hormonas sexuales (42). El cromosoma Y contiene pocos genes, y sólo codifica alrededor de 27 proteínas, algunas de las cuales se limitan a los testículos (56).

La inactivación del cromosoma X es un sistema epigenético donde uno de los cromosomas X en las mujeres se apaga. En algunos casos puede estar sesgado (42). No todos los genes en el cromosoma X inactivo podrían ser silenciados, el 15% de los genes se escapan de la inactivación (56). Un patrón de inactivación X sesgada no necesariamente tiene una influencia clínica, pero si uno de los cromosomas X lleva los genes mutados, la proporción de células con la mutación X activo puede tener un efecto importante en el desarrollo de EAI en la mujer (49, 67).

También hay estudios que muestran que las personas con monosomía del cromosoma X y síndrome de Klinefelter pueden tener un riesgo menor de desarrollar EAIs, mientras que los pacientes con síndrome de Turner tienen un mayor riesgo (67). Además, mediante la manipulación genética en animales, se encontró que la presencia de dos cromosomas X se asocia a una mayor susceptibilidad a la EAE, independientemente de la actividad hormonal (56).

Por otro lado, durante el embarazo el tráfico celular bidireccional entre la madre y el niño puede llevar a una presencia de células alogénicas (o ADN), efecto conocido como microquimerismo. Estas células son blanco de agresiones al considerarse como células extrañas y podrían estar implicadas en la patogénesis de enfermedades autoinmunes. Las mujeres pueden verse más afectadas por el EAls, debido a la doble carga de tráfico celular, primero desde el útero de sus madres y en segundo lugar en el momento de su propio embarazo (42). Sin embargo, las implicaciones biológicas de microquimerismo no están claras, se ha observado microquimerismo fetal en los individuos sanos y resultados negativos en persona con EAls (49).

También existe evidencia de predisposición genética de la enfermedad y el HLA-DR se ha considerado como un factor de riesgo en el desarrollo de EM en la población caucásica. HLA-DR2 y HLA-DR15-son más frecuentes entre las mujeres que los varones que sufren de EM, y la frecuencia disminuye con la edad del diagnóstico (19). Además, el sexo masculino se asocia con un haplotipo protector en el grupo de cromosomas quimioquinas 16, que incluye a los genes para las quimioquinas CCL22, CX3CL1 y CCL17 (56).

3.3.8. Factores Ambientales

También hay diferencias de género en los factores ambientales y estilo de vida tales como la ocupación, el uso de tintes para el pelo, los implantes de silicona (42). Las mujeres con EM tienen más probabilidades de estar sin trabajo y no tienen el mismo acceso a la salud (61). El tabaquismo, la obesidad, la terapia de reemplazo hormonal, la exposición de vitamina D y el parto son los posibles factores de estilo de vida que puede estar relacionados con el reciente cambio de la epidemiología de la EM, con un incremento en la prevalencia en las mujeres (68).

3.4. Fisiopatología

3.4.1. Fisiopatología de la Esclerosis Múltiple

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune desmielinizante que cursa con la aparición de lesiones focales cerebrales que provocan un funcionamiento anormal de las fibras nerviosas y su señalización y con esto la aparición de múltiples síntomas neurológicos. Se produce desmielinización focal, pérdida de oligodendrocitos y formación astrocítica de cicatrices y daño axonal irreversible en los estados avanzados de la enfermedad (2).

Los oligodendrocitos en el SNC y las células de Schwann en la periferia sintetizan la mielina por segmentos entre cada segmento hay un espacio que corresponde al nodo de Ranvier que permite la transmisión saltatoria, más rápida que si el impulso tuviera que desplazarse a lo largo de toda la longitud de la fibra nerviosa (69). El propósito de la vaina de mielina es permitir la transmisión rápida y eficiente de impulsos a lo largo de las neuronas. El enlentecimiento o el bloqueo completo de los impulsos nerviosos por una lesión, provocan una variedad de síntomas que son expresiones de una disfunción del sistema nervioso (69).

Por lo anterior la placa desmielinizada es el sello patológico la EM, caracterizado por un infiltrado de células inflamatorias perivasculares, difusas en el parénquima, generalmente compuestos de linfocitos y macrófagos (2). Esto por esto que se han identificado productos de degradación de mielina en macrófagos de lesiones activas.

Las lesiones tienen predilección por la sustancia blanca, peri ventricular, nervio óptico, tallo, cerebelo, sustancia blanca de médula espinal. Las placas pueden tener una morfología circular u oval, a menudo con formas alargadas que son conocidas como los dedos de Dawson (2).

Los síntomas son producidos por la desmielinización y la recuperación se basa en la resolución del edema inflamatorio y re mielinización parcial, que conforma las placas de sombra con internodos más cortos y mielina más fina. Las lesiones crónicas corresponden a desmielinización progresiva que se acompaña de degeneración axonal y gliosis.

La EM es un desorden inmunomediado que ocurre en personas genéticamente predispuestas con factores ambientales determinantes, que estimulan a las células T autorreactivas produciendo inflamación y desmielinización (70, 71).

El modelo que soporta el concepto de la EM como una enfermedad autoinmune es derivado de la EAE. Las lesiones inflamatorias de esta enfermedad inician con la trans migración de células T activadas específicas de antígenos del SNC a través de la barrera hemato-encefálica (BHE) (72). Este paso es seguido de

la reactivación de estas células autorreactivas en el parénquima del SNC que resulta en el incremento de las citoquinas pro inflamatorias.

Las células T orquestan la respuesta inflamatoria que activa, microglia, macrófagos y células B y alteran la integridad de la BHE a través de enzimas como metaloproteinasas. Posteriormente el MHC II se activa en astrocitos y microglías al igual que la expresión de moléculas de adhesión en la BHE facilitando el influjo de células T, B y macrófagos (71). Las lesiones en la mielina se producen por diferentes mecanismos que incluyen las células citotóxicas, la activación del complemento, auto anticuerpos y citoquinas que inducen toxicidad (2).

En el sistema nervioso central, los factores locales (incluyendo infección viral y el estrés metabólico) pueden promover la expresión de moléculas de adhesión endoteliales, intercelular molécula 1 (ICAM-1), vascular-1 (VCAM-1), y E-selectina, lo que hace más fácil la entrada de las células T en el sistema nervioso central (2). Las proteasas, incluyendo metaloproteinasas de la matriz, puede aumentar aún más la migración de células autorreactivos inmunológico al degradar macromoléculas de matriz extracelular (71).

La liberación de citoquinas pro-inflamatorias por las células T activadas, tales como interferón y factor de necrosis tumoral β , favorecen la expresión de moléculas de superficie de los linfocitos vecinos y células presentadoras de antígeno. La unión de los antígenos como la proteína básica de mielina y MHC II de células presentadoras de antígeno, pueden desencadenar una respuesta inmune e inflamatoria mayor (73, 74).

Múltiples mecanismos de lesión de la mielina inmune-mediados mielina se han postulado: La lesión mediada por citoquinas de los oligodendrocitos y mielina; la digestión de los antígenos de superficie de la mielina por los macrófagos, incluyendo estudios de unión de anticuerpos contra la mielina y los oligodendrocitos (es decir, lesiones citotoxicidad dependiente de anticuerpos); lesión mediada por el complemento y directa de los oligodendrocitos de células T CD4 y CD8 (73).

Los segmentos del axón no protegidas podrán ser susceptible a daño adicional de los mediadores solubles de la lesión (incluyendo citoquinas, quimioquinas, complemento y proteasas), resultando en lesión axonal irreversible (2).

En resumen, los mecanismos patológicos son diversos dentro de los que principalmentese incluyen: Lesiones mediadas por inmunidad celular, lesiones mediadas por complemento y anticuerpos y distrofia oligodendroglial primaria. Todo lo anterior que finalmente produce: desmielinización progresiva, lesión axonal irreversible, cicatrices glióticas y pérdida de la reserva de precursores de oligodendrocitos.

3.4.2. Fisiopatología de la enfermedades autoinmunes

La etiología de las EAIs permanece sin ser comprendida totalmente, sin embargo, la co-ocurrencia de varias EAIs en un individuo y sus familiares, las características clínicas similares y su respuesta a terapia inmunosupresiva puede constituir características que indiquen mecanismos fisiopatológicos compartidos entre las EAIs.

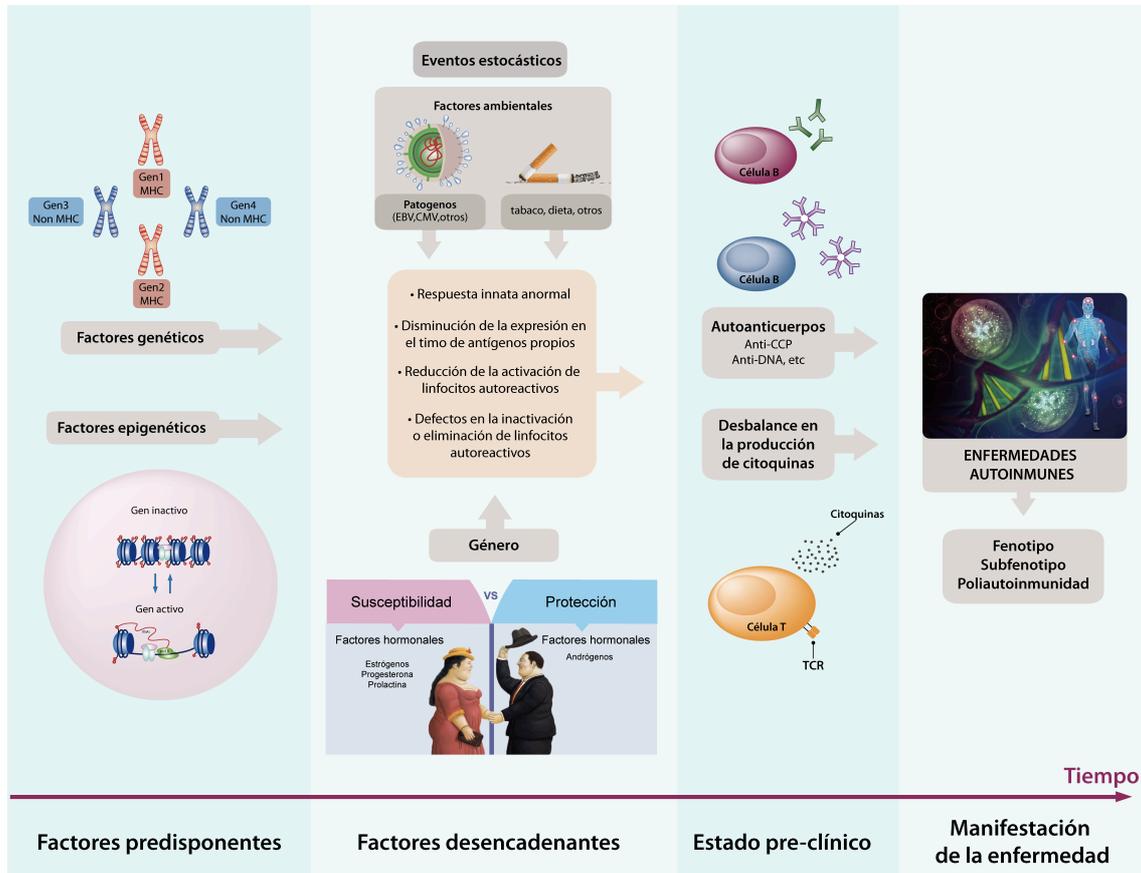
Las EAIs son enfermedades complejas que comparten mecanismos fisiopatológicos. A través de variaciones genéticas y de la interacción con factores ambientales y factores intrínsecos, generan una expresión genotípica y fenotípica particular para cada enfermedad (75).

Enfermedades como la AR, LES y EM tienen un proceso inflamatorio crónico basado en el aumento de la migración de células inmunes de la respuesta innata y adaptativa incluyendo macrófagos y neutrófilos, así como linfocitos B y T al órgano blanco, el cual es seguido de producción de citoquinas y quimioquinas, lo que perpetua el proceso inflamatorio (76-78). La inflamación en el LES, AR y EM es seguida de la destrucción tisular llevando a la pérdida irreversible de la función del órgano involucrado.

La vía general que comparten las EAIs en su desarrollo se ilustra en la figura 5. (35, 79).

Está bien establecido que en la presencia del interferon (IFN)- γ , células presentadoras de antígenos (CPAs) producen interlequina (IL)-12 llevando a la diferenciación de las células T CD4+ en células T helper (Th) 1 secretadoras de IFN- γ (80). En contraste, en la presencia de IL-4, las células T CD4+ se desarrollan en células Th 2 secretoras de IL-4-, IL-5- e IL-13 Una respuesta Th 1 alterada es un hallazgo frecuente en la autoinmunidad. Sin embargo, existe evidencia de un tercer efecto en la vía de los Th CD4+, los Th17 producen IL-17A y IL-17F (81).

Figura 5. Modelo de 4 estadios de la fisiopatología de las enfermedades autoinmunes e ilustración de sus mecanismos comunes (tautología autoinmune)



Las enfermedades autoinmunes se consideran de etiología multifactorial. Factores genéticos, epigenéticos y medioambientales influyen en su desarrollo, con mecanismos fisiopatológicos similares caracterizados por la pérdida de tolerancia inmune y la afectación de un órgano blanco y sus múltiples fenotipos clínicos. La tautología autoinmune indica que una enfermedad autoinmune es similar a otra indicando su posible origen común.

Para alcanzar una mayor comprensión sobre las moléculas involucrada en las EAIs, se han aplicado técnicas de proteómica y genómica funcionales (tabla 3).

Tabla 3. Expresión de genes y producción de citoquinas en la fisiopatología de las enfermedades autoinmunes

Característica	Esclerosis Múltiple	Artritis Reumatoide	Lupus eritematoso Sistémico
Th17	IL-17, IL-22, IL-1, IL-6, IL-9 CXCL1, CXCL2 (82)	IL-17, (TNF)-α, IL-1, IL-6, (RANKL)(83, 84)	IL-17 IL-6, GM-CSF, prostaglandina E2, ICAM-1(78)
Th1	↑ linfotóxica, interferon-γ IFNα factor de necrosis tumoral β IL-2, IL-12 (73)	IL-23, IL-27, TNF-α, IL-1, IL-2, IL-6, IFNα (81)	IL-2, TNF-α, IL-12 IFNα↑↑↑ (78, 85)
Th2	IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 (86)	IL-4, IL-5, IL-10 (83)	IL-18, IL-17, IL-12, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 (78)
Genes	IL-1R ↑, IL-8R2 ↑, IL-11α ↑, L-17 ↑, TNFR (87) ICAM1↑, CDC42↑, IL1R2↑, CXCL2↑, ↑, CDC25B ↓, BCL2 ↓, ↓, EGF ↓, E2F5 ↓ (88) IRF7 ↑, MX2 ↑, IL15 ↑, IL1RN↑, IL1RA ↑, CCR1 ↑, ECGF1 ↑, RPL5 ↓ (89)	CD9↑), CD20↑, CD69 ↑, MMP1 ↑, MMP3 ↑, CXCR4 ↑, STAT-1 ↑, IL-15 ↑, c-fos ↑, IL-6Rα ↑, IL-6Rβ ↑ (90) IL-2 ↑, IL-4 ↑, IL-13 ↑, IL-17 ↑, EGF ↑, bFGF ↑, IL-1 ↑, IL-15 ↑ (91) CD14 ↑, CD163 ↑, CD13 ↑, IL-1Ra ↑, CD72 ↓, CD79b ↓ (92)	TNFSF10 ↑, IL-1 α ↑, IL-1 α ↑, IL1R2 ↑, IL-8 ↑, CXCR1 ↑, CXCR2 ↑, FcγR1 ↑, IL-16 ↓, CCR7↓ (93) IFIT4 ↑, MCP-1 ↑, TCR δ ↓, DAP3 ↓ (94) IFN-ω ↑, TCRα ↓, TCRδ ↓
Auto Anticuerpos	Proteína básica miélnica. Proteína proteolípídica Glicorpteína mielina oligodendrocítica	Factor reumatoide Anticuerpos Anti-citrulina	Antinucleares Anticardiolipinas Anti-DNA ENAs

El conocimiento de todos estos mecanismos permite establecer blancos terapéuticos que encaminen un manejo adecuado para una mejor calidad de vida para los pacientes.

3.5. Síntomas comunes

Las EAls se pueden clasificar en sistémicas o en órgano específicas. La EM es una enfermedad autoinmune órgano específica cuyo órgano blanco es el cerebro y la sustancia blanca de éste.

La autoinmunidad y la inflamación son dos respuestas autoinmunes que comprometen un órgano blanco y pueden afectar la función y morfología de las células del sistema nervioso central (CNS) (95).

Existen diferentes factores del sistema inmune que tienen un papel fundamental en la homeostasis del SNC en las enfermedades autoinmunes. Se ha demostrado que características fisiopatológicas de la cefalea y la depresión incluyen mecanismos inmunes que no solo contribuyen al desarrollo o exacerbación de EAls, sino también puede contribuir a la fisiopatología propia de la enfermedad (96).

Cambios estructurales y factores neuropatogénicos pueden explicar los mecanismos autoinmunes e inflamatorios involucrados en el daño del SNC (97-118) que pueden ocurrir en las EAls (tabla 4) y que producen síntomas como depresión y cefalea en pacientes con estas condiciones.

Tabla 4. Mecanismos involucrados en el daño cerebral en las enfermedades autoinmunes.

	Esclerosis Múltiple	Lupus Eritematoso Sistémico	Artritis Reumatoide
Atrofia cerebral	Inflamación crónica, desmielinización, daño axonal, atrofia cortical (tálamo, ganglios basales y cerebelo).	Daño neuronal y glial. Atrofia cortical.	Atrofia cortical.
Eventos Cerebrovasculares	Disminución de la perfusión cerebral afectando la sustancia gris y blanca cerebral	Infartos isquémicos y hemorrágicos	Infartos isquémicos y hemorrágicos
Neurodegeneración	Desmielinización progresiva. Daño axonal. Reducción de N-acetilaspártato	Reducción de N-acetilaspártato	No dato
Factores Patogénicos	Infiltración de células inmunes, producción de citoquinas, incremento de moléculas de adhesión celular, activación de complemento, apoptosis, activación de macrófagos y microglia, producción de mediadores citotóxicos (citoquinas, especies reactivas de oxígeno) Sobreproducción de metaloproteinasas		

	Esclerosis Múltiple	Lupus Eritematoso Sistémico	Artritis Reumatoide
Células T	T ayudadores CD4+ reactivos contra antígenos de la mielina (IL-12, IFN, TNF) Células T efectoras (IL-17, IL-22) Disminución CD4+CD25+FOXP3+	Incremento en la producción de IL-6, IL-10, IL-8, TNF e IFN.	IL-6, IL-17, IL-1, TNF
Células B	Producción intratecal de anticuerpos	Anticuerpos citotóxicos cerebrales. Anticuerpos anti-ribosomales P	No dato

3.5.1. Cefalea

Existe controversia acerca de la definición de la cefalea en pacientes con EAIs, ya que su clasificación como primaria o secundaria puede ser complicada. La cefalea es el resultado de lesiones inflamatorias del complejo trigeminocervical, el tallo cerebral rostral y la sustancia gris peri-acueductal (119).

3.5.1.1. Cefalea en Esclerosis múltiple

A pesar de que alteraciones sensitivas se han descrito como síntomas en la EM, la relación de la cefalea con la EM aún no es clara, ya que no es considerada como un síntoma de ésta enfermedad. Sin embargo, estudios han demostrado que la cefalea es más común en pacientes con EM que en la población general y que puede ocurrir como un síntoma debutante o puede presentarse durante el curso de la enfermedad (120). La cefalea tensional y la migraña sin aura son los tipos de cefaleas más frecuentemente reportados en estos pacientes (120).

La prevalencia de la cefalea en pacientes con EM se encuentra entre 16-57% (121-127). En general, no se encuentra relacionada con la edad, curso clínico, la duración de la enfermedad, o con puntajes en escalas de severidad, (122, 126, 128). Por otro lado, el género sí parece jugar un papel importante en el incremento en el riesgo de cefalea, específicamente la de tipo tensional (121).

Existe evidencia de desmielinización de estructuras del tallo cerebral asociadas con la presencia de cefalea en pacientes con EM (129), así como reportes de manifestaciones secundarias al tratamiento modificador de la enfermedad, como se ha observado con el interferón que puede inducir o empeorar la cefalea (130-132).

3.5.1.2. Cefalea en Artritis Reumatoide

La cefalea no es un síntoma descrito con frecuencia en pacientes con AR. Su prevalencia se calcula entre 12-17% (133, 134), siendo la migraña el tipo de cefalea más comunmente encontrado.

En pacientes con AR, la cefalea puede ser secundaria al compromiso cervical de la enfermedad (135). También se puede considerar como efecto deletéreo de los efectos de la AR como el dolor, la discapacidad, falla terapéutica, ansiedad y depresión o como efecto adverso al tratamiento (136, 137).

3.5.1.3. Cefalea en lupus eritematoso sistémico

La cefalea en pacientes con lupus es un tema controversial. Los estudios estiman una prevalencia que varía de 32 a 78% (133, 138-141) pero no se ha demostrado que sea mayor que en la población general (142). Sin embargo, la cefalea es uno de los síntomas más comunes en pacientes con LES y se caracteriza por ser severa, persistente, intermitente, migrañosa o no migrañosa y frecuentemente resistente al tratamiento (142). La patogénesis es en su mayoría desconocida pero se ha demostrado la participación de citoquinas, daño vascular o neuronal.

Se ha relacionado a la presencia de estrés, ansiedad, depresión o síntomas propios del LES como los musculoesqueléticos (142). También se ha encontrado asociación con el fenómeno de Raynaud sugiriendo una posible lesión vascular endotelial (143, 144). Por otra parte, se ha encontrado relación con anticuerpos antifosfolípidos (145), aunque aun existe controversia en su asociación con la cefalea (143, 144).

Según los resultados de un meta-análisis de cefalea se concluyó que: i) la prevalencia de cefalea en LES no se diferencia de la población. Sin embargo, la migraña con aura puede ser más frecuente en pacientes con LES; ii) No existe evidencia científica que soporte un mecanismo patogénico específico de la cefalea en LES; iii) la cefalea puede estar asociada a ansiedad y depresión (146).

3.5.2. Depresión

La depresión es definida como episodios de tristeza, anhedonia, vacío, melancolía, cambios en el apetito, en el sueño, en la energía y en las funciones psicomotoras, estos síntomas causan alteración en las actividades sociales y laborales.

Se ha demostrado que la depresión es una expresión clínica de activación celular periférica, inflamación, inducción de estrés oxidativo, activación de microglías, disminución de neurogénesis y aumento de apoptosis (147).

En las EAIs, el sistema inmune se activa así como la producción de citoquinas proinflamatorias que afectan el metabolismo de la serotonina (148). Así mismo, estas citoquinas están involucradas en alteraciones en la biosíntesis de

neurotransmisores como las catecolaminas, dopamina y la epinefrina (148, 149) y son responsables de la hiperactividad del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal y de los síntomas neurovegetativos (150).

La depresión puede contribuir al desarrollo o a la exacerbación de enfermedades (149). Los síntomas crónicos severos acompañado por la progresión de la enfermedad, la discapacidad, la limitación que producen las EAls aumentan el riesgo de sufrir trastornos emocionales. La relación entre las EAls y la depresión se ha descrito en la EM, la AR y el LES.

3.5.2.1. Depresión en la esclerosis múltiple

La depresión es el trastorno psiquiátrico más frecuente en la EM (151), y se han descrito porcentajes de prevalencia incluso superiores al 50% (152). La etiología de la depresión en la EM es también un tema controvertido. Entre las posibles causas explicativas se citan, por un lado, las de origen exógeno, como pueden ser la reacción ante el diagnóstico de una enfermedad crónica y los efectos que las limitaciones físicas pueden tener en las actividades habituales del paciente y, por tanto, en su calidad de vida (153). También se ha relacionado con el déficit cognitivo, estrés social y laboral (154).

Por otra parte, estudios han relacionado la depresión con alteraciones en el funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y con alteraciones en la regulación del sistema inmune (155). Otros han encontrado una asociación entre las lesiones desmielinizantes observadas en determinadas regiones y la presencia de síntomas depresivos (156).

La localización de las lesiones cerebrales en áreas específicas del SNC son una característica importante en el desarrollo de depresión en pacientes con EM. Reportes usando tomografía computarizada sugieren que los pacientes con EM con lesiones cerebrales son más propensos a padecer depresión al compararse con aquellos con lesiones en la medula espinal (157). Áreas cerebrales específicas se han descrito, dentro de las que se encuentran el fascículo arqueado, del hemisferio izquierdo (156) lesión frontal derecha (158), lóbulo temporal derecho (158) región frontal medial e inferior izquierda, y atrofia de región anterior izquierda (159).

El interferon beta es otro factor que contribuye en la aparición de depresión en pacientes con EM. Sin embargo, su participación es tema de controversia ya que existen estudios que reportan una mayor prevalencia de depresión en pacientes con dicho tratamiento(160-162), mientras que otros concluyen que la depresión no se considera un efecto adverso del interferon (163, 164) y que puede mejorar los síntomas depresivos una vez es instaurado como terapia en los pacientes (153).

La depresión es el principal factor que genera una reducción en la calidad de vida en pacientes con EM (5, 165), quienes tienen puntajes de calidad de vida significativamente más bajos que pacientes con otras enfermedades crónicas (166). Los puntajes en las escalas de severidad se encontraron como predictores en los puntajes de calidad de vida.

3.5.2.2. Depresión en la artritis reumatoide

La AR es una EAI caracterizada por inflamación que afecta principalmente las articulaciones. Esta frecuentemente asociada con niveles significativos de dolor, fatiga, discapacidad y depresión (167). La depresión es mas común en pacientes con RA que en la población general (168) con una prevalencia que se encuentra entre 13% y 40% (169-171).

Se ha demostrado una relación entre la depresión y la discapacidad en pacientes con AR (172). Sin embargo, otros desacuerdan (169). La depresión ha mostrado incrementar el riesgo de mortalidad en pacientes con AR (173), constituye un factor para enfermedad cardiovascular (174), infarto de miocardio (175) y suicidio (176). Además se ha encontrado una asociación bidireccional entre la depresión y el dolor (169, 177, 178), ansiedad (179), y fatiga (180).

Finalmente se ha planteado también la relación entre la depresión y la inflamación, fenómeno característico de la EAls. La asociación entre la inflamación sistémica y la depresión se ha demostrado (181-183) Alternativamente, se ha sugerido que la inflamación sistémica puede inducir a los síntomas depresivos mediante la activación del sistema inmune del cerebro (184, 185).

Marcadores de inflamación han sido varios informó de que las asociaciones positivas con la depresión. La proteína C reactiva (PCR) es un inespecífico proteínas de fase aguda sintetiza en el hígado en respuesta a la estimulación de la interleucina-6 (IL-6) e IL-1 .

Otros factores asociados incluyen la personalidad, la relación con los medicos, la ansiedad (167), apoyo social y familiar, edad, raza, comorbilidades (186) y factores socioeconómicos (187) como los ingresos, educación, trabajo y condiciones de vivienda.

3.5.2.3. Depresión en lupus eritematoso sistémico

El LES es una EAI caracterizada por la afectación multi-orgánica, incluyendo el SNC y que impacta en funciones fisiológicas y psicológicas entre quienes la padecen. La depresión en pacientes con LES se encuentra estimada en mas del 20% (118, 188) y cumple un papel importante en la predicción de actividad de la enfermedad (189). También se ha demostrado la depresión como una causa de problemas de adherencia al tratamiento entre pacientes con LES (190) y se encuentra asociada con una peor función cognitiva (191).

3.6. Edad de inicio de la esclerosis múltiple

La EM es una enfermedad heterogénea caracterizada por un curso impredecible, con una variación considerable en la gravedad clínica de la enfermedad en cada paciente. La edad de inicio es uno de los factores clínicos que influyen en la evolución de la enfermedad y podría contribuir a la discapacidad.

El inicio de la EM es generalmente definida como la aparición del déficit neurológico, como lo manifieste el paciente, sus familiares o el médico (192). Sin embargo, también se cree que diferentes mecanismos fisiopatológicos se producen antes de la primeras manifestaciones clínicas (193).

La edad de inicio juega un papel importante en la determinación del inicio de la progresión de la EM. A partir de la edad de inicio se puede predecir la probabilidad de desarrollar una forma primaria progresiva de la enfermedad. Además, la edad de inicio también puede determinar el tiempo de conversión a progresión secundaria (192).

Se ha observado que después de los 50 años de edad, los pacientes tienen más probabilidades de desarrollar un curso clínico de EM tipo primaria progresiva (EMPP) en comparación con pacientes más jóvenes. Los estudios han demostrado un aumento en el riesgo relativo de desarrollar un curso de PP en función de la edad de inicio, lo que demuestra que esto puede ser un determinante importante de la presentación progresiva de la enfermedad (192).

La EM ha sido tradicionalmente considerada como una enfermedad de adultos jóvenes, generalmente no se considera inicio en jóvenes o inicio del adulto. La EM en realidad ocurre en personas de todas las edades, pero afecta a muchos menos niños y adultos mayores en comparación con personas de edades comprendidas entre 20 y 30 años. La aparición de la enfermedad antes de la edad de 10 años o después de la edad de 50 años se considera poco común (194).

De acuerdo a las diferentes edades de inicio de la EM, existe una clasificación que la aparición de inicio temprano (ITEM) y la aparición tardía de la EM (ATEM).

3.5.1 Edad de inicio temprana

ITEM se define como la EM con inicio clínico antes de la edad de 16 años. Su frecuencia oscila entre el 2,7% a 5% (195). El diagnóstico de la EM en los niños puede ser difícil, porque es una entidad poco frecuente entre este grupo y muchos médicos no la consideran como diagnóstico diferencial en este grupo etareo. Por otra parte, los criterios clínicos y radiológicos para la EM no han sido validados con claridad en el grupo pediátrico (196).

Aparte de las dificultades inherentes a la ausencia de una prueba diagnóstica específica, y la necesidad, (así como en el inicio de EM en adultos) de eliminar

otras enfermedades que se pueden presentar como la esclerosis múltiple, el diagnóstico en los niños es también cuestionado por el diagnóstico diferencial con la encefalomiелitis aguda diseminada (197).

Las características clínicas, la evolución de la enfermedad y el pronóstico a largo plazo de las ITEM son variables. Un predominio por el sexo femenino, una alta incidencia de síntomas visuales y el tronco cerebral en el inicio, un curso de la enfermedad remitente-recurrente, y un intervalo de tiempo corto entre los primeros ataques, se consideran factores pronósticos favorables en la EM y todos se ven con frecuencia en este subgrupo de pacientes (198, 199). Un mal pronóstico se ha informado en algunos casos y parece estar relacionado con el número de recaídas y el retardo entre los ataques del primero y segundo (194, 196).

Por el contrario con los pacientes de inicio en el adulto, en una pequeña proporción de los casos, los síntomas neurológicos pueden ser acompañados por diversas manifestaciones de encefalitis y signos generales como los trastornos de la conciencia, dolor de cabeza, vómito, cambios en el comportamiento de las convulsiones (197, 200, 201).

Los datos han demostrado que los síntomas iniciales más comunes en ITEM son manifestaciones sensoriales, seguida de neuritis óptica, los signos del tronco cerebral, y alteraciones de la marcha. La EMPP es relativamente rara en comparación con el grupo de adultos en los que EMPP se asocia con cambios degenerativos tempranos. Los pacientes con ITEM tienden a tener una buena recuperación de la recaída inicial con remisiones relativamente largas entre primero y segundo ataque asociado a una baja tasa de progresión (202).

Los pacientes ITEM se caracterizaron por una discapacidad clínica leve después de una mayor duración de la enfermedad, por lo que se considera que tienen un curso clínico favorable, que tiende a mostrar una incapacidad clínica baja después de largo tiempo (203, 204).

Los pacientes con inicio en la infancia avanzan a formas de progresión secundaria en promedio 10 años más tarde que los pacientes con inicio en la adultez, sin embargo, son en promedio 10 años más jóvenes al llegar a esta fase de la enfermedad. Hay una fuerte evidencia de que los pacientes con EM que tienen inicio en la infancia, tienen una acumulación irreversible más lenta de la discapacidad, en comparación con los pacientes con inicio en la adultez. Sin embargo, los estudios también indican que los pacientes con inicio en la infancia llegan a la discapacidad a una edad más temprana que los pacientes con inicio en la adultez (197, 200).

3.5.2 Inicio tardío de la esclerosis múltiple

Existe una experiencia limitada experiencia en cuanto al uso de los criterios de McDonald de EM para el diagnóstico en adultos mayores lo que llevó a determinar que las edades de inicio aceptable para los pacientes que se incluían en la investigación clínica eran de 10 a 59 años en el inicio. El mismo

rango que fue sugerido anteriormente por Poser et al. La definición de edad de inicio tardío (ATEM) es variable, pero normalmente se define como la primera presentación de síntomas clínicos en pacientes mayores de 50 años (205). ATEM representa alrededor del 2,7% al 12% de los pacientes con EM (206).

Un diagnóstico preciso es también complicado en este grupo de edad. Estos pacientes tienen una mayor prevalencia de comorbilidades como enfermedades cerebrovasculares, neoplásicas, metabólicas y neurodegenerativas (207). La superposición de disfunción neurológica en pacientes mayores contribuye a la demora en su diagnóstico.

Los pacientes del grupo de inicio tardío tienen una proporción menor de pacientes mujeres con respecto a los hombres. El curso de la enfermedad a menudo es de tipo progresiva primaria. Es más frecuente la presencia de síntomas motores iniciales y menos frecuentes de síntomas cerebelosos, sensoriales y la neuritis óptica (208). ATEM generalmente se asocia con una progresión más rápida a la discapacidad en comparación con los adultos jóvenes (195). La duración media del período de recaída-remisión y el tiempo medio de aparición de la fase secundaria progresiva es menor en los grupos de pacientes ATEM que en los grupos más jóvenes (195).

Se han observado asociaciones significativas entre las puntuaciones de la escala de severidad (EDSS) y la edad de inicio de la enfermedad, la edad actual y la interacción de la edad de inicio de la enfermedad. La edad actual tiene un efecto mayor sobre puntuación EDSS que aumenta significativamente con el aumento de la edad actual, lo que confirma que la gravedad de EDSS se correlaciona inversamente con la edad de inicio y positivamente con la edad actual (205, 209).

Existe evidencia de que los pacientes con inicio a mayor edad tienen un intervalo más corto hasta la progresión de la discapacidad y una mayor tasa de progresión de la discapacidad en comparación con los pacientes en quienes la enfermedad comienza más tempranamente (207). Estos hallazgos sugieren que la progresión de la discapacidad en pacientes con ATEM puede ser considerada como una consecuencia del envejecimiento, basado en la degeneración axonal progresiva (210). Los cambios fisiológicos relacionados con la edad incluyen la disminución de la capacidad de remielinización, la menor reactividad inmunológica o respuesta adaptativa al estrés oxidativo, que pueden influir negativamente en los mecanismos normales de compensación y reparación del sistema nervioso (207).

Hay múltiples factores que también pueden influir en la edad de aparición de la EM y la evolución clínica. Estos incluyen cambios relacionados con el envejecimiento en la función inmune, tales como una mayor expansión de las células T oligoclonales debido a defectos en la apoptosis de las células T, los cambios en los perfiles de citoquinas, y el fracaso de la remielinización. Todos estos factores pueden afectar la patogénesis ATEM y también podrían permitir la progresión más rápida de la enfermedad una vez que se ha iniciado a esta edad (211).

Los factores genéticos también pueden jugar un papel en la determinación de la edad de inicio. Genes que se han comunicado la asociación incluyen el E5 y apolipoproteína alelos antígenos leucocitarios humanos (212).

Estudios han demostrado el efecto primario de HLA-DRB1 * 1501 en la susceptibilidad a la EM y su asociación con la edad de inicio (213). Es probable la presencia de un alelo de susceptibilidad mayor que interactúe con los factores epigenéticos y del medio ambiente, aumentando la probabilidad de que la EM ocurra antes. Pacientes portadores de HLA-DRB1 * 1501 han demostrado una pequeña, pero significativamente menor, edad de inicio con respecto a los pacientes sin el alelo ($P=0.03$) (214).

Las edades de inicio en la EM entre familiares se correlacionan directamente a la cantidad de genes que comparten. Informes de la serie de gemelos concordantes para EM encontraron tener un mayor de edad de inicio en comparación con los individuos no relacionados seleccionados al azar (215). Del mismo modo, las edad de inicio entre los familiares eran más parecidos de acuerdo a lo cerca que estaban genéticamente, con el mayor grado de similitud visto en gemelos concordantes monocigóticos y menos para los pares de primos hermanos.

Los estudios apoyan este efecto hereditario en la edad de inicio de la EMPP (216) que muestra una aparición de la enfermedad temprana en los casos familiares. La EMPP familiar comienza aproximadamente 5 años antes que EMPP esporádica. En contraste, el promedio de edad de inicio tiende a ser menor para la segunda generación (217). Del mismo modo, los medios hermanos maternos están más correlacionados que los medios hermanos paternos, lo que sugiere un origen materno relacionado con el efecto en la edad de inicio (217).

En resumen, los estudios sobre la historia natural de la EM sugieren que una mayor edad en la aparición clínica se asocia con un peor pronóstico. Sin embargo, el significado de una manifestación temprana de la enfermedad en relación con el pronóstico a largo plazo sigue siendo un tema de controversia (195).

3.7. Factores Ambientales comunes de la Esclerosis Múltiple con otras enfermedades autoinmunes

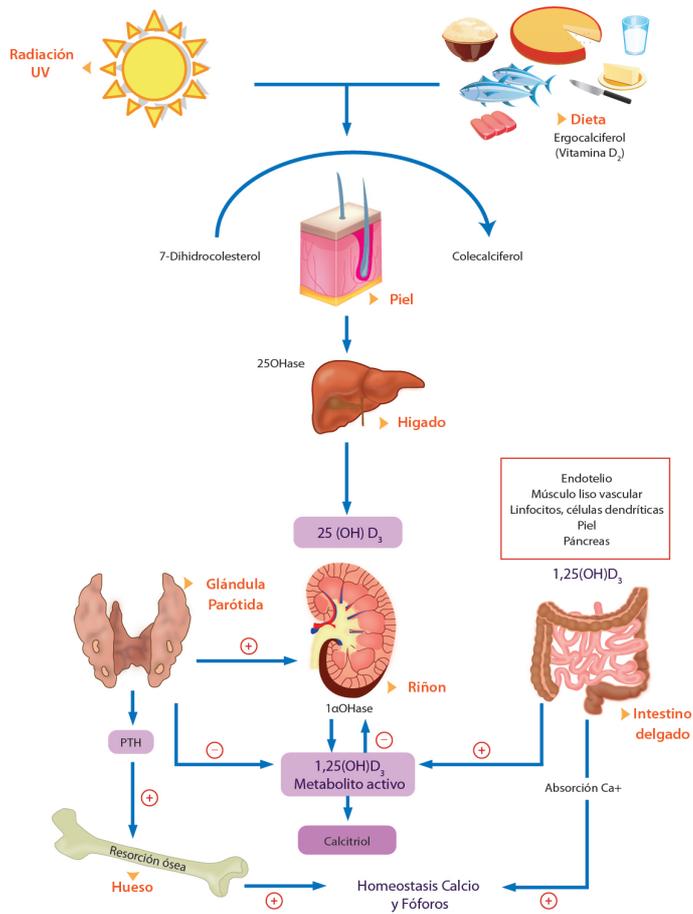
Las enfermedades autoinmunes constituyen una de las principales causas de morbi-mortalidad en el mundo, con alto impacto en la calidad de vida de los pacientes que la padecen. En conjunto alcanzan una incidencia de 90/100.000 casos por año y una prevalencia de 3225/100.000. Sus causas aún se desconocen, sin embargo, se considera que además de factores genéticos se incluyen aspectos ambientales

3.7.1. Vitamina D

La vitamina D puede ser obtenida a partir de la dieta y mediante la luz del sol en la piel. La exposición de la piel a los rayos UV provenientes del sol induce la conversión fotolítica del 7-dehidrocolesterol a previtamina D3 seguida de una isomerización térmica a vitamina D3. El grado de esta conversión se relaciona de manera directa con la intensidad de la exposición e inversamente con el grado de pigmentación de la piel.

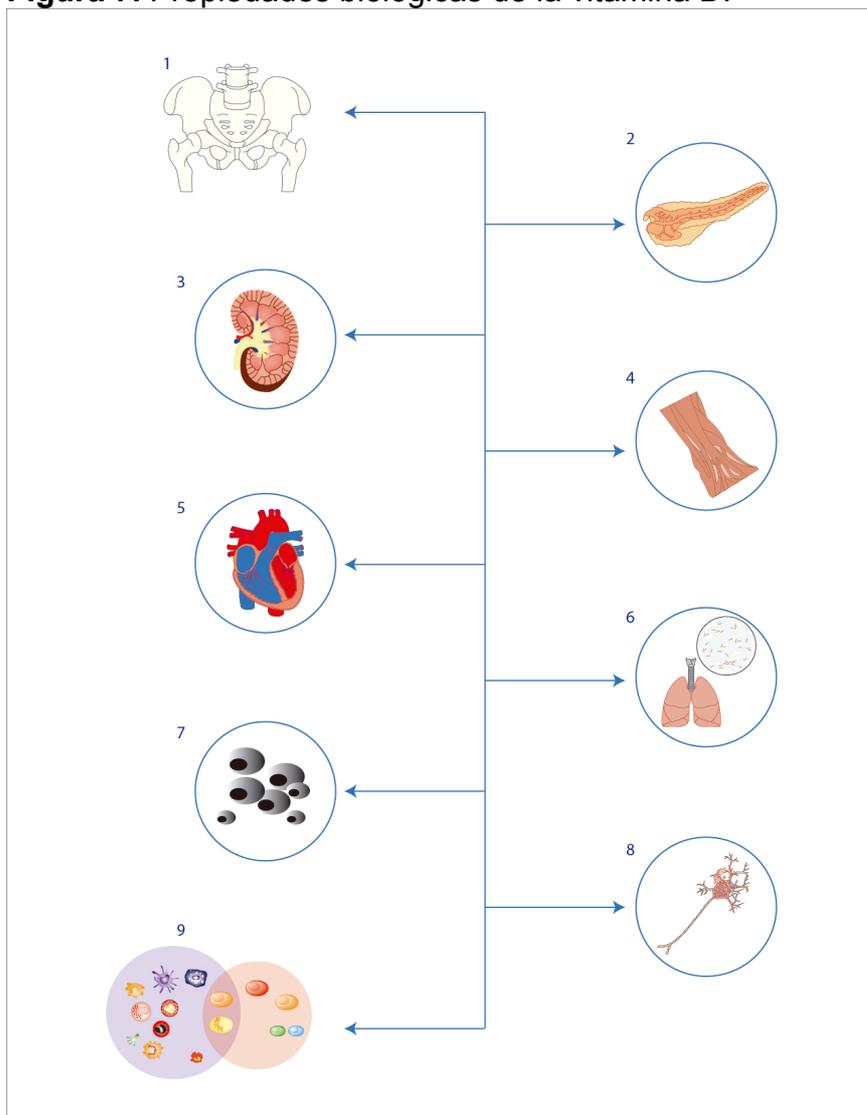
El calcitriol es un regulador importante de su propia producción. Las concentraciones altas de calcitriol inhiben a la alfa-hidroxilasa renal y estimulan la formación de una 24-hidroxilasa que conduce a la formación de 24,25(OH)₂-D un subproducto aparentemente inactivo.

Figura 6. Síntesis de Vitamina D



La exposición de la piel a los rayos UV provenientes del sol induce la conversión fotolítica del 7-dehidrocolesterol a previtamina D3 seguida de una isomerización térmica a vitamina D3. Esta vitamina D3 no es biológicamente activa por lo tanto debe ser sometida a dos hidroxilaciones: la primera en el hígado formando 25-hidroxicolecalciferol (calcidiol) y la segunda en el riñón formando 1,25-dihidroxicolecalciferol también llamada calcitriol (forma activa). Esta regulado por PTH, Concentración de calcio y calcitriol.

Figura 7. Propiedades biológicas de la vitamina D.



1.Regulación del metabolismo fosfocálcico 2. Control de insulina secretada por el páncreas 3. Regulación de tensión arterial por medio de niveles de renina. 4. Síntesis de proteínas musculares y mejoría de la fuerza muscular. 5. Disminución eje renina-angiotensina, efecto antimitógeno y anti aterosclerótico 6. Activación de inmunidad innata por medio de Catelicidina – Defensina que favorece la destrucción de micobacterias intracelulares como la tuberculosis. 7. Regulación de proliferación, diferenciación celular y apoptosis celular como factores protectores en la aparición de cáncer. 8. Receptores en sistema nervioso central. 9. Regulación y diferenciación de Linfocitos, Macrófagos, Células Natural Killer, células dendríticas, producción de citoquinas y producción de auto-anticuerpos.

Al igual que otras hormonas esteroides, el calcitriol está sujeto a regulación estrecha por retroalimentación. Las dietas escasas en calcio y la hipocalcemia en los animales intactos inducen un incremento notable de la actividad de la 1 alfa-hidroxilasa. Este efecto requiere de la hormona paratiroidea (PTH), que también es liberada en respuesta a la hipocalcemia. La acción de la PTH es todavía inexplicable, pero estimula la actividad de la 1 alfa-hidroxilasa tanto en los animales deficientes en vitamina D como en los tratados con ella. Las dietas escasas en fósforo y la hipofosfatemia también inducen la actividad de la

alfahidroxilasa, pero al parecer este es un estímulo más débil que el proporcionado por la hipocalcemia.

La vitamina D es usualmente recetada para prevenir y tratar osteoporosis. Sin embargo, se han demostrado sus propiedades inmunosupresoras además de otras propiedades biológicas (figura 7). La presencia de niveles circulantes adecuados de vitamina D, se relaciona con un bajo riesgo de presentar enfermedades autoinmunes, y su suplemento ha mostrado tener efectos terapéuticos en las mismas.

3.7.2 Vitamina D en el sistema inmune

Se ha demostrado que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ a través de sus receptores en células dendríticas, macrófagos y linfocitos T y B, ejerce una regulación paracrina y autocrina de las respuestas inmunes innatas y adaptativas (tabla 5) (218, 219).

Los VDR en las células inmunes cumplen un papel de regulación y diferenciación de células como los linfocitos, macrófagos y natural killers, además de efectos inmunomoduladores, al intervenir la inmunidad innata y adaptativa y favoreciendo la tolerancia inmune a estructuras propias (220).

En la inmunidad innata, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ intensifica la actividad antimicrobiana con la activación de receptores toll-like en monocitos macrófagos, lo que lleva a la producción catelicidina, péptido antimicrobiano endógeno que posee la capacidad de destruir micobacterias intracelulares. También induce la secreción de enzimas lisosomales como la fosfatasa ácida y el peróxido de hidrógeno con efectos bactericidas (221-223).

De igual manera, optimiza la función de barrera de la piel, al incrementar la síntesis de enzimas necesarias para la producción de lípidos epidérmicos que mantienen la permeabilidad de la piel (224).

En cuanto a las células presentadoras de antígenos, la vitamina D ejerce acción al inhibir la diferenciación de monocitos a células dendríticas. Bloquea a su vez la producción de IL-12, reduce la síntesis de moléculas co-estimuladoras como CD40, CD80, CD86, lo que conlleva a una disminución en la síntesis de IL-12 y de $\text{IFN}\gamma$, mientras que aumenta la producción de IL-10 y del factor de crecimiento transformante β , lo que culmina en la inhibición de la activación de las células T (225, 226).

En los macrófagos por su parte, incrementa la expresión de antígenos de superficie y de peróxido de hidrógeno y enzimas lisosomales esenciales para su función microbicida, promueve la diferenciación de los monocitos a macrófagos y modula su respuesta, controla la producción de citoquinas y quimioquinas y disminuye su actividad como células presentadoras de antígenos a través de la reducción en la expresión de moléculas MCH II (225).

En las células dendríticas y macrófagos, se encuentra la enzima 1α hidroxilasa con regulación de expresión a través de señales inmunes como el $\text{IFN}\gamma$. In vitro, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ejerce función a través de la inducción de propiedades

tolerogénicas de las células dendríticas, favoreciendo la diferenciación de células T reguladoras más que de efectoras, necesaria para la inducción de tolerancia inmune y disminución de la progresión de enfermedades autoinmunes (221, 227, 228).

De igual manera, la vitamina D ejerce un papel importante en la inmunidad adaptativa a través de la regulación en la diferenciación y activación de linfocitos CD4+, reduce la producción de citoquinas IFN γ , IL-2, IL-17, TNF α , e inhibe las células T pro- inflamatorias, Th1 y Th17. A su vez, promueve la síntesis de IL-5 e IL-10 y estimula el funcionamiento de las células Th2 (218, 220).

En los linfocitos B, la vitamina D induce apoptosis, inhibe la generación de células B de memoria, inhibe la producción de anticuerpos y auto anticuerpos y reduce la proliferación y maduración de células plasmáticas (229, 230).

Tabla 5. Acciones de vitamina D en el sistema inmune

Población celular	Efecto mediado por 1,25(OH) $_2$ D $_3$
Células presentadoras de antígenos	Inhíbe la expresión de CMH II Inhíbe la expresión de moléculas coestimuladoras (CD40, CD80, CD86) Incrementa la capacidad fagocítica de los monocitos, la citotoxicidad contra células tumorales y la actividad antimicrobiana de los monocitos Inhíbe la maduración de células dendríticas Estimula propiedades tolerogénicas de células dendríticas capaces de inducir células T reguladoras Inhíbe la síntesis de IL-12 Inhíbe citoquinas pro-inflamatorias en monocitos y macrófagos
Linfocitos T	Inhíbe la proliferación de células T, la secreción de citoquinas y la progresión del ciclo celular de G1a a G1b Incrementa la producción de IL-5, IL-10 Inhíbe la síntesis de IL.12, IL-2, IFN γ Inhíbe la activación de linfocitos T antígeno específicos
Células B	Inhíbe la generación de células B de memoria Inhíbe la producción de autoanticuerpos Suprime la secreción de IgE
Células Natural Killer	Inhíbe IFN γ

Modificado de Adorini L. Int Immunopharmacol. 2002;2:1017-1028

3.7.3 Vitamina D en enfermedades Autoinmunes

Múltiples factores están involucrados en el desarrollo de la autoinmunidad. La vitamina D ha mostrado cumplir un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis inmune, confiriendo un efecto inmunosupresivo con una optimización de la respuesta inmune innata y una regulación de la inmunidad adaptativa.

Se ha demostrado una asociación directa entre la deficiencia de la vitamina D y la prevalencia de algunas enfermedades autoinmunes como la), artritis reumatoide (AR), esclerosis múltiple (EM), y lupus eritematoso sistémico (LES) (219). Ensayos en modelos animales de estas enfermedades indican la posible acción terapéutica de esta hormona (Tabla 6).

Tabla 6. Asociación de la Vitamina D con enfermedades autoinmunes basados en modelos animales

Enfermedad Autoinmune	Modelo Animal	Posibles causas de deficiencia de vitamina D	Acciones en el sistema inmune	Efectos clínicos de tratamiento Agonistas VDR
Enfermedad inflamatoria intestinal	Ratones <i>knock out</i> IL-10	Distribución geográfica Dieta Mala absorción Pocas actividades al aire libre	Reduce proliferación de células T Inhibe IFN γ TNF	Disminuye Sangrado rectal Diarrea Chaquexia Mortalidad
Esclerosis múltiple	Encefalomiелitis alérgica experimental	Distribución geográfica Discapacidad física (pocas actividades al aire libre) Polimorfismo VDR HLA-DRB1*1501	Disminuye Presentación antigenica de macrófagos Fenotipo Th1 Molécula coestimuladora Incrementa Niveles de IL-4	Disminuye Riesgo Recaídas Progresión de discapacidad Número de lesiones resaltadas con Gadolinio Daño Axonal
Lupus eritematoso sistémico	Ratones MRL	Fotosensibilidad Uso de protector solar Esteroides Hidroxicloroquina Afro-Americanos Polimorfismo VDR Anticuerpos anti-vitamina D	Inhibe Proliferación celular Producción de anticuerpos Estimula Apoptosis	Disminuye Proteinuria Alopecia SLEDAI Conteo articular
Diabetes mellitus tipo 1	Ratones diabéticos obesos no	Polimorfismo VDR	Bloque al producción de IL-12 Estimula linfocitos T CD4+CD25+FoxP3+ Reduce la actividad de células Th1 en el páncreas	Disminuye Riesgo Requerimiento de Insulina Preserva la función de células β del páncreas
Artritis Reumatoide	Artritis inducida por colágeno	Polimorfismo VDR	Disminuye Actividad de células Th1 Síntesis de citoquinas pro-inflamatorias	Disminuye Rigidez matinal Dolor articular Uso de analgésicos HAQ DAS 28 Mejora la movilidad articular

3.7.3.1 Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Dentro de la EII se incluye la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa, enfermedades más prevalentes en áreas con menor exposición a la luz solar como en Norte América y el Norte de Europa. Así mismo, en estos pacientes se observan niveles bajos de 25(OH)D, probablemente debido a factores como la baja ingesta, mala absorción, menor número de actividad al aire libre con menor exposición solar (231).

Dentro de los hallazgos fisiopatológicos encontrados en la EII, se encuentra el aumento en la respuesta de células Th1 con la producción de IL-2, TNF α e IFN γ , eventos en los que puede intervenir la vitamina D. En el modelo experimental con knockout de IL-10, los ratones desarrollan espontáneamente la enfermedad, en parte debido a una respuesta inapropiada de la flora bacteriana normal del intestino, con aumento en la producción de IFN γ y TNF α por una respuesta incrementada tipo Th1 (231).

Se ha observado que la deficiencia de vitamina D acelera la enfermedad, con un desarrollo temprano de diarrea, sangrado rectal y caquexia y mayor mortalidad. A su vez, se ha logrado la prevención en la progresión de la enfermedad y mejoría de los síntomas, con el tratamiento con vitamina D (226).

3.7.3.2 Esclerosis Múltiple

Diferentes aspectos han permitido relacionar la deficiencia de vitamina D con la EM. Uno de ellos es la distribución geográfica de ésta enfermedad, en la que incrementa su prevalencia acorde lo hace la latitud en ambos hemisferios. De igual manera, se ha observado que la severidad de la EM puede fluctuar en las estaciones. Recaídas más frecuentes en otoño e invierno se relacionan directamente con niveles de 25(OH)D y de manera inversa con los de PTH (232, 233). Otra variación estacionaria está relacionada con el mes de nacimiento de los pacientes con EM, quienes tienen una mayor progresión de la enfermedad si nacen en épocas de baja incidencia solar en el año. Sin embargo, esta asociación no ha sido claramente establecida, ya que se desconocen otros factores que podrían atribuirse a esta manifestación, como los niveles de vitamina D de la madre, infecciones, bajo peso al nacer, entre otros (234).

Además de la evidencia geográfica, factores biológicos también se han relacionado con la EM. En pacientes con EM del tipo recaída-remisión, se observa una menor tasa de recaídas durante el embarazo que aumenta en el post parto. Se sabe que durante el embarazo existe un aumento fisiológico de los niveles de vitamina D, con un pico en el tercer trimestre y un descenso rápido en el post parto. Por lo anterior, se ha propuesto la relación entre la 1,25(OH) $_2$ D $_3$ y las recaídas de EM (235).

Niveles séricos bajos de vitamina D han sido encontrados durante las recaídas, observando también niveles altos asociados a menores tasas de estas. De igual forma, se encuentran niveles séricos bajos de estos pacientes,

acompañados de menor densidad mineral ósea comparada con la población general (236-238).

También se ha documentado la presencia de VDR en células cerebrales como y microglia, además del paso de vitamina D a través de la barrera hematoencefálica, donde inhibe a células presentadoras de antígenos del sistema nervioso central, como las microglia que reculan la respuesta de células T intracerebral (239).

Susceptibilidad genética en relación con la EM y la vitamina D, también se ha investigado. Polimorfismos en el gen del VDR han sido descritos en diferentes poblaciones, como el polimorfismo Bsm-1 en japoneses, Taq-1 en australiano, Fok-1 en ingleses. Sus efectos en las funciones biológicas del sistema inmune aún no son concluyentes (234).

Adicionalmente, el alelo HLA DRB1*1501 corresponde a un locus mayor determinante de susceptibilidad genética de EM, cuya expresión es regulada por la vitamina D. Sin embargo su papel etiológico es desconocido (240).

Por último, aspectos inmunológicos también se han propuesto en la relación entre EM y vitamina D. La encefalomiелitis alérgica experimental (EAE), modelo animal de la EM caracterizado por la respuesta celular de Th1 y Th1 contra antígenos de la mielina, puede mejorar con la administración de agonistas de VDR (241).

Estudios en lo que se administra $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ intraperitoneal u oral antes de la inducción de la EAE, se previene completamente la aparición síntomas o se desarrollaba un enfermedad menos severa con menores índices de discapacidad (242). Asociado a estos hallazgos, histopatológicamente se ha demostrado disminución de los infiltrados inflamatorios, de las áreas de desmielinización, de las lesiones axonales y de la producción de anticuerpos contra la proteína básica mielínica (218, 243).

Dada la evidencia que sugiere la influencia de la vitamina D en la susceptibilidad a padecer EM y en su relación con la actividad clínica de la misma, sus potenciales efectos terapéuticos han sido estudiados. Estudios prospectivos han confirmado que niveles séricos altos de vitamina D están asociados con un riesgo menor de EM y con una disminución en el número de recaídas, sugiriendo que el suplemento en la dieta puede prevenir el desarrollo de la enfermedad y puede ser usado como terapia coadyuvante (234).

Munger y cols observaron la ingesta de vitamina D en dos cohortes con 187000 mujeres, seguidas a 10 y 20 años. Encontraron una disminución del riesgo de presentar la enfermedad del 40% en las mujeres que tomaban suplemento de vitamina D (244).

3.7.3.3 Lupus Eritematoso Sistémico

Diferentes autores han demostrado una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes con LES comparado con la población general (245-

247). Estos pacientes tienen diferentes factores de riesgo para la deficiencia de vitamina D como la fotosensibilidad que lleva a una menor exposición solar y al uso de protectores solares. El tratamiento crónico con corticoesteroides y con hidroxicloroquina ha mostrado una alteración en el metabolismo de la vitamina D, aunque no está claramente evidenciado. Así mismo, el compromiso renal que puede tener estos pacientes, puede alterar el paso de hidroxilación en el riñón y ver afectada la síntesis de vitamina D (248).

Se ha encontrado mayor incidencia y severidad del lupus en pacientes con descendencia africana, hallazgo explicado no solo por factores genéticos sino también por factores ambientales como la deficiencia de vitamina D secundaria a una baja activación de la misma por el color de piel (249).

En modelos animales de lupus, se ha demostrado como la administración de análogos de la vitamina D reduce la severidad de la proteinuria, la formación de granulomas y mejora la arteritis renal y la alopecia (250). Así mismo, en seres humanos, se ha documentado una marcada reducción de la proliferación de células B, mayor apoptosis de éstas células y disminución de la producción de Anti-dsDNA, además de una reducción índices de actividad del lupus como el SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)(251, 252). Aunque estos hallazgos son controversiales, ya que otros estudios no encontraron correlación entre los niveles y la severidad de la enfermedad (253).

Debido a la alta frecuencia de deficiencia de vitamina D en pacientes con LES, Carvalho y cols. Investigaron la posibilidad que éste fenómeno fuera debido a la presencia de anticuerpos anti-vitamina D. Sin embargo, sólo el 4% de 171 pacientes tenían anticuerpos anti vitamina D, y su presencia no se relacionó con los niveles de vitamina D ni con otras características de le enfermedad, sólo se encontraba significativamente asociados con altos títulos de anticuerpos anti-dsDNA (234.1 ± 533 vs 49.1 ± 96.6 IU; $p=0.0004$) (254).

3.7.3.4 Diabetes Mellitus 1

En modelos animales con ratones diabéticos no obesos que desarrollan DM1, diferentes factores llevan a la destrucción de las células β , incluyendo la acción de linfocitos T CD8+, macrófagos, incremento en la producción de IL-12 y de células Th1, lo que refleja una capacidad deficiente para eliminar células T auto reactivas, ineficacia de los mecanismos de tolerancia periférica y alteración de los mecanismos reguladores (221, 226).

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ bloquea la producción de IL-12 e incrementa las células T reguladores CD4+CD25+FoxP3+. Reduce la insulinitis y previene el desarrollo de DM1 si es administrado en la semana 3 antes de que progrese la infiltración mononuclear a las células de los islotes pancreáticos (237).

Los niveles de células T CD4+CD25* juegan un papel importante en el control de la progresión del diabetes autoinmune, ya que se ha observado que niveles bajos de estas células reguladoras se correlacionan con exacerbación y progresión de la enfermedad (237).

Igualmente, se ha observado que el uso de agonistas de vitamina D, restablece la sensibilidad a la apoptosis de los linfocitos, lo que lleva a una eliminación efectiva de células efectoras autoinmunes, inhibiendo el reclutamiento de células Th1 y la producción de quemoquinas pro inflamatorias (218).

Datos epidemiológicos han demostrado como el suplemento en la dieta con vitamina D (2000 UI diaria) en la infancia (10366 niños), puede reducir el riesgo de desarrollar DM1 (RR 0.22) en un seguimiento a 30 años (255, 256).

3.7.3.5 Artritis Reumatoide

Uno de los principales eventos fisiopatológicos de la AR, es la activación de antígenos T dependientes que desencadenan una respuesta inmune esencialmente de tipo Th1 y como se mencionó anteriormente, la deficiencia de vitamina D está asociada con una exacerbación de ésta respuesta, evento observado en pacientes con AR, con datos epidemiológicos que indican que más del 60% de éstos pacientes tienen niveles bajos de 25(OH)D (257). Así mismo, en macrófagos, condrocitos y células sinoviales de las articulaciones de estos pacientes, se ha encontrado VDR(258).

Estudios han encontrado una asociación inversa entre los niveles de 25(OH)D en pacientes con poliartritis inflamatoria y la actividad de la enfermedad dado por el conteo articular, DAS28 y puntajes de cuestionarios de evaluación del estado de salud (HAQ) (259). Por cada incremento de 10ng/ml de 25(OH)D, encontraron una disminución en el DAS28 de 0.3, y en la proteína C reactiva del 25% (245, 258, 260).

De igual forma, ensayos con suplementos de vitamina D en pacientes con AR, se encontró que en estos pacientes mejoraba la fuerza en manos, disminuía la rigidez matinal y la necesidad del uso de analgésico y anti-inflamatorios y se encontró también un descenso en los niveles de velocidad de sedimentación globular (218, 261).

En el modelo de artritis inducida por colágeno, el suplemento con vitamina D previene el desarrollo o retrasa la progresión de la artritis. Así mismo, Estudio de 28386 mujeres con alto riesgo de desarrollar RA fue inverso al riesgo con ingesta de vitamina D (262).

3.7.4 Infección

La Infección es otro de los factores ambientales involucrados en la fisiopatogénesis de la EM, ya que se considera que pueden ser detonadores que inducen la aparición de manifestaciones clínicas como se ha mostrado en modelos animales (263), en los que induce activación linfocitaria. Se plantean diferentes hipótesis (71)

- Hipótesis de prevalencia
 - Agente causante es más común en áreas de > prevalencia.
- Hipótesis Tardía

- Infecciones tempranas inducen protección inmune
- Infecciones tardía aumentan riesgo de EM
- Hipótesis de Higiene
 - Infecciones tempranas en la vida protegen de EM

La asociación de infección y autoinmunidad parte de la expresión de uno o más de los siguientes mecanismos (264, 265)

1. Mimetismo molecular
Como consecuencia de una infección se produce la activación de células T y B que reconocen moléculas o proteínas propias, puesto que son similares a las del agente infeccioso que origina la respuesta (263).
2. Expansión del epítope
La similitud entre varios epítopes genera una respuesta en contra de todos y no solo en contra del que originalmente inicio el proceso (265).
3. Superantígenos
4. Activación Bystander (activación inespecífica)
Expansión clonal de células T, debido a su activación y al perfil de citoquinas generado por la inflamación en respuesta al agente infeccioso, rompiendo la tolerancia inmune (265).
5. Activación Constante
6. Inducción de apoptosis

Microorganismos como Chlamydia pneumonia, Retrovirus Endógeno Humano , Epstein Barr Virus (EBV), citomegalovirus, Herpes Virus tipo 6, Varicela, Sarampión, Coronavirus y Virus de hepatitis B se han visto involucrados (71) encontrando concentración elevada de Anticuerpos en los pacientes con EM, un relación de título con actividad y severidad, la formación de inmunocomplejos y evidencia de reactividad cruzada (266).

Los antecedentes inmunológicos de la esclerosis múltiple reflejan una reactividad alterada contra diferentes infecciones y una desregulación del sistema inmune (266).

3.7.5 Cigarrillo

El cigarrillo es otro de los factores ambientales que contribuyen en la patogénesis de la EM. Se ha asociado a incremento en el riesgo de desarrollar MS (1.81), además de empeorar los síntomas principalmente motores y generando una conversión temprana de síndrome clínico aislado a curso progresivo (267).

Sin embargo, su mecanismo aun no se ha definido, aunque se considera que no es mediado por Nicotina, si está involucrado el Oxido nítrico en la desmielinización y pérdida axonal (267).

3.8 Ancestría de la Esclerosis Múltiple

Conceptos como raza y ancestría puede muchas veces confundirse. La raza corresponde a la construcción de una identidad socio-cultural, cuenta una tradición cultural, historia común, religión y generalmente herencia genética común (268). La ancestría se refiere a una medida biológica y geográfica que permite entender la diversidad de la humanidad y de la salud. Desde la perspectiva de la genética, la estructura de la población humana está determinada por las pautas de apareamiento y esto es influenciado por la geografía, y se asocia también a factores sociales, incluyendo la religión, la cultura, el idioma etc (268). Es así, como a partir de estudios de diferentes grupos se pueden obtener conocimientos sobre la etiología de enfermedades, diferencias en la prevalencia, severidad y respuesta al tratamiento (269).

En 1951, en la celebración de los 50 años de la genética moderna, el presidente de la sociedad Americana de genética humana, Laurence Snyder dijo:

“Las poblaciones humanas difieren entre sí, casi en su totalidad en las proporciones variables de los alelos de genes de los diversos conjuntos de factores hereditarios, y no en los tipos de genes que contienen. Las posiciones extremas representadas por aquellos que por un lado sostienen que no hay diferencias significativas genéticas entre las razas humanas, y los que por el contrario sostienen que ciertas razas son 'superiores' y otros 'inferiores', requieren una modificación drástica a la luz de los datos acumulados sobre la dinámica de frecuencia genética de las poblaciones.”

La ancestría adquiere importancia debido a la mezcla poblacional entendida como la formación de una población nueva mediante el entrecruzamiento de dos poblaciones genéticamente divergentes (270). Los aportes de Nativos Americanos, Europeos y Africanos, acompañado adicionalmente de un flujo genético entre las distintas regiones genera esa mezcla en los diferentes grupos poblacionales, donde los mismos segmentos cromosómicos no son exactamente iguales entre poblaciones ya que las variantes alélicas pueden tener diferentes frecuencias según la población (270).

La estratificación de la población se refiere a las diferencias de las frecuencias alélicas entre casos y controles relacionados a la ancestría, más que al estado de la enfermedad (271). El riesgo de adquirir una enfermedad es diferente en tres grupos con diferente ancestría. Los genes que subyacen a las diferencias étnicas en el riesgo de adquirir una enfermedad, pueden ser mapeados en los individuos afectados de ascendencia mixta, si la ancestría de los alelos en cada locus marcador puede ser asignado a una de las dos poblaciones (272).

Estudios de asociación de genoma completo (GWAs) han demostrado éxito en el mapeo de loci asociados con enfermedades humanas complejas (273). Así como estudios de asociación que ofrecen una alternativa para identificar las variantes genéticas que influyen en la susceptibilidad a enfermedades comunes, tales como genes candidatos y los análisis de ligamiento (274).

La presencia de estratificación de la población puede inflar las tasas de falsos positivos o reducir el poder de la asociación (275), por lo que es importante usar técnicas que estimen la proporción de la ancestría de un individuo derivada de estas poblaciones.

El mapeo por mestizaje es una estrategia de asociación de genoma completo que usa la historia de la población para mapear los genes de enfermedades complejas, en la que una de las poblaciones parentales puede tener una mayor incidencia de la enfermedad y se pueden identificar los segmentos genómicos provenientes de cada población parental mediante el uso de marcadores informativos de ancestría (AIMs) (276).

Si un segmento específico que proviene de la población parental con mayor incidencia de la enfermedad se encuentra en una frecuencia significativamente mayor en casos que en controles, es sugestivo de que en él se localiza el gen o alelo asociado con la enfermedad (276).

En el mapeo por mestizaje se estudia la variación genética sobre la base de los grupos étnicos para evaluar el riesgo de enfermedad y distinguir segmentos cromosómicos de ascendencia diferente, por la enumeración estadística de los cientos de marcadores informativos ancestralmente (AIMs) (277, 278). El mapeo de mestizaje sólo tiene poder estadístico para identificar variantes genéticas que se distribuye de manera diferencial en todas las poblaciones (272).

La prevalencia EM varía de acuerdo a las poblaciones, siendo poco usual en los grupos de subsaharianos de África y frecuente en las poblaciones de ascendencia del norte de Europa (270).

Uno de los primeros mapeos por mestizaje se realizó en EM, para identificar regiones del genoma donde los pacientes tienden a tener una alta proporción de ancestría europea o africana, lo que indica una variante en el riesgo de EM que se diferencia en frecuencia entre las poblaciones ancestrales y que se reportó en el cromosoma 1 que se asocia significativamente con EM (279).

Basado en el origen y la afiliación geográfica, los diferentes fenotipos de la EM pueden mostrar una variación sustancial en función de la ancestría genética (280). Por lo que puede considerarse a la región de origen como un aproximado de la ancestría (281).

Colombia es un país con una gran heterogeneidad geográfica y diferencias regionales en la densidad de población nativa y migratoria. La mezcla entre los grupos nativos americanos, europeos y africanos se ha producido en diferentes grados en diferentes partes de Colombia (282, 283).

Las características clínicas de los pacientes con EM entre regiones de Colombia como Antioquia y Cundiboyacá pueden variar en función de una mezcla compleja de la genética ancestral (281), gradiente latitudinal y el estrato socioeconómico. Las comparaciones entre estos grupos podrían ilustrar la influencia de las características ambientales y genéticas en el curso clínico de la EM.

3.9 Genes comunes de la Esclerosis Múltiple con otras enfermedades autoinmunes.

Las enfermedades autoinmunes comparten muchos factores genéticos que resultan en similitud de los mecanismos de la enfermedad. Por ejemplo, la región HLA se conocidos por estar asociados con varias enfermedades autoinmunes incluyendo DT1, EM, RA, así como otros (284)

Existen diferentes abordajes para la identificación de genes en enfermedades complejas como las EAls. Dentro de estos se encuentran lo estudio de Casos y controles en los que se buscan genes candidatos (estudios de asociación). Se realiza una investigación de un gen conocido cuyas funciones biológicas sugieren cumplir un papel en la patogénesis de una enfermedad, tiene un gran poder estadístico y determinan si variantes genéticas predisponen a la aparición de una enfermedad en la población, a través de la comparación de frecuencias alélicas en sitios polimórficos en grupos controles afectados o no (285).

También se realizan estudios GWAS (Genome wide associaton) que corresponde a estudios de genotipificación de cientos de miles de SNPS simultáneamente a través del genoma con el fin de identificar asociaciones genéticas con rasgos observables, con un nivel de significancia $p < 5 \times 10^{-8}$. Se usa generalmente para la identificación de genes o alelos en enfermedades complejas, encontrando variaciones comunes con baja penetrancia o variaciones raras con alta penetrancia (75).

3.10 Poli autoinmunidad

Las enfermedades autoinmunes han sido tradicionalmente consideradas como trastornos diferentes, especialmente la EM, como consecuencia de ser tratado por un médico de diferente especialidad basadas en el órgano blanco (286).

La EM comparte muchas características con otras EAls. Por ejemplo, el curso de la enfermedad que muestran períodos de remisiones y recaídas, la respuesta al tratamiento inmunosupresor, así como las características patológicas: infiltrados inflamatorios perivasculares.

Así mismo existe evidencia clínica que demuestra la co-ocurrencia de enfermedades autoinmunes en un mismo paciente con EM. Dado que los estudios han mostrado una correlación de la EM con otras EAls, la relación entre las observaciones epidemiológicas y la evidencia clínica y fisiopatológica, pueden brindar un argumento que soporte la premisa de mecanismos etiológicos compartidos en la autoinmunidad (287).

La poliautoinmunidad se define como la presencia de más de una enfermedad autoinmune que coexiste en un mismo paciente. Se diferencia de los síndromes en los que se superponen enfermedades autoinmunes y en las que los criterios de diagnóstico de dos o más enfermedades no se cumplen (79). El síndrome autoinmune múltiple, fue una entidad descrita unicialmente por Humbert y Dupond en 1988, se refiere a la presencia de 3 o mas EAls en un paciente (288).

El aumento estadístico de la susceptibilidad de las personas con una EAI a tener asociadas otras, puede ser debido a susceptibilidad genética que predispone a ambas enfermedades, a factores ambientales que se consideran potenciadores o a la alteración de la homeostasis del sistema immune de una EAI que genera susceptibilidad para una siguiente (287, 289). La evidencia de co-ocurrencia de EAls sugiere que ese desequilibrio autoinmune local puede tener consecuencias sistémicas (287).

Las EAls inician en cierto punto del ciclo de vida de un individuo. Su progresión en el tiempo varía de acuerdo con la historia natural de la enfermedad, diferentes marcadores de la enfermedad, factores genéticos, ambientales, tratamientos y estilos de vida. La habilidad de un medico de detectar una segunda EAI puede verse alterada por la presencia de características compartidas por las EAls, diagnósticos diferenciales y la falta de conocimiento de la poliautoinmunidad como una entidad clinica.

Las EAls pueden existir de forma subclinica por un periodo significativo de tiempo antes de que su diagnóstico pueda ser hecho. Esto puede deberse a diferencias en el pico de incidencia de aparición de las EAls o los efectos del tratamiento de la EAI inicial (287, 290). Es por lo anterior, que se puede pensar que el número de casos diagnosticados puede estar subestimado.

En la siguiente tabla, se muestran diferentes estudios (286, 291-431) en los que se encuentra la EM asociada con otras enfermedades autoinmunes.

Tabla 7. Poliautoinmunidad en pacientes con esclerosis múltiple

Enfermedad autoinmune	Número de casos
ETAI	772
PS	435
AR	328
UV	277
EII	243
DM1	190
AP	136
LES	97
SPA	59
SS	48
VIT	44
MG	44
EC	30
VAS	26
SAF	19
HA	17
SSC	16
CIT	14
PF	9
CBP	6
ARJ	4
AA	1
SAR	1

EM: Esclerosis Múltiple; ETAI: Enfermedad tiroidea autoinmune; PS: Psoriasis; AR: Artritis Reumatoide; UV: Uveitis; EII: Enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo Colitis Ulcerativa y Enfermedad de Crohn's); Dm1: Diabetes Mellitus 1; PA: Anemia Perniciosa; LES: Lupus Sistémico Eritematoso; SPA: Espondiloartropatía; SS: Síndrome Sjogren; VIT: Vitiligo; MG: Miastenia Gravis; EC: Enfermedad Celiaca; VAS: Vasculitis; SAF: Síndrome Antifosfolípido; HA: Hepatitis Autoinmune; SSc: Escleroderma; CIT: citopenias autoinmunes; PF: Penfigus (vulgaris, bulluoso y foliaceus); CBP: Cirrosis Biliar Primaria; JRA: Artritis Reumatoide Juvenil; AA: Alopecia Areata; SAR: Sarcoidosis

Los hallazgos encontrados en la literatura de poliautoinmunidad en EM indican la co-ocurrencia de EAIs en estos pacientes, siendo mas propensos a desarrollar enfermedades como AITD, PS, AR, UV y EII y con menor frecuencia diabetes mellitus 1, AP, LEA, SS y otras EAIs.

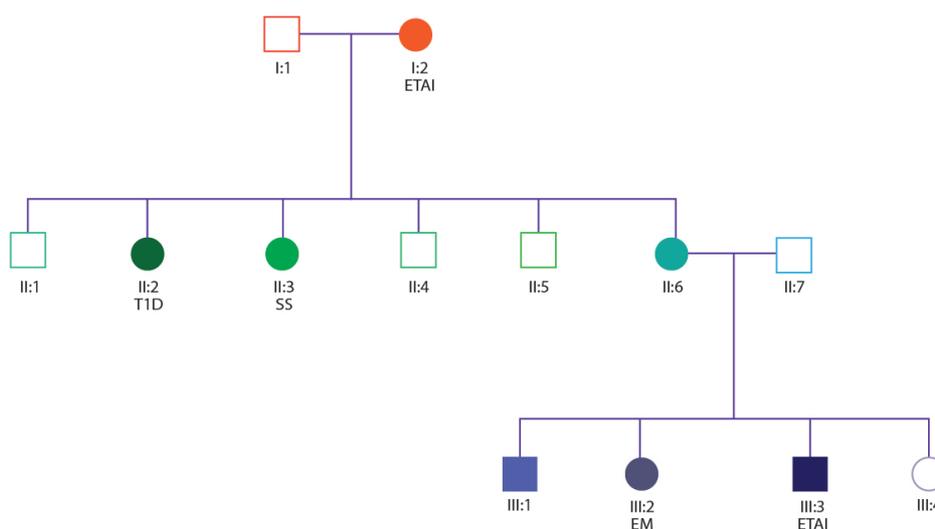
La co-existencia de EM con otras EAIs puede incrementar la discapacidad física, alterar la calidad de vida, producir alteraciones psicológicas y constituye una carga alta para el sistema de salud.

3.11 Autoinmunidad familiar

Los términos kaleidoscopio autoinmune o diátesis autoinmune se refieren a la coexistencia de EAls en los pacientes y es sus familiares y apoyan el argumento de la presencia características genéticas comunes entre las EAls (79, 432).

La Enfermedad autoinmune familiar se define como la presencia de una enfermedad autoinmune específica en varios miembros de una familia a través de las generaciones. Existen estudios que la definen como la presencia de mas de un hermano afectado en la familia (433). Otros la usan para explicar la agregación de una EAI en familiares de primer grado de un probando (434). Familias con mas de un miembro afectado con esclerosis múltiple son reconocidos como familias multiplex (435). La enfermedad autoinmune familiar se diferencia de la esporádica en la historia familiar de una EAI (79).

Figura 8. Autoinmunidad Familiar



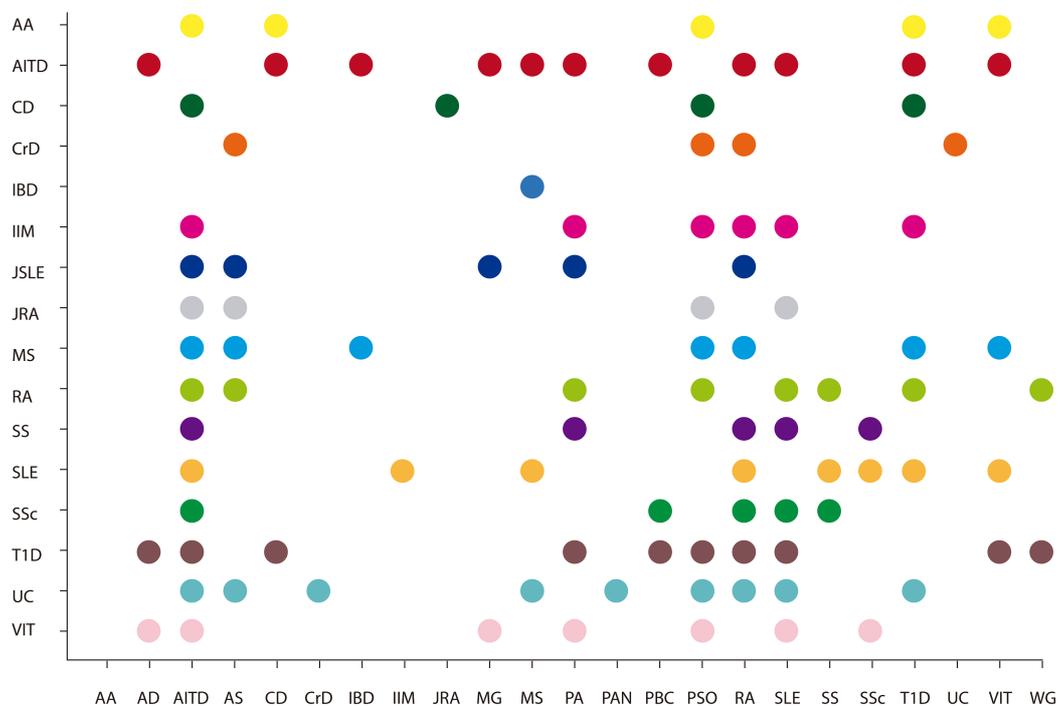
Presencia de de diferentes enfermedades autoinmunes en una familia nuclear.

Abreviaturas: AITD: Enfermedad tiroidea autoinmune, T1D: Diabetes mellitus tipo 1, SS: Síndrome Sjogren, EM: Esclerosis múltiple.

Existe también el concepto de autoinmunidad familiar que se refiere a la presencia de cualquier EAI en mas de un miembro de la familia (79) como se observa en la figura 8. Los familiares en primer grado de paciente con EM y el resto de miembros, sugieren una susceptibilidad genética común en la autoinmunidad que co-existe con factores específicos de cada enfermedad y que determinan en fenotipo clínico de cada individuo.

La historia familia de EM es considerada un factor de riesgo para otras EAIs y para la EM misma. Estudios en gemelos han mostrado una alta concordancia entre monocigotos, comparada con dicigotos, hecho consistente con la asociación con una causa heredable (436-438). Otras características de esta enfermedad compleja es que los individuos afectados tienden a agruparse en familias, término conocido como la agregación familiar o el riesgo de recurrencia (79). Se refiere a la alta frecuencia de presencia de una enfermedad en familiares de un individuo afectado al compararse con la población general. El grado de agregación familiar en la EM esta estimado entre 10-20 (439-441) lo que soporta la evidencia a favor de un componente genético.

Figura 9. Agregación de autoinmunidad familiar.



El eje vertical corresponde a la enfermedad del probando y la subdivisión por cada una de las EAI. En el eje horizontal se encuentran las enfermedades de los familiares en primer grado. Cada color pertenece a la enfermedad del probando

Abreviaturas: AA: Alopecia Areata, AD: Enfermedad de Addison, ETAI: Enfermedad tiroidea autoinmune, AS: , CD: Enfermedad Celíaca, CrD: Enfermedad de Crohn, EII: Enfermedad inflamatoria intestinal, IIM: , ARJ: Artritis reumatoide juvenil, MG: Miastenia gravis, EM: Esclerosis múltiple, AP: Anemia perniciosa, PAN: Poliarteritis nodosa, CBP: Cirrosis Biliar primaria, PSO: Psoriasis, AR: Artritis Reumatoide, LES: Lupus eritamtoso sistémico, SS: Síndrome Sjogren, SSc: Esclerodermia, CU: Colitis ulcerativa, VIT: Vitiligo, WG: Enfermedad de Wegener.

Como se resume en la tabla 8, la literatura (292, 295, 297, 298, 300-302, 314, 323, 325, 398, 442-449) muestra una asociación familiar familiar para la EM y otras EAIs. Se observan especialmente enfermedades como la artritis reumatoide,

desordenes tiroideos, diabetes mellitus 1 y enfermedad inflamatoria intestinal en familiares de pacientes con EM.

Tabla 8. Enfermedades autoinmunes en familiares de pacientes con esclerosis múltiple

EM (n)	AF (n)	AR	ETAI	DM1	EII	PS	LES	EC	VAS	VIT	SPA	SS	MG	PF	SSc	DM PM	OTR
34318	2253	694	465	437	310	128	55	29	29	16	16	13	9	9	5	4	34

EM: Esclerosis múltiple; AF: Autoinmunidad familiar; AR: Artritis reumatoide; ETAI: Enfermedad tiroidea autoinmune; DM1: Diabetes mellitus 1; EII: Enfermedad inflamatoria intestinal; PS: Psoriasis; LES: Lupus eritematosos sistémico; EC: Enfermedad celíaca; VAS: Vasculitis; SPA: Espondiloatropatia; SS: Síndrome Sjogren; MG: Miastenia gravis; PF: Penfigo; SSc: Escleroderma; DM/PM: Dermato-polimiositis; OTR: Otras

Así mismo, en la tabla 9 se observan los casos de familias de EM multiplex (292, 301, 314, 435, 437, 440, 441, 443, 444, 449-476).

Tabla 9. Esclerosis Múltiple familiar

Probandos de EM (n)	Familiares con EM (n)
50528,5	3808

3.12 Tratamiento

Vitamina D

Diferentes análogos de vitamina D han sido desarrollado para su uso terapéutico, se han demostrados sus beneficios clínicos que incluyen: Disminuye riesgo de enfermedades autoinmunes, optimiza la respuesta ante enfermedades infecciosas, contribuye a la integridad del sistema musculoesquelético incrementando la fuerza muscular, disminuye el riesgo de cáncer en particular colorectal, próstata, seno y melanoma, reduce el riesgo de enfermedades cardiovasculares (218).

La capacidad de los agonistas de VDR de inhibir las enfermedades autoinmunes se ha demostrado en modelos experimentales. No solo las previene, sino también sirve como tratamiento aditivo a los inmunosupresores.

Diferentes mecanismos reguladores de los agonistas de VDR se han observado, pero su función principal es estimulación de las células dendríticas, promoviendo sus propiedades tolerogénicas a favor de la inducción de células T reguladoras, así como la inhibición de células Th1 y Th17 (477).

Una de las limitaciones de su uso sistémico, son los posibles efectos producidos sobre el calcio, que pueden generar hipercalcemia y en casos severos calcificación de tejidos. Sin embargo, sus propiedades: anti-inflamatoria, anti-angiogénica, anti-proliferativa, protolerogénica e inmunoreguladora, que ofrecen una oportunidad de tratamiento en las enfermedades autoinmunes (478).

Rituximab

La complejidad de la terapia en las enfermedades autoinmunes es mayor por el gran número de pacientes refractarios al tratamiento estándar, y por la intolerancia de las terapias de primera línea. La aparición de las terapias biológicas ha aumentado las opciones disponibles en estas condiciones, pero su uso está limitado por la falta de aprobación.

Las células B se han implicado en la patogénesis de casi todas las enfermedades autoinmunes. Estos proporcionan un fundamento para las células B con respecto a las terapias dirigidas las vías fisiopatológicas comunes entre las enfermedades autoinmunes.

Los ensayos clínicos y series de casos con rituximab destacar la posibilidad de que las células B debe ser un objetivo terapéutico importante en las enfermedades autoinmunes. Los resultados muestran un perfil eficaz, segura y tolerable de rituximab como una estrategia de tratamiento para pacientes de difícil tratamiento enfermedades autoinmunes.

4 PROPÓSITO

La esclerosis múltiple corresponde a la segunda causa de enfermedad neurológica en pacientes jóvenes y constituye una de las principales causas de deterioro neurológico, discapacidad física, y altos costos.

Es una enfermedad compleja en la que varios factores ambientales, fisiopatológicos genéticos, geográficos y terapéuticos determinan la progresión de la enfermedad.

La comprensión de la relación de estos factores sobre la esclerosis múltiple y otras enfermedades autoinmunes, permite identificar factores predictores de severidad y deterioro clínico, constituir blancos terapéuticos, elegir la terapia farmacológica adecuada, y guiar regulaciones ambientales, todo lo cual puede promover una reducción de las disparidades de salud y describir características importantes con impacto sobre la historia natural de la enfermedad.

Basados en las siguientes observaciones sobre características que comparten las enfermedades autoinmunes en 1) género, 2) fisiopatología, 3) manifestaciones clínicas, 4) edad de inicio, 5) factores ambientales, 6) Ancestría, 7) genes, 8) poliautoinmunidad, 9) autoinmunidad familiar y 10) tratamiento; este proyecto evaluó la esclerosis múltiple como enfermedad parte de la tautología autoinmune. Esta evidencia ayudo a ilustrar el origen común de estas enfermedades crónicas y constituir factores predictores y pronósticos de esta enfermedad.

Con esta investigación se busco tener un mayor entendimiento del origen de la esclerosis múltiple como enfermedad autoinmune, así como de su curso clínico, epidemiológico, genético y terapéutico, indispensables para la orientación de las intervenciones que mejore el pronóstico de los paceutes con enfermedades autoinmunes y la formulación de políticas en salud.

5 OBJETIVOS DEL PROYECTO

5.7 Objetivo General

Identificar las 10 premisas de la tautología autoinmune en una cohorte de pacientes con esclerosis múltiple.

5.8 Objetivos Específicos

- Identificar la asociación del género y la edad de inicio con respecto a la severidad de la esclerosis múltiple.
- Determinar factores pronósticos asociados al género y la edad de inicio en esclerosis múltiple.
- Evaluar el efecto de la región y los factores ambientales sobre la progresión de la enfermedad.
- Determinar la frecuencia de más de una enfermedad autoinmune en pacientes con esclerosis múltiple y sus familiares.
- Describir mecanismos fisiopatológicos, genéticos y de ancestría comunes entre esclerosis múltiple y otras enfermedades autoinmunes.
- Incrementar el conocimiento del origen común de las enfermedades autoinmunes.
- Caracterizar clínicamente una cohorte Colombiana de pacientes con esclerosis múltiple.

6 METODOLOGÍA

6.7 Diseño

Estudio analítico de corte transversal de 201 pacientes con esclerosis múltiple confirmada del Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA), a los que se evaluaron las características principales que componen la tautología autoinmune.

6.8 Hipótesis

Las características clínicas, epidemiológicas, genéticas, ambientales y terapéuticas que comparte la esclerosis múltiple con otras enfermedades autoinmunes confirma el origen común de las enfermedades autoinmunes.

6.9 Tamaño de la muestra y población de estudio

Se incluyeron 201 pacientes del Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA) pertenecientes a regiones de Antioquia y Cundiboyaca, con diagnóstico establecido de Esclerosis múltiple (criterios de Mc Donald), posterior a su aceptación por medio del consentimiento informado.

El tamaño de muestra para estudio fue calculado con base en la fórmula para la estimación de una proporción poblacional, para lo cual se utilizó un nivel de confianza del 95%, una precisión del 5% y una prevalencia de 3.05 de esclerosis múltiple en Colombia.

El tamaño de la muestra se estimó, utilizando la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N z^2 p (1-p)}{d^2 (N-1) + z^2 p (1-p)} \quad (479)$$

6.10 Criterios de inclusión

- Pacientes que cumplen los criterios internacionales de McDonald para el diagnóstico de esclerosis múltiple (Polman et al. 2005)

6.11 Criterios de exclusión

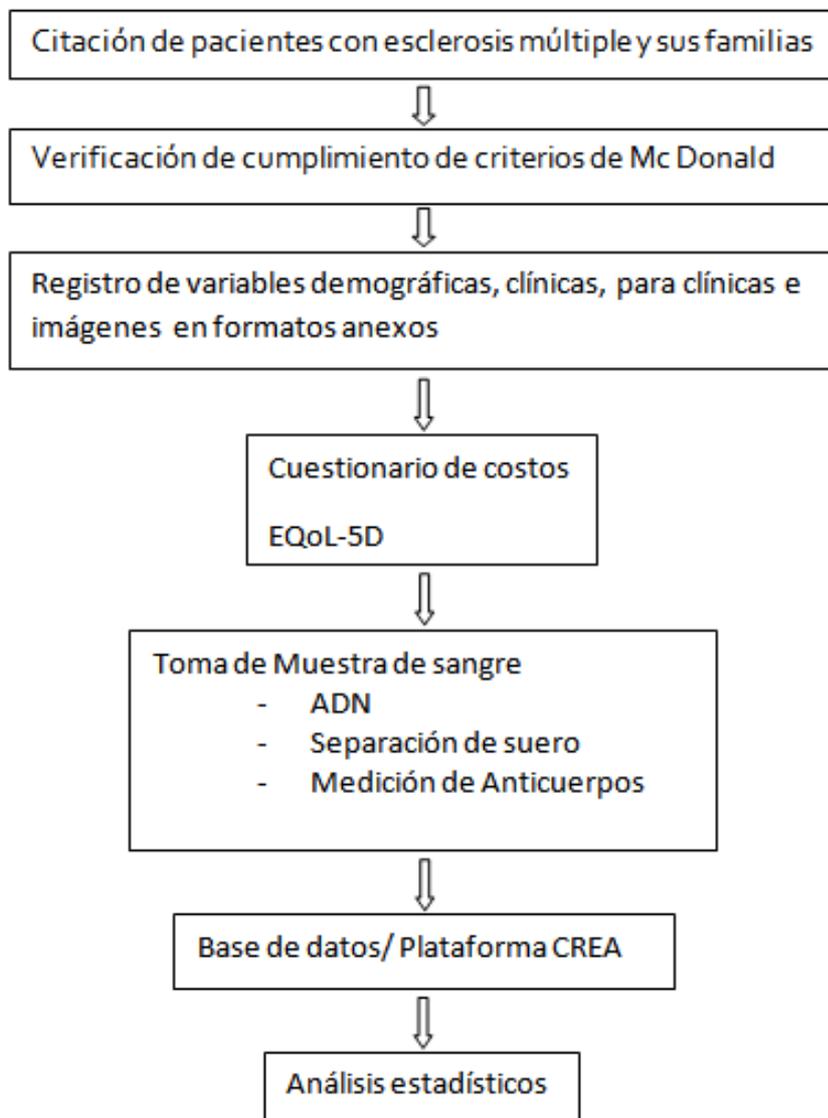
- Pacientes con alteraciones en la homeostasis del sistema inmune diferentes a las autoinmunes (inmunodeficiencias, enfermedades inflamatorias no autoinmunes)

- Pacientes con enfermedades neurológicas desmielinizantes, degenerativas, virales.
- Registros incompletos en la historia clínica y que no puedan ser verificados en forma objetiva en el paciente.

6.12 Técnicas de recolección de información

Para la inclusión de los pacientes se ejecutaron los pasos de la figura 9.

Figura 9. Flujograma de Inclusión de pacientes con Esclerosis Múltiple en el CREA.



Los datos fueron recolectados con el uso de formatos previamente establecidos en el CREA (Anexos 8.1-8.4), validados y aprobados donde se anotaron, datos demográficos (edad, género, lugar de nacimiento, ciudad actual, años de estudio, ocupación, teléfonos, estado civil, estrato socioeconómico), antecedentes personales (enfermedades

autoinmunes), antecedentes familiares de autoinmunidad, la duración de la enfermedad, síntomas iniciales y durante el curso de la enfermedad, el uso de actual y previo de medicamentos modificadores de la enfermedad, uso de esteroides.

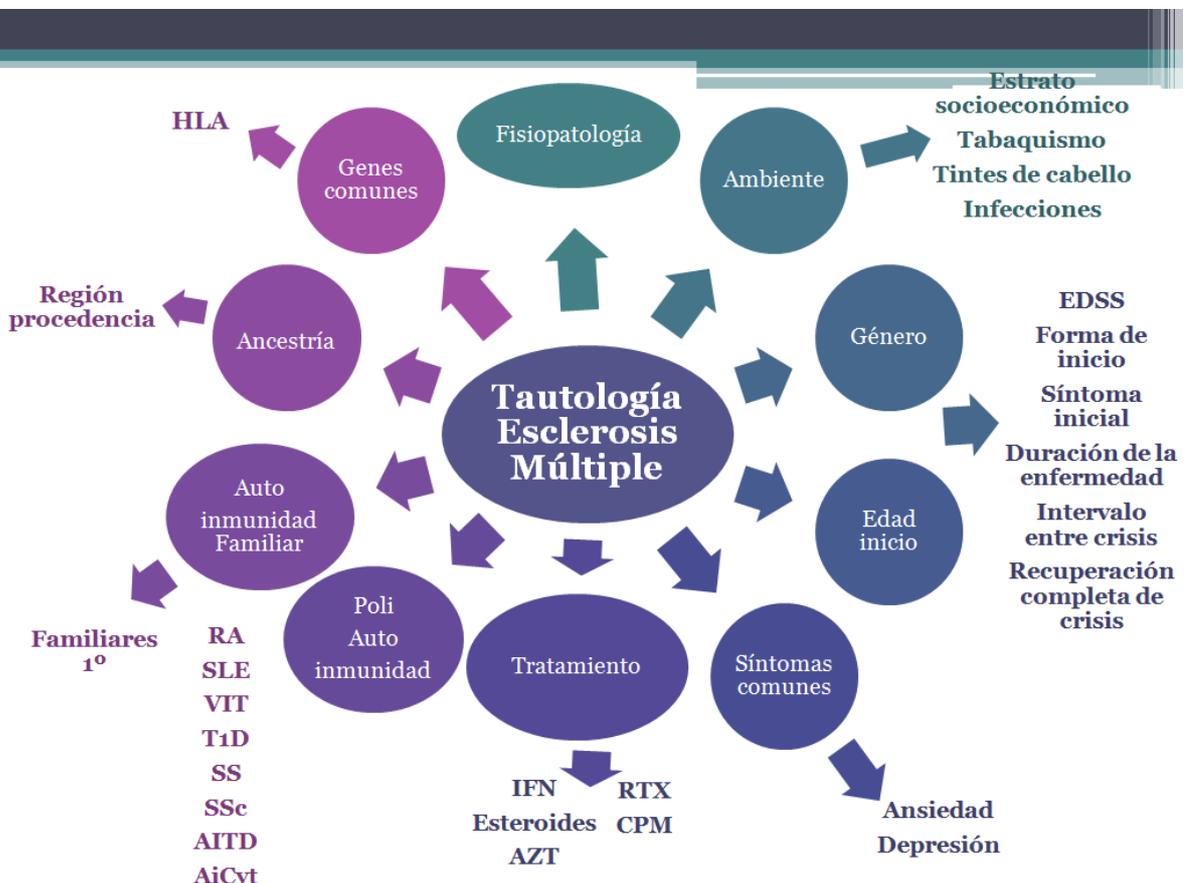
Cada paciente fue evaluado clínicamente por un Neurólogo verificando los criterios diagnósticos a partir de los formularios, la historia clínica, laboratorios, resonancia magnética nuclear, potenciales evocados y la entrevista con el paciente y el examen físico.

La información se registró en bases de datos, siguiendo procesos estandarizados para tabular datos faltantes y ambiguos siguiendo normas de codificación que permitirán registrar las variables en categorías definidas que facilitaron el análisis de los datos, conservando siempre la confidencialidad.

6.13 Variables

La definición y operacionalización de las variables de estudio se encuentran en los anexos y se esquetizan en el siguiente figura.

Figura 10. Diagrama de variables de la tautología autoinmune en la esclerosis múltiple



6.7 Calidad del dato, control de sesgos

6.13.2 Calidad del dato

La calidad del dato se aseguro con la adecuada revisión de la historia clínica, examen clínico y paraclínico del paciente, el diligenciamiento de los formatos estandarizados y la verificación de datos en la base de datos.

La historia clínica fue revisada detalladamente por los asistentes de investigación del Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes y la información fue verificada por neurólogos y reumatólogos comprobando el cumplimiento de los criterios diagnósticos. Se corroboraron y completaron datos faltantes con la evaluación del paciente.

6.13.3 Control de sesgos

Sesgos de selección: Se incluyeron pacientes provenientes de dos regiones principales del país, de todos los estratos y regímenes, remitidos de consulta neurológica y de asociaciones de pacientes de esclerosis múltiple.

Sesgos de información: Se evaluaron los datos consignados en historia clínica, la revisión de imágenes diagnósticos y de paraclínicos, la evaluación clínica del paciente y en la información proporcionada por los pacientes. Esto último podía constituir un sesgo de memoria para el análisis de algunas de las variables.

Se realizó un análisis multivariado para controlar las variables de confusión con el modelo de regresión logística.

6.14 Plan de análisis

Los datos fueron recolectados por medio de Microsoft Excel 2007 y el procesamiento y análisis de los datos se realizó en SPSS v18 versión para Windows.

- Analisis Univariado:

A las variables cuantitativas continuas se les realizó pruebas de normalidad a través del test de Kolmogorov-Smirnov y según el resultado se reportaron los estadísticos descriptivos como promedios y desviación estándar para variables cuantitativas con distribución normal y las variables con distribución no normal se reportaron como medianas y percentiles. Las variables categóricas se reportaron como frecuencias relativas y absolutas.

-Análisis Bivariado y Multivariado

Se realizó inicialmente el análisis bivariado por medio de una estimación cruda de la asociación calculando el OR con IC 95% en tablas de contingencia de 2x2 entre valores mayores o menores de 4 de la escala de EDSS y las demás variables categóricas dicotómicas. Así mismo, para las variables politómicas se aplicó prueba de Chi cuadrado de Pearson. Para las variables continuas, se realizó una prueba de comparación de medias y distribución, entre valores de EDSS menores o mayores de 4 y a través de la prueba t de student para aquellas con comportamiento normal y la prueba U Mann Whitney para aquellas con comportamiento no normal.

Se utilizó pruebas ANOVA y Kruskal-Wallis para comparación entre k muestras independientes y se aplicará Bonferroni y prueba de comparaciones múltiple para comparación entre pares.

Los resultados del análisis bivariado se ajustaron a través de análisis de regresión logística en el que se incluyeron potenciales variables de confusión. Las variables dependientes son EDSS (severidad), edad de inicio y género. Las demás variables se incluyeron al modelo como variables independientes. Todas las variables con un valor de $p < 0.05$ en el análisis bivariado se consideraron para su inclusión en el modelo multivariado, así como aquellas que no tengan significancia estadística, pero que se consideraron de plausibilidad biológica para ser incluidas en el mismo. A todos los valores obtenidos se les calculó un intervalo de confianza del 95%.

Se establecieron las frecuencias relativas y absolutas de la edad de inicio categorizada como temprana o tardío. Mediante el análisis bivariado se establecieron la asociación de la edad de inicio con las demás variables. Dado que además de interesarnos en conocer las características asociadas con las edades de inicio temprano y tardío, es de interés conocer el momento puntual de la ocurrencia de inicio de la enfermedad para lo que se realizó análisis de supervivencia paramétrico (Weibull) o semiparamétrico (Regresión de Cox).

- Revisión de la literatura

Se realizó una búsqueda a través de bases de datos electrónicas PubMed, Scopus, EMBASE de la literatura disponible para ilustrar los genes comunes y los mecanismo fisiopatológicos compartidos entre la esclerosis múltiple y otras enfermedades autoinmunes usando los siguientes términos Autoimmune Tautology, Multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, autoimmune diseases, polyautoimmunity, familial autoimmunity, autoimmunity genes, environmental factors, ancestry, shared symptoms, gender, age at onset, therapy.

A continuación se resume el tratamiento que se le dio a cada una de las variables.

Tabla 10. Plan de análisis

Variable	Objetivo	Análisis estadístico
Genes comunes	Ilustrar el origen genético común entre las enfermedades autoinmunes	Revisión crítica de la literatura
Fisiopatología	Describir mecanismo fisiopatológicos compartidos entre las enfermedades autoinmunes	Revisión crítica de la literatura
Síntomas comunes	Caracterización clínica común entre las enfermedades autoinmunes	Revisión crítica de la literatura
Tratamiento comun	Caracterización terapéutica común entre las enfermedades autoinmunes	Revisión crítica de la literatura
Poliautoinmunidad	Determinar la frecuencia de más de una enfermedad autoinmune en pacientes con esclerosis múltiple	Frecuencias relativas y acumulativas
Autoinmunidad familiar	Establecer la frecuencia de enfermedades autoinmunes en familiares de pacientes con esclerosis múltiple	Frecuencias relativas y acumulativas

Tabla 10.1 Plan de análisis 2

Variable Dependiente	Variable Independiente	Objetivo	Análisis estadístico
Severidad (Leve-Severa)	Factores Ambientales	Evaluar la asociación entre la severidad de la esclerosis múltiple y la presencia de factores ambientales (estrato socioeconómico, tabaquismo, tintes de cabello)	Promedios-Desviación estándar; Medianas , percentiles . Chi cuadrado-Test exacto de Fischer.
	Región (Ancestría)	Evaluar la asociación entre la región de origen y la severidad de la esclerosis múltiple	Promedios-Desviación estándar; Medianas , percentiles . Chi cuadrado-Test exacto de Fischer.
Edad de inicio (continua; dicotómica: inicio temprano o tardío)	Género Curso clínico Síntoma inicial Intervalo entre 1-2 crisis Poliautoinmunidad Autoinmunidad familiar Severidad	1.Evaluar la asociación entre la edad de inicio y factores pronóstico de la esclerosis múltiple 2. Evaluar el grado de correlación entre la edad de inicio (continua) y la severidad (continua).	1.Promedios-Desviación estándar; Medianas , percentiles Variables continuas: Anova paramétrico- no paramétrico Comparación entre grupos: Chi cuadrado- Test exacto de Fisher. 2.Correlación Pearson-Spearman
Género	Curso clínico Síntoma inicial Intervalo entre 1-2 crisis Poliautoinmunidad Autoinmunidad familiar Severidad	Evaluar la asociación entre la género y factores pronóstico de la esclerosis múltiple	Promedios-Desviación estándar; Medianas , percentiles . T-student- Mann Whitney.

6.15 Consideraciones éticas

El Ministerio de Salud, según resolución 8430 de 1993 sobre normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en Colombia, en su artículo 11 clasifica la investigación en humanos en tres categorías: Investigación sin riesgo, investigación con riesgo mínimo e investigación con riesgo mayor que el mínimo.

El presente trabajo se puede considerar con riesgo mínimo ya que se realizó extracción de sangre por punción venosa en adultos, y se realizarán pruebas no invasivas sin riesgo para paciente. En todo momento se mantuvo la confidencialidad de identidad e información de los pacientes por parte de los investigadores, asegurando que sólo se usaran con fines investigativos. Se obtuvo el consentimiento informado, el cual ya ha sido aprobado previamente por el Comité de Ética de la Investigación de la facultad de Medicina de la Universidad del Rosario (Proyecto macro: perfil común para enfermedades autoinmunes) de cada uno de los participantes en el estudio dándolo a entender claramente.

Se cumplieron con los lineamientos jurídicos y éticos contemplado en la modificación (Edimburgo, Escocia Octubre de 2000) de la declaración de Helsinki de la asociación médica mundial.

El desarrollo de la propuesta está basado en los principios fundamentales de la ética: *respeto por las personas, justicia y beneficencia*.

Autonomía

En éste proyecto, a pesar de tratarse de un estudio de riesgo mínimo, el consentimiento se solicitará en forma escrita e incluirá información clara y fácilmente comprensible sobre los objetivos de la investigación y los riesgos y beneficios que esta conlleva, como la voluntariedad de participar en ésta.

Respeto por las personas

La información resultante será anónima y manejada confidencialmente por el grupo de investigadores.

Justicia

Se beneficiará al grupo de personas del cual sean representativos los participantes donde se asume una proporción equitativa de los riesgos y del peso del estudio.

7 RESULTADOS

7.7 Características generales

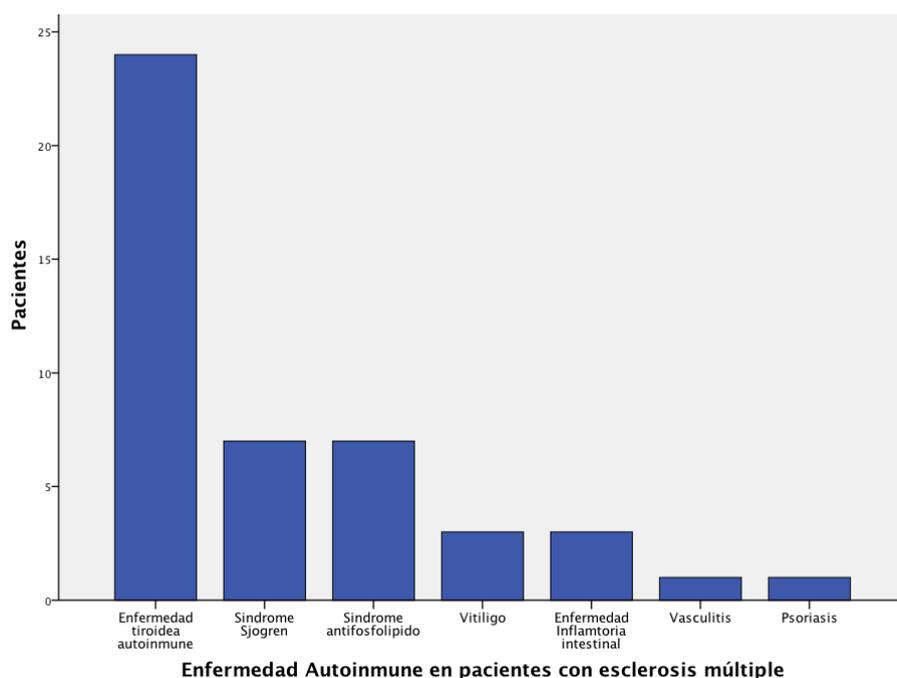
El grupo de estudio fue compuesto por 201 pacientes con diagnóstico esclerosis múltiple de regiones de Antioquia y Cundiboyaca. El 75,1% de los pacientes fueron mujeres. La mínima edad fue de 16 años, la máxima de 70 años con un promedio de 44,62 años \pm 10,9 y un nivel educativo de 13,23 años \pm 4,5. Las características demográficas se muestran en la tabla 11.

Tabla 11. Características demográficas de 201 pacientes con EM.

Variable	N (%)
Región	
Antioquia	85 (42,3)
Cundiboyaca	116 (57,7)
Género	
Mujer	151 (75,1)
Hombre	50 (24,9)
Estrato Socioeconómico	
Bajo	121 (60,2)
Alto	80 (39,8)
Ocupación	
Manual exclusivo	16 (8)
Intelectual exclusivo	39 (19,4)
Mixto	27 (13,4)
Ama de casa	42 (20,9)
Pensionado	45 (22,4)
Desempleado	23 (11,4)
Estado Civil	
Soltero	77 (38,3)
Casado- Pareja	91 (45,3)
Viudo-Divorciado	24 (11,9)
Factores Ambientales	
Cigarrillo	119 (59,2)
Café	164 (81,6)
Tintes	68 (33,8)
Infecciones	26 (12,9)
Exposicionales	28 (13,9)
EDSS	
Leve (0-3.5)	90 (44,8)
Severa (4-10)	111 (55,2)
Curso EM	
Remitente-Recurrente	141 (70,1)
Primaria progresiva	11 (5,5)
Secundaria progresiva	49 (24,4)
Síntoma inicial	
Motor	80 (39,8)
Sensitivo	98 (48,8)
Vértigo	12 (6)
Otros	11 (5,5)
Poliautoinmunidad	
Si	38 (18,9)
No	163 (81,1)
Autoinmunidad Familiar	
Si	123 (61,2)
No	78 (38,8)

La edad mínima de inicio de los síntomas de EM fue de 8 años y la máxima de 59 años con un promedio de 33,05 años \pm 11,2. La duración de la enfermedad fue de 11,64 \pm 8,4, con un total de crisis durante el curso clínico de 6,27 \pm 6,3, un intervalo entre crisis de 24,47 meses \pm 31,1 y un total de lesiones evidenciadas en resonancia magnética de 12,24 \pm 7,1. Aproximadamente el 19% y el 61% de los pacientes y sus familiares respectivamente, tenían asociada otra EAI, siendo la enfermedad tiroidea autoinmune la más frecuente en ambos casos, como se muestra en las figuras 11 y 12.

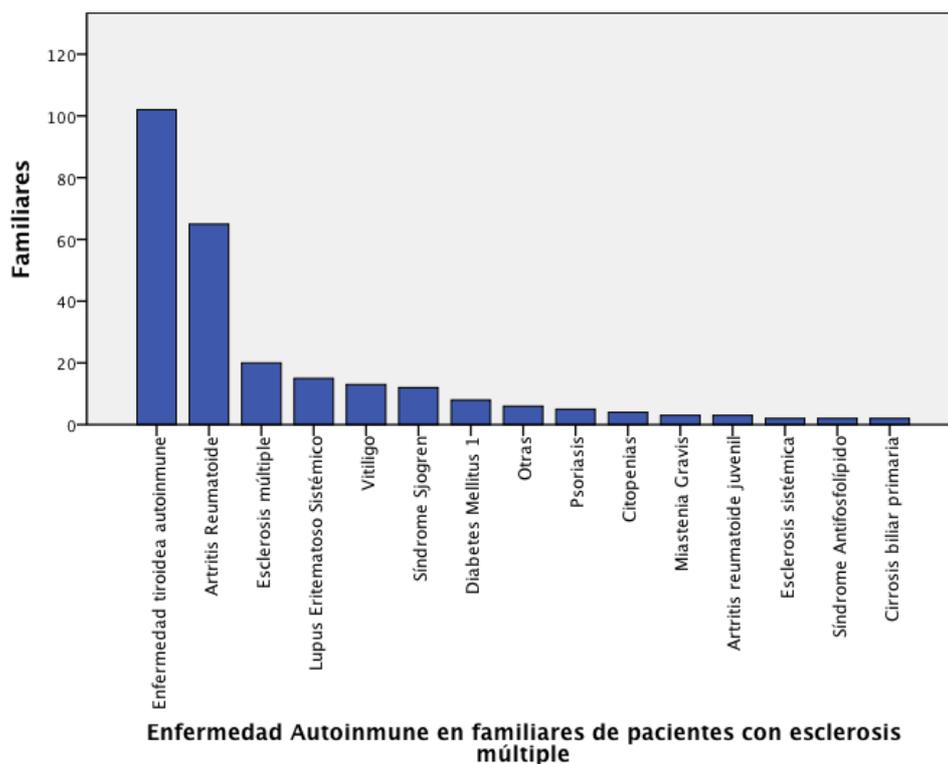
Figura 11. Poliautoinmunidad en pacientes con esclerosis múltiple



a. Variables predictoras de progresión de la enfermedad (escala de discapacidad EDSS)

El 55,2% de los pacientes tenían un puntaje mayor o igual a 4 en la escala EDSS lo que indicaba un mayor estado de severidad de la EM. Al comparar el grado de severidad entre los pacientes se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la ocupación ($p < 0,001$), la edad ($p = 0,004$), la duración de la enfermedad ($p < 0,001$), el total de crisis presentadas en el curso de la EM ($p < 0,001$).

Figura 12. Autoinmunidad familiar en pacientes con esclerosis múltiple



El pertenecer a la región de Antioquia, mostró tener una asociación estadísticamente significativa con el grado de severidad de la EM (58% vs 23%: OR 4,47, IC95% 2,41-8,29), como se observa en la tabla 12. No se encontró relación con el género, el estrato o el estado civil.

Tabla 12. Asociación de variables demográficas con EDSS

Tipo de Variable	Variable	Severa (EDSS≥4.0)	Leve (EDSS≤3.5)	OR (IC95%)	Valor p
Demográficas	Región (Antioquia)	58%(64/111)	23%(21/90)	4,47 (2,41-8,29)	<0,001
	Género(Mujer)	78%(87/111)	71%(64/90)	1,47(0,77-2,80)	0,236
	Estrato(Bajo)	60%(67/111)	60%(54/90)	1,01 (0,57-1,79)	0,959
	Estado Civil(Soltero)	44%(48/109)	35%(29/83)		0,441
	Estado Civil(Casado/Pareja)	44%(48/109)	52%(43/83)		
	Estado Civil(Viudo/Divorciado)	12%(13/109)	13%(11/83)		
	Ocupación(Manual)	6%(7/108)	11%(9/84)		
	Ocupación(Intelectual)	15%(16/108)	28%(23/84)		
	Ocupación(Mixto)	5%(5/108)	26%(22/84)		
	Ocupación(Ama de Casa)	28%(30/108)	14%(12/84)		<0,001
	Ocupación(Desempleado)	15%(16/108)	8%(7/84)		
	Ocupación(Pensionado)	31%(34/108)	13%(11/84)		

Dentro de las características clínicas de la EM (tabla 13), el tipo de curso clínico tuvo relación con la severidad ($p < 0,001$). De igual forma, los síntomas de tallo durante el curso de la enfermedad tuvieron una asociación

estadísticamente significativa con la escala (40 vs 26%; OR 1,91; IC95% 1,04-3,51).

Tabla 13. Asociación de variables clínicas con EDSS

Tipo de Variable	Variable	Severa (EDSS≥4.0)	Leve (EDSS≤3.5)	OR (IC95%)	Valor p
Clínicas	Poliautoinmunidad	19%(21/111)	19%(17/90)	1,00(0,49-2,04)	0,996
	Autoinmunidad Familiar	65%(72/111)	57%(51/90)	1,41(0,80-2,50)	0,236
	Síntomas Visuales	77%(85/111)	76%(68/90)	1,06(0,55-2,02)	0,866
	Síntomas Motores	95%(105/111)	92%(83/90)	1,48(0,48-4,56)	0,497
	Síntomas Sensitivos	94%(104/111)	91%(82/90)	1,45(0,50-4,16)	0,488
	Síntomas cerebelosos	60%(67/111)	57%(51/90)	1,16(0,66-2,05)	0,597
	Síntomas de tallo	40%(44/111)	26%(23/90)	1,91(1,04-3,51)	0,035
	Déficit cognitivo	53%(59/111)	50%(45/90)	1,14(0,65-1,98)	0,656
	Cefalea	9%(10/111)	18%(16/90)	0,46(0,20-1,07)	0,065
	Depresión	41%(46/111)	40%(36/90)	1,06(0,60-1,87)	0,836
	Síntoma Inicial (Motor)	48%(53/111)	30%(27/90)		0,066
	Síntoma Inicial (Sensitivo)	43%(48/111)	56%(50/90)		
	Síntoma Inicial (Vértigo)	5%(6/111)	6%(6/90)		
	Síntoma Inicial (Otros)	4%(4/111)	8%(7/90)		
	Presentación EM (Recurrente-Remitente)	53%(59/111)	91%(82/90)		<0,001
	Presentación EM (Primaria-Progresiva)	9%(10/111)	1%(1/90)		
	Presentación EM (Secundaria-Progresiva)	38%(42/111)	8%(7/90)		

Los pacientes que reportaron tener antecedente de tabaquismo (69% vs 48%; OR 2,37; IC95% 1,34-4,22), café (87% vs 74%; OR 2,38; IC95% 1,14-4,95) y tintes (24% vs 46%; OR 0,38; IC95% 0,21-0,70) demostraron tener asociación significativa por una mayor severidad de la EM (tabla 14).

Tabla 14. Asociación de factores Ambientales con EDSS

Tipo de Variable	Variable	Severa (EDSS≥4.0)	Leve (EDSS≤3.5)	OR (IC95%)	Valor p
Factores Ambientales	Tabaco	69%(76/111)	48%(43/90)	2,37(1,34-4,22)	0,003
	Café	87%(97/111)	74%(67/90)	2,38(1,14-4,95)	0,019
	Tintes	24%(27/111)	46%(41/90)	0,38(0,21-0,70)	0,002
	Infecciones	12%(13/111)	14%(13/90)	0,79(0,34-1,79)	0,566
	Exposicionales	16%(18/111)	11%(10/90)	1,55(0,68-3,55)	0,299

Se construyó un modelo predictivo de severidad, en forma jerárquica analizando de forma individual cada uno de los factores que mostraron

asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) con el hecho de tener una puntuación mayor o igual a 4 en la escala EDSS y se obtuvo el siguiente modelo global.

Tabla 15. Modelo de regresión logística para Severidad en pacientes con EM.

Variable	Parámetro	AOR (IC95%)	Valor p
Intercepto	-2.339	N.A.	0.246
Edad	0.006	1.006(0.96-1.05)	0.813
Duración	-0.014	0.986(0.93-1.04)	0.637
Número total de crisis	0.134	1.144(1.04-1.26)	0.006
Región(Antioquia)	0.979	2.66(1.04-6.77)	0.040
Presencia síntomas tallo cerebral	0.514	1.671(0.67-4.16)	0.270
Consumo de tabaco	0.343	1.409(0.59-3.32)	0.434
Consumo de café	0.819	2.269(0.77-6.70)	0.138
Uso de tintes	-0.665	0.514(0.22-1.21)	0.129
Secundaria progresiva	1.717	5.570(1.70-18.21)	0.005
Primaria progresiva	1.983	7.262(0.67-78.53)	0.103
Manual	1.142	3.132(0.59-16.72)	0.182
Intelectual	1.179	3.250(0.77-13.76)	0.109
Ama de casa	1.962	7.111(1.60-31.58)	0.010
Desempleado	1.629	5.100(1.04-24.93)	0.044
Pensionado	1.626	5.084(1.11-23.31)	0.036

El modelo anterior presenta la totalidad de variables significativas desde una perspectiva bivariada. Como se puede observar, la mayoría no resultaron significativas desde una perspectiva multivariada. Enseguida se presenta un análisis detallado del por qué de este fenómeno que se presentó por la alta presencia de correlaciones entre las variables independientes (multicolinealidad).

Multicolinealidad

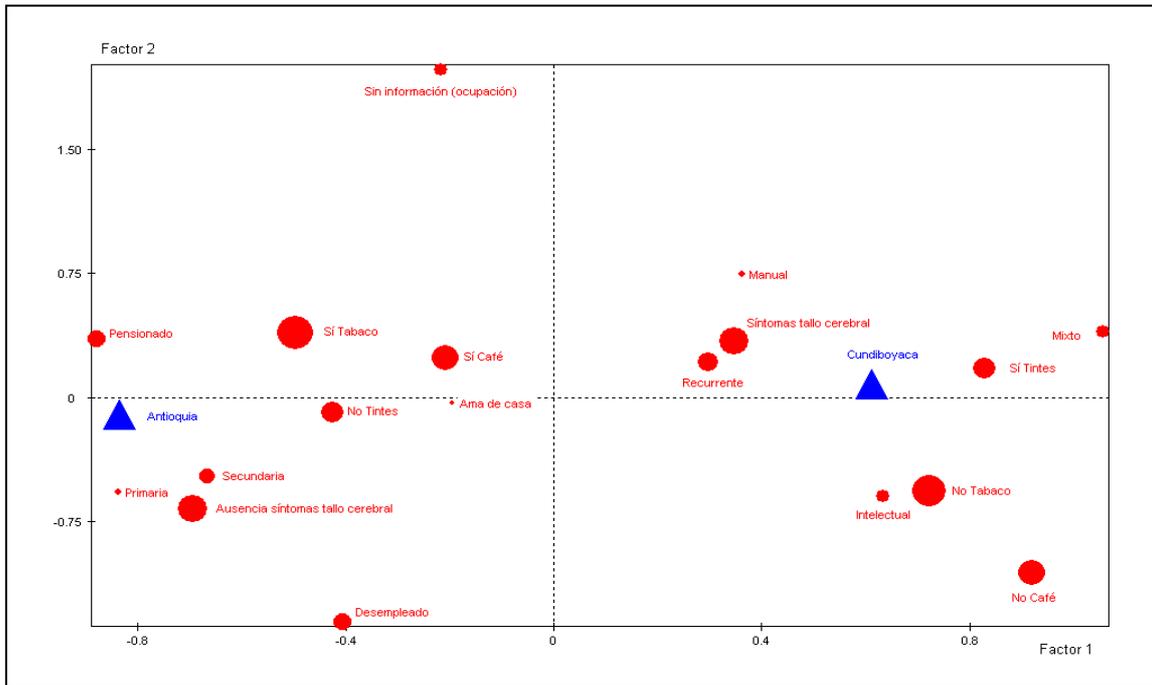
Variables independientes nominales

A continuación se presenta el primer plano factorial de un análisis de correspondencias múltiples con el fin de explorar la existencia de posibles asociaciones entre las variables categóricas que mostraron estar correlacionadas, desde una perspectiva bivariada, con el grado de severidad de la enfermedad. Específicamente en él se incluye las variables región de ubicación del paciente, consumo de tabaco, consumo de café, uso de tintes, ocupación, presentación de la esclerosis múltiple y presencia de síntomas de tallo cerebral.

En este primer plano factorial se observa la existencia de dos grupos de pacientes discriminados de acuerdo al lugar de procedencia (triángulos en color azul). En primer lugar, los pacientes ubicados en Antioquia se caracterizan por consumir cigarrillo y café, no haber hecho uso de tintes y por presentar ausencia de síntomas de tallo cerebral. En contraste, los pacientes de la región

cundiboyacense se caracterizan por no consumir café o cigarrillo, por haber hecho o hacer uso de tintes y por presentar síntomas de tallo cerebral. La ocupación y la presentación de la esclerosis múltiple si bien tienden a ubicarse hacia alguna de estas dos regiones, su grado de asociación no es alto como lo ilustra el tamaño¹ de la figura asociada a cada una de sus respectivas modalidades.

Figura 13. Análisis de correspondencias múltiples para severidad de la esclerosis múltiple



Varianza Explicada (29%)

El tamaño de cada una de las figuras asociada a las respectivas modalidades de las variables estudiadas es indicador de la calidad de éstas en el primer plano factorial. Entre más grande la figura, más precisa es la asociación y entre más pequeña, peor será la conclusión que de ellas se podrá extraer

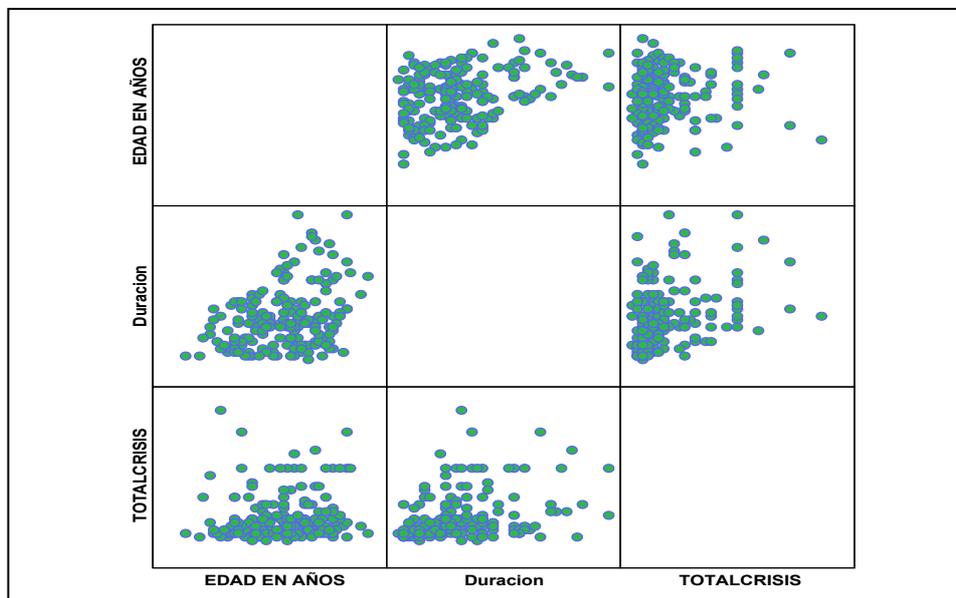
Los resultados expuestos en el anterior gráfico en el cual se observaron amplias diferencias entre los pacientes de Antioquia y los de la región Cundiboyacense así como el alto efecto de Antioquia sobre severidad de la enfermedad, nos lleva a preguntarnos si es la región la responsable de la severidad o por el contrario son las condiciones disímiles entre los pacientes de las dos regiones los responsables de este fenómeno. Asumiendo que es la región² la que responsable del fenómeno, a continuación se presenta un análisis de correlación entre las variables independientes de tipo continuo las cuales no fueron incluidas en el análisis de correspondencias múltiples.

Variables independientes continuas

Una vez que se ha determinado la existencia de importantes asociaciones entre las variables nominales asociadas significativamente con el grado de

severidad de la enfermedad, a continuación se presenta un análisis de asociación estadística entre las variables independientes continuas asociadas significativamente con la severidad de la esclerosis múltiple.

Figura 14. Diagrama de dispersión entre edad, duración de la enfermedad y total de crisis de los pacientes.



Correlación Spearman (Edad vs Duración): 0.293(p_valor=<0.001)
Correlación Spearman (Edad vs Total de crisis): 0.157(p_valor=0.032)
Correlación Spearman (Duración vs Total de crisis): 0.405(p_valor=<0.001)

En el gráfico de dispersión de la parte de arriba así como en sus correspondientes coeficientes de correlación expuestos en el pie de dicha figura, se observa una correlación estadística significativa y positiva entre la edad del paciente, la duración de su enfermedad y el número total de crisis que han presentado.

Una vez que se ha detectado la existencia de asociaciones estadísticas significativas tanto para las variables independientes nominales como para las continuas, a continuación se presenta el modelo de regresión logística multivariado en el cual se incluye la región, las variables menos asociadas con ésta (presentación de la esclerosis múltiple y ocupación) y el número total de crisis como representante de las variables de tipo continuo. El ajuste de este modelo fue evaluado a través de la prueba de Hosmer y Lemeshow la cual presentó un buen ajuste ($p=0.318$).

Finalmente se determinó que los factores que en conjunto explicaron el evento fueron: el número total de crisis, proceder de Antioquia, el curso secundario progresivo, la ocupación de tipo manual exclusivo, el ser ama de casa, desempleado y pensionado.

Tabla 16. Modelo de regresión logística para la severidad en pacientes con esclerosis múltiple

Variable	Parámetro	AOR (IC95%)	Valor p
Intercepto	-3.670	N.A.	<0.001
Número total de crisis	0.106	1.112(1.03-1.21)	0.009
Región(Antioquia)	1.062	2.891(1.31-6.40)	0.009
Secundaria progresiva	1.537	4.652(1.53-14.20)	0.007
Primaria progresiva	1.789	5.984(0.64-55.56)	0.116
Manual	1.333	3.794(0.79-18.26)	0.096
Intelectual	1.039	2.828(0.73-11.03)	0.134
Ama de casa	2.016	7.511(1.92-29.35)	0.004
Desempleado	1.802	6.062(1.33-27.60)	0.020
Pensionado	1.880	6.552(1.62-26.56)	0.008

b. Asociación de características clínicas y demográficas con el Género

De 201 pacientes con esclerosis múltiple, el 75,1% correspondieron a mujeres. Al comparar los pacientes pertenecientes a ambos géneros y las características demográficas (tabla 17), el estado civil ($p=0,006$), la ocupación ($p<0.001$), la región (48% vs 22%; OR 3,4; IC95% 1,62-7,15) y el estrato socioeconómico (44% vs 28%; OR 1,997; IC95% 0,99-4,0) se encontraron asociados al sexo femenino.

Tabla 17. Asociación de características clínicas de EM con el género

Tipo de variable	Variable	Mujer	Hombre	OR (IC95%)	Valor p
Demográficas	Región (Antioquia)	49%(74/151)	22%(11/50)	3,40 (1,62-7,15)	0,001
	Estrato Socioeconómico (Alto)	44%(66/151)	28%(14/50)	1,997 (0,99-4,00)	0,05
	Presentación EM (Recurrente-Remitente)	72%(108/151)	66%(33/50)		0,264
	Presentación EM (Primaria-Progresiva)	4%(6/151)	10%(5/50)		
	Presentación EM (Secundaria-Progresiva)	24%(37/151)	24%(12/50)		
	Estado Civil(Soltero)	46%(67/146)	22%(10/46)		0,006
	Estado Civil(Casado/Pareja)	41%(60/146)	67%(31/46)		
	Estado Civil(Viudo/Divorciado)	13%(19/146)	11%(5/46)		
	Ocupación(Manual)	7%(10/145)	13%(6/47)		<0.001
	Ocupación(Intelectual)	20%(29/145)	21%(10/47)		
	Ocupación(Mixto)	13%(19/145)	17%(8/47)		
	Ocupación(Ama de Casa)	29%(42/145)	0%(0/47)		
	Ocupación(Desempleado)	8%(11/145)	26%(12/47)		
	Ocupación(Pensionado)	23%(34/145)	23%(11/47)		

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ser mujer y la presencia de otras enfermedades autoinmunes en los pacientes (25% vs 2%; OR 15,9: IC95% 2,12-119,2) y en sus familiares (67% vs 44%; OR 2,57: IC95% 1,34-4,94). Así como en la presencia de síntomas visuales (80% vs 64%; OR 2,27: IC95% 1,12-4,58) (tabla 18).

Tabla 18. Asociación de características clínicas de EM con el género

Tipo de variable	Variable	Mujer	Hombre	OR (IC95%)	Valor p
Clínicas	Poliautoinmunidad	25%(37/151)	2%(1/50)	15,90 (2,12-119,2)	0,0001
	Autoinmunidad Familiar	67% (101/151)	44%(22/50)	2,57 (1,34-4,94)	0,004
	Síntomas Visuales	80%(121/151)	64%(32/50)	2,27 (1,12-4,58)	0,020
	Síntomas Motores	92%(139/151)	98%(49/50)	0,26 (0,03-2,05)	0,301*
	Síntomas Sensitivos	92%(139/151)	94%(47/50)	0,74 (0,20-2,73)	0,766*
	Síntomas cerebelosos	60%(91/151)	54%(27/50)	1,29 (0,68-2,46)	0,435
	Síntomas de tallo	36%(54/151)	26%(13/50)	1,58 (0,78-3,24)	0,204
	Déficit cognitivo	54%(82/151)	44%(22/50)	1,51 (0,79-2,88)	0,25
	Cefalea	12%(18/151)	16%(8/50)	0,71 (0,29-1,75)	0,456
	Depresión	41%(62/151)	40%(20/50)	1,04(0,54-2,00)	0,895
	EDSS (Leve)	58%(87/151)	52%(26/50)	0,68 (0,36-1,29)	0,236
	Síntoma Inicial (Motor)	39%(59/151)	42%(21/50)		0,585
	Síntoma Inicial (Sensitivo)	51%(77/151)	42%(21/50)		
	Síntoma Inicial (Vértigo)	5%(8/151)	8%(4/50)		
	Síntoma Inicial (Otros)	5%(7/151)	8%(4/50)		
*Test Exacto de Fischer					

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el género y los factores ambientales (tabla 19).

Tabla 19. Asociación de factores Ambientales con el sexo femenino

Variable	Variable	Mujer	Hombre	OR (IC95%)	Valor p
Factores Ambientales	Tabaco	58%(87/151)	64%(32/50)	0,76 (0,39-1,48)	0,426
	Café	84%(127/151)	74%(37/50)	1,86 (0,86-4,00)	0,11
	Infecciones	12%(18/151)	16%(8/50)	0,71 (0,29-1,75)	0,456
	Exposicionales	14%(21/151)	14%(7/50)	0,99 (0,39-2,49)	0,987

Se construyó un modelo de asociación del género, analizando cada uno de los factores que mostraron asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) con el hecho de pertenecer al género femenino. Se encontró que los factores de región, autoinmunidad familiar y estado civil presentaban problemas de colinealidad por lo que no fueron incluidos en el modelo.

Las mujeres presentaban mayor poliautoinmunidad, autoinmunidad familiar, síntomas visuales, y una tendencia a pertenecer en su mayoría a estrato alto.

Tabla 20. Modelo de regresión logística para el género en pacientes con esclerosis múltiple

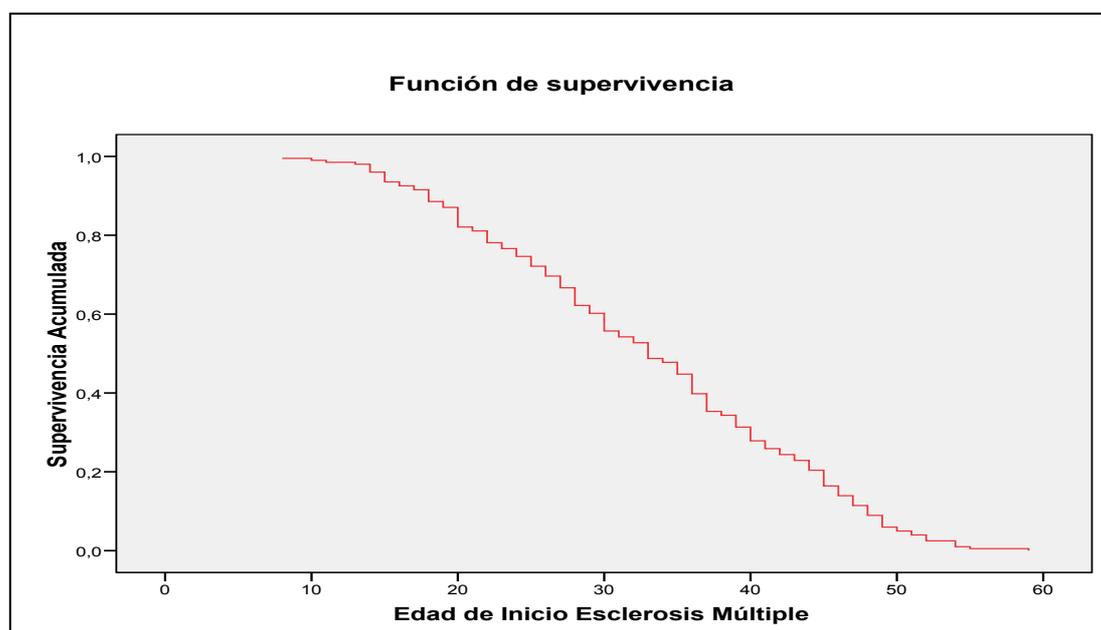
Variable	Parámetro	AOR (IC95%)	Valor p
Intercepto	-5.399	N.A.	<0.001
Poliautoinmunidad	2.599	13.445(1.772–102.009)	0.012
Autoinmunidad	0.772	2.164(1.085-4.316)	0.028
Síntomas visuales	0.861	2.365(1.097-5.101)	0.028
Estrato alto	0.718	2.050(0.968-4.342)	0.061*

*Significativo al 90%

c. Edad de inicio

Al explorarse la edad de inicio de la enfermedad de los 201 pacientes investigados se encontró que el promedio y la mediana se ubican en 33.055 y 33 años respectivamente, asimismo, la edad mínima observada fue de 8 años, la máxima de 59 años y las edades más frecuentes de inicio fueron los 20 y los 36 años (bi-modal). La Figura ilustra la función de supervivencia acumulada estimada para la variable de interés, en ella

Figura 15. Función de supervivencia acumulada para la edad de inicio de la esclerosis múltiple



No se observan patrones o rangos de edad en los cuales aumente o decrezca en forma significativa el inicio de esta enfermedad.

Se evaluó la hipótesis de igualdad de las distribuciones de supervivencia en los diferentes niveles de las variables de interés (prueba de hipótesis de Log Rank (Mantel-Cox)).

Como lo ilustran los resultados expuestos en la Tabla 21, se detectó una edad de inicio de la EM significativamente más temprana (valor $p < 0.005$) entre los pacientes que manifestaron ser de la región de Antioquia, con ausencia de síntomas de tallo, de déficit cognitivo y de episodios de depresión, no consumidores de cigarrillo y café, con ausencia de exposicionales, los solteros y aquellos que ejercen un oficio de tipo intelectual o se encuentran en situación de desempleo. Así mismo, con un nivel de confianza del 90%, se detectó una edad de inicio más temprana entre los pacientes ausentes de poliautoinmunidad, con autoinmunidad familiar, con presencia de síntomas cerebelosos y los que no han hecho uso de tintes.

Tabla 21. Media y mediana de edad de inicio – prueba de hipótesis de igualdad de distribuciones de supervivencia para las diferentes modalidades de las variables de interés.

Variable	Modalidad	Edad de Inicio (años)		Chi-cuadrado (Log Rank)	Valor p
		Media	Mediana		
Región	Cundiboyaca	34.16	35.00	3.872	0.049
	Antioquia	31.54	31.00		
Género	Hombre	32.44	30.00	0.037	0.846
	Mujer	33.26	34.00		
Poliautoinmunidad	No	32.26	32.00	2.777	0.096
	Sí	36.45	36.00		
Autoinmunidad Familiar	No	34.63	35.00	3.704	0.054
	Sí	32.06	33.00		
Estrato Socioeconómico	Alto	32.51	33.00	0.553	0.457
	Bajo	33.41	33.00		
Síntomas Visuales	No	35.39	36.00	0.947	0.331
	Sí	32.32	33.00		
Síntomas Motores	No	34.00	33.00	0.074	0.786
	Sí	33.00	36.00		
Síntomas Sensitivos	No	34.73	36.00	0.129	0.720
	Sí	32.92	33.00		
Síntomas cerebelosos	No	34.54	35.00	3.268	0.061
	Sí	32.00	31.00		
Síntomas de tallo	No	34.66	35.00	7.357	0.007
	Sí	29.84	30.00		
Déficit cognitivo	No	31.31	30.00	3.998	0.046
	Sí	34.68	35.00		
Cefalea	No	32.83	33.00	1.095	0.295
	Sí	34.58	37.00		
Depresión	No	31.79	30.00	4.798	0.028
	Sí	34.89	36.00		
Tabaco	No	30.46	28.00	5.155	0.023
	Sí	34.84	35.00		
Café	No	27.40	27.00	9.743	0.002
	Sí	34.33	36.00		
Uso de Tintes	No	32.04	32.00	3.688	0.055
	Sí	35.03	36.00		
Infecciones	No	33.02	33.00	0.071	0.790
	Sí	33.31	34.00		
Exposicionales	No	32.54	33.00	5.953	0.015
	Sí	36.25	35.00		

Variable	Modalidad	Edad de Inicio (años)		Chi-cuadrado (Log Rank)	Valor p
EDSS (Leve)	Severa	32.92	33.00	0.233	0.630
	Leve	33.22	35.00		
Síntoma Inicial	Motor	33.55	33.00	1.821	0.610
	Sensitivo	32.33	31.00		
	Vértigo	33.50	31.00		
	Otros	35.46	39.00		
Presentación	Recurrente-Remitente	33.74	35.00	0.502	0.778
	Primaria-Progresiva)	32.73	36.00		
	Secundaria-Progresiva)	31.14	30.00		
Estado Civil	Soltero	28.25	27.00	18.264	<0.001
	Casado/Pareja	39.29	41.00		
	Viudo/Divorciado	34.91	35.00		
Ocupación	Manual	34.37	33.00	11.147	0.049
	Intelectual	28.23	27.00		
	Ama de Casa	36.38	36.00		
	Desempleado	30.47	28.00		
	Pensionado	34.62	36.00		
	Mixto	31.66	33.00		

Finalmente, como lo ilustran los resultados expuestos en la Tabla 22, se observó un alto grado de correlación entre presentar una edad mayor y presentar una edad de inicio de la enfermedad tardío (correlación positiva), así mismo, se encontró un alto grado de asociación entre presentar una edad de inicio tardío y presentar un periodo de duración de la enfermedad relativamente corto (correlación negativa). No se detectaron correlaciones importantes entre la edad de inicio de la enfermedad y variables como el número de años cursados, el total de placas, el total de crisis y el intervalo entre crisis.

Tabla 22. Coeficiente de correlación de Spearman entre la edad de inicio de la esclerosis múltiple y las variables continuas de interés.

Variable	Coeficiente Correlación	Valor p
Edad	0.714	<0.001
Nivel Educativo	-0.028	0.695
Duración	-0.394	<0.001
Total de placas	-0.148	0.041
Total de crisis	-0.126	0.085
Intervalo entre crisis (meses)	0.043	0.579

Por otra parte la edad de inicio ha sido relacionada con diferencias en el curso clínico, por lo que a partir de 15 pacientes con edad de inicio temprano (menor de 16 años) y 12 con inidio tardío (mayor de 50 años) se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la edad ($p=0,0001$), la duración de la enfermedad ($p=0,004$), el total de crisis ($p=0,035$), la presencia

de poliautoinmunidad (0% vs 42%; OR 3,14: IC95% 1,71-5,79), síntomas visuales (100% vs 67%; OR 0,35: IC95% 0,19-0,61), síntomas cerebelosos) 73% vs 33%; OR 5,5: IC95% 1,05-28,88), antecedente de consumo de café (53% vs 02%; OR 0,11: IC95% 0,01-1,00), antecedentes exposicionales (1% vs 50%: OR 0,071: IC95% 0,007-0,73) y una tendencia (significativo al 90%) a relacionarse con la EDSS leve (60% vs 25%: OR 4,5:IC95% 0,85-23,80).

d. Diferencias entre las regiones colombianas en la esclerosis múltiple.

El 42.3% de los pacientes eran procedentes de la región de Antioquia y el 57,7% de la región de Cundiboyacá, entre quienes se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el nivel educativo ($p=0,023$), la duración de la enfermedad ($p=0,005$), total de placas ($p=0,0001$), la autoinmunidad familiar ($p=0,001$), presentación de la EM ($p=0,001$), siendo el curso tipo secundario progresivo más frecuente en la población Antioqueña.

Tabla 23. Diferencias clínicas de EM entre regiones

Variable	Antioquia (n)	Cundiboyaca (n)	OR (IC95%)	Valorp
Estrato socioeconómico (bajo)	49	72	0.832 (0,47-1,47)	0,527
Presentación de EM				
Remitente-recurrente	48	38		
Primaria-progresiva	7	57	NA	0,0001
Secundaria-progresiva	30	15		
EDSS (leve)	21	69	0,227 (0,12-0,14)	0,0001
Poliautoinmunidad	12	26	0,57 (0,27-1,21)	0,138
Autoinmunidad Familiar	65	58	3,25 (1,75-1,21)	0,0001
Tabaco	64	55	3,38 (1,83-6,24)	0,0001
Café	77	87	3,21 (1,38-7,44)	0,005

8 DISCUSIÓN

La EM es una enfermedad autoinmune iniciada por la pérdida de tolerancia inmunológica a antígenos propios, cuyo órgano blanco es el sistema nervioso central. A pesar de afectar un solo órgano y de tener características particulares, la EM comparte diferentes rasgos clínicos, fisiopatológicos y genéticos con otras EAIs, hecho conocido como la tautología autoinmune (37). La tautología autoinmune es definida a través de 10 premisas las cuales son resumidas a partir de hallazgos propios y de la literatura en la esclerosis múltiple (tabla 24).

Tabla 24. Tautología autoinmune en la esclerosis múltiple

	CREA	Literatura
Poliautoinmunidad	18,9 %	9,4-40%
Autoinmunidad Familiar	61%	2,6-70%
Genes Comunes	HLA*	HLA, IL2R, IL7R, STAT3, CTLA4
Síntomas Comunes	Depresión, Cefalea	Depresión
Tratamiento EM	Interferón, Azatioprina, Ciclofosfamida	Interferón, Azatioprina, Ciclofosfamida, Rituximab
Factores Ambientales	Virus Ebstein Barr* Tabaquismo	Virus Ebstein Barr, Citomegalovirus, Chlamydia pp, Ps Auriginosa, Vitamina D, Tabaquismo
Fisiopatología	Infiltrado de células inflamatorias perivasculares de linfocitos y macrófagos. Respuesta Th1	
Edad de inicio	33,05 ±11,2	30 ±10
Género	3:1	3:1

La EM tiene un espectro clínico amplio con una variedad de signos y síntomas neurológicos atribuidos a lesiones de sustancia blanca. Tiene un curso impredecible, sin embargo, en el proceso de la enfermedad existen varios factores asociados con un pobre pronóstico a largo plazo, entre estos encontramos el total de crisis ($p=0,009$), la región de procedencia (Antioquia $p=0,009$), el curso clínico secundario progresivo ($p=0,007$), y la ocupación (ama de casa y desempleado $p=0,004$ y $p=0,02$ respectivamente).

La recaída es una característica clínica bien establecida de la esclerosis múltiple en la que se produce la desmielinización de los axones como resultado de una penetración de las células T activadas en el SNC que precipitan una cascada inmunológica y generan síntomas neurológicos y discapacidad (480). Las recaídas se utilizan a menudo como sustituto de la discapacidad en la EM. El total de recaídas en la EM está relacionado con la aparición de nuevas lesiones cerebrales o re-activación de las mismas, por lo que se ha comprobado su papel determinante en la progresión y severidad de la enfermedad (481, 482). Es por lo anterior que el objetivo del tratamiento modificador de la EM, es evitar la acumulación de discapacidad irreversible mediante la disminución o eliminación de aparición de nuevas crisis (483).

Varios estudios han demostrado que el número y volumen de estas lesiones predicen la aparición y severidad de recurrencias clínicas (484). Se han encontrado diferencias en el número de placas activas en diferentes subgrupos

clínicos, con un menor número en las formas remitentes-recurrentes que en las secundarias progresivas. La presentación progresiva de la EM sugiere un tipo de enfermedad caracterizado por desmielinización, pérdida axonal, daño neuronal y gliosis, si encontrásemos períodos de recuperación o remielinización, por el daño celular causado la discapacidad funcional es permanente (485).

En Colombia, diferentes estudios han hecho énfasis en los factores clínicos, genéticos y epidemiológicos (11, 13). De los que se destaca la prevalencia en el país de 3.05 pacientes con EM por cada 100.000 habitantes. Sin embargo, ninguno de ellos evalúa diferencias entre regiones.

En nuestro estudio, se compararon dos poblaciones. Uno en Antioquia (noroeste), donde se estima que más del 80% del componente racial se deriva de un fondo Caucásico (12) y otra en la región central (Cundiboyacá), una población más heterogénea.

Nuestros resultados revelaron una alta heterogeneidad de la esclerosis múltiple en Colombia, lo que podría estar relacionado con factores genéticos y ambientales, pero también puede deberse a diferencias en las técnicas diagnósticas, la estructura socioeconómica, los comportamientos de salud y el acceso médico. Al explicar las diferencias en la clínica y progresión de la enfermedad en todas las regiones colombianas, no sólo se incluye la heterogeneidad clínica y patológica de la EM, sino también diferencias en la mezcla entre las poblaciones ancestrales también (281).

Los estudios reportan que el bajo nivel socioeconómico se asocia con un aumento de las probabilidades de presentar diferentes comorbilidades (486, 487) y de alteración de la movilidad (488). En efecto, cuando existe disminución en la movilidad, los ingresos caen. También hay estudios que sugieren que la región, el estrato socio-económico y la ocupación tiene un efecto sobre el riesgo de hospitalización en pacientes con EM (489).

Conductas en salud pueden influir en los resultados relacionados con la EM. Los pacientes con un bajo nivel socioeconómico han reportado una alta prevalencia de malas conductas en salud (fumar, inactividad física, sobrepeso y obesidad) (490).

Las personas con EM tienen significativamente menos probabilidades de encontrar empleo que los de la población general y son significativamente más propensos a tener ingresos por debajo del promedio lo cual impacta en la vida de los pacientes (491).

Los pacientes con ingresos bajos pueden tener menor acceso a la atención médica con reducción de la calidad de la atención y en consecuencia, menos oportunidades para la evaluación especializada y el tratamiento adecuado. Del mismo modo, el nivel socioeconómico bajo podría estar asociado con las pobres conductas de salud y el aumento del estrés psicosocial, que pueden también explicar las diferencias en la progresión de la EM.

EM generalmente se presenta en la plenitud de la vida, afectando a los pacientes durante sus años más productivos. Así que también se ha demostrado que el aumento en la severidad de la enfermedad y la progresión se asoció con aumentos en los costos directos, indirectos e intangibles (10).

La EM tiene consecuencias físicas y psíquicas en la vida cotidiana de los pacientes, que son reflejadas en las tareas que la persona debe desempeñar en familia, en sociedad y en sus expectativas de vida (492-494). El apoyo social tiene efecto positivo en la vida cotidiana de los pacientes con EM, ayudándolos a soportar los efectos negativos de la enfermedad (495). En nuestro estudio encontramos diferencias entre el estado civil de los pacientes y el género ($p=0,006$), hallazgo acorde con otros estudios (496, 497) en los que el ser mujer puede constituir un fuerte predictor de abandono social en estos pacientes y cuando el divorcio o la separación se producen, la calidad de vida se ve afectada.

La prevalencia de los síntomas depresivos entre los pacientes del estudio fue de 40.8%, lo que se encuentra dentro de los límites apuntados en diversos estudios que alcanzan frecuencias hasta del 50% (151, 492, 494, 498)]. La depresión es el principal factor que genera una reducción en la calidad de vida en pacientes con EM (5, 165), quienes tienen puntajes de calidad de vida significativamente más bajos que pacientes con otras enfermedades crónicas (166). Nuestro estudio no encontró asociación entre la depresión y la EDSS sin embargo otros estudios han encontrado trastornos en el ánimo como determinantes en la progresión y discapacidad de la EM (499, 500)

El género femenino se confirmó como factor de riesgo para la poliautoinmuniad y la autoinmuniad familiar ($p= 0,012$ y $p=0,028$, respectivamente). Lo que confirma una de las características compartidas entre la EAls, siendo mayor la prevalencia de EAls en mujeres (40). Estas diferencias se deben a factores hormonales, genéticos, ambientales, y en el estilo de vida (49, 61, 62, 68). Algunos autores han demostrado que las mujeres se distinguen de los hombres, en las frecuencias más altas de presentar EAls concurrentes (286, 501, 502).

Aproximadamente el 19% y el 61% de los pacientes y sus familiares respectivamente, tenían asociada otra enfermedad autoinmune, siendo la enfermedad tiroidea autoinmune la más frecuente en ambos casos, lo cual es concordante con lo reportado en la literatura (286, 290, 293, 298, 300, 310, 443, 449, 503, 504).

La EM es una enfermedad heterogénea caracterizada por un curso impredecible. La edad de inicio es uno de los factores clínicos que influyen en la evolución de la enfermedad y podría contribuir a la discapacidad.

La edad de inicio juega un papel importante en la determinación del inicio de la progresión de la EM. A partir de la edad de inicio se puede predecir la probabilidad de desarrollar una forma primaria progresiva de la enfermedad. Además, la edad de inicio también puede determinar el tiempo de conversión a progresión secundaria (192).

Se han observado asociaciones significativas entre las puntuaciones de la escala de severidad (EDSS) y la edad de inicio de la enfermedad. La edad actual tiene un efecto mayor sobre puntuación EDSS que aumentó significativamente con el aumento de la edad actual, lo que confirma que la gravedad de EDSS se correlaciona inversamente con la edad de inicio y positivamente con la edad actual (205).

En conclusión, las características de la EM comunes a muchas enfermedades autoinmunes, como la mayor prevalencia en las mujeres, mecanismos fisiopatológicos comunes basados en el daño producido por las células T y/o B, heterogeneidad clínica caracterizada por períodos de recaída y remisión, evidencia de la exposición a factores ambientales, herencia poligénica moderada, susceptibilidad conferida principalmente por genes asociados al antígeno leucocitario humano (HLA), co-ocurrencia de diferentes enfermedades autoinmunes en un individuo y en los miembros de la familia, y respuesta a la terapia inmunosupresora; sirven de evidencia para explicar el origen común de las EAls.

9 BIBLIOGRAFÍA

1. George J, Levy Y, Shoenfeld Y. Immune network and autoimmunity. *Intern Med.* 1996 Jan;35(1):3-9. PubMed PMID: 8652928. Epub 1996/01/01. eng.
2. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000 Sep 28;343(13):938-52. PubMed PMID: 11006371. Epub 2000/09/28. eng.
3. Hader WJ. Disability and survival of multiple sclerosis in Saskatoon, Saskatchewan. *Can J Neurol Sci.* 2010 Jan;37(1):28-35. PubMed PMID: 20169770. Epub 2010/02/23. eng.
4. Nath A, Berger JR. Complications of immunosuppressive/immunomodulatory therapy in neurological diseases. *Curr Treat Options Neurol.* 2012 Jun;14(3):241-55. PubMed PMID: 22528294. Epub 2012/04/25. eng.
5. Janardhan V, Bakshi R. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *J Neurol Sci.* 2002 Dec 15;205(1):51-8. PubMed PMID: 12409184. Epub 2002/11/01. eng.
6. Bostrom I, Riise T, Landtblom AM. Mortality statistics for multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis in Sweden. *Neuroepidemiology.* 38. Switzerland: Basel.; 2012. p. 245-9.
7. Lalmohamed A, Bazelier MT, Van Staa TP, Uitdehaag BM, Leufkens HG, De Boer A, et al. Causes of death in patients with multiple sclerosis and matched referent subjects: a population-based cohort study. *Eur J Neurol.* 2012 Jul;19(7):1007-14. PubMed PMID: 22353360. Epub 2012/02/23. eng.
8. Kingwell E, van der Kop M, Zhao Y, Shirani A, Zhu F, Oger J, et al. Relative mortality and survival in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 83. England2012. p. 61-6.
9. Sumelahti ML, Hakama M, Elovaara I, Pukkala E. Causes of death among patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 16. England2010. p. 1437-42.
10. Naci H, Fleurence R, Birt J, Duhig A. Economic burden of multiple sclerosis: a systematic review of the literature. *Pharmacoeconomics.* 28. New Zealand2010. p. 363-79.
11. Toro J, Sarmiento OL, Diaz del Castillo A, Satizabal CL, Ramirez JD, Montenegro AC, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Bogota, Colombia. *Neuroepidemiology.* 2007;28(1):33-8. PubMed PMID: 17164568. eng.
12. Vergara I, Toro G, Amador R, Mejía D, Saavedra M. Esclerosis múltiple. Una experiencia de 30 años. *Acta Neurol Col.* 1990;6:72-86.
13. Sanchez JL, Aguirre C, Arcos-Burgos OM, Jimenez I, Jimenez M, Leon F, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Colombia. *Rev Neurol.* 2000 Dec 16-31;31(12):1101-3. PubMed PMID: 11205538. Epub 2001/02/24. Prevalencia de la esclerosis múltiple en Colombia. spa.
14. Sanchez JL, Palacio LG, Uribe CS, Londono AC, Villa A, Jimenez M, et al. Clinical features of multiple sclerosis in a genetically homogeneous tropical population. *Mult Scler.* 2001 Aug;7(4):227-9. PubMed PMID: 11548981. Epub 2001/09/11. eng.
15. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol.* 2007 Apr;61(4):288-99. PubMed PMID: 17444504. Epub 2007/04/21. eng.

16. Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 1975 Feb;51(2):137-57. PubMed PMID: 1114878. Epub 1975/02/01. eng.
17. Risco J, Maldonado H, Luna L, Osada J, Ruiz P, Juarez A, et al. Latitudinal prevalence gradient of multiple sclerosis in Latin America. *Mult Scler.* 2011;17(9):1055-9. PubMed PMID: 21551216. eng.
18. Abad P, Perez M, Castro E, Alarcon T, Santibanez R, Diaz F. Prevalence of multiple sclerosis in Ecuador. *Neurologia.* 2010;25(5):309-13. PubMed PMID: 20643041. Prevalencia de esclerosis multiple en Ecuador. spa.
19. Melcon MO, Gold L, Carra A, Caceres F, Correale J, Cristiano E, et al. Argentine Patagonia: prevalence and clinical features of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008;14(5):656-62. PubMed PMID: 18566029. eng.
20. Ribeiro SB, Maia DF, Ribeiro JB, Cardoso FA, Silva C. Clinical and epidemiological profile of patients with multiple sclerosis in Uberaba, Minas Gerais, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011 Apr;69(2A):184-7. PubMed PMID: 21537557. Epub 2011/05/04. eng.
21. Alter M, Olivares L. Multiple sclerosis in Mexico. An epidemiologic study. *Arch Neurol.* 1970 Nov;23(5):451-9. PubMed PMID: 5471651. Epub 1970/11/01. eng.
22. Carrillo-Mora P, Gonzalez-Villalva A. [Clinical characteristics and presence of antiphospholipid antibodies (anticardiolipin-beta2GP-1) cerebrospinal fluid and serum of in a series of patients with multiple sclerosis in Mexico]. *Neurologia.* 2010;25(2):71-7. PubMed PMID: 20487705. Caracteristicas clinicas y anticuerpos antifosfolipidicos (anticardiolipina-beta2GP-1) en liquido cefalorraquideo y suero en una muestra de pacientes con esclerosis multiple en Mexico. spa.
23. Vizcarra-Escobar D, Cava-Prado L, Tipismana-Barbaran M. Multiple sclerosis in Peru. A clinical-epidemiological description of a series of patients. *Rev Neurol.* 2005;41(10):591-5. PubMed PMID: 16288421. Esclerosis multiple en Peru. Descripcion clinicoepidemiologica de una serie de pacientes. spa.
24. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol.* 1983 Mar;13(3):227-31. PubMed PMID: 6847134. Epub 1983/03/01. eng.
25. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol.* 2005 May;4(5):281-8. PubMed PMID: 15847841. Epub 2005/04/26. eng.
26. Kantarci O, Wingerchuk D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Curr Opin Neurol.* 2006 Jun;19(3):248-54. PubMed PMID: 16702830. Epub 2006/05/17. eng.
27. 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 Jul;50(1):121-7. PubMed PMID: 11456302. Epub 2001/07/18. eng.
28. Vukusic S, Confavreux C. Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators. *Curr Opin Neurol.* 2007 Jun;20(3):269-74. PubMed PMID: 17495619. Epub 2007/05/15. eng.
29. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983 Nov;33(11):1444-52. PubMed PMID: 6685237. Epub 1983/11/01. eng.
30. Arcos Sánchez C, Salinas Vela F, Olmedilla González M. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la Esclerosis múltiple. *Sanidad Militar.* 2011;67(2):108-14.

31. Goodin DS. Disease-modifying therapy in MS: a critical review of the literature. Part I: Analysis of clinical trial errors. *J Neurol.* 2004 Sep;251 Suppl 5:v3-v11. PubMed PMID: 15549352. Epub 2004/11/19. eng.
32. Cubillos L AE. Análisis descriptivo preliminar de los recobros en el SGSSS 2002 a 2005 Bogotá D.C.: PARS. Ministerio de la Protección Social 2006.
33. Pinto Masis D CM. Caracterización de los recobros por tutelas y medicamentos no incluidos en los POS2004; 3:[40–61 pp.].
34. Romero M, Arango C, Alvis N, Suarez JC, Duque A. [The cost of treatment of multiple sclerosis in Colombia]. *Value Health.* 2011 Jul-Aug;14(5 Suppl 1):S48-50. PubMed PMID: 21839899. Epub 2011/08/24. Costos de la esclerosis múltiple en Colombia. spa.
35. Anaya Juan-Manuel R-VAea. *La tautología Autoinmune.* 1 ed. Colombia: Editorial Universidad del Rosario; 2012. 303 p.
36. Anaya JM SY, Correa PA, García-Carrasco, Cervera R. *Autoinmunidad y enfermedad autoinmune: Medellín:Corporación para las investigaciones biológicas; 2005.*
37. Anaya JM. The autoimmune tautology. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(6):147. PubMed PMID: 21092150. eng.
38. Fairweather D, Frisancho-Kiss S, Rose NR. Sex differences in autoimmune disease from a pathological perspective. *Am J Pathol.* 2008;173(3):600-9. PubMed PMID: 18688037. eng.
39. Voumvourakis KI, Tsiodras S, Kitsos DK, Stamboulis E. Gender hormones: role in the pathogenesis of central nervous system disease and demyelination. *Curr Neurovasc Res.* 2008 Nov;5(4):224-35. PubMed PMID: 18991657. Epub 2008/11/11. eng.
40. Gleicher N, Barad DH. Gender as risk factor for autoimmune diseases. *J Autoimmun.* 2007;28(1):1-6. PubMed PMID: 17261360. eng.
41. Koutsouraki E, Costa V, Baloyannis S. Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: a review. *Int Rev Psychiatry.* 2010;22(1):2-13. PubMed PMID: 20233110. Epub 2010/03/18. eng.
42. Oliver JE, Silman AJ. Why are women predisposed to autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Res Ther.* 2009;11(5):252. PubMed PMID: 19863777. eng.
43. Czlonkowska A, Ciesielska A, Gromadzka G, Kurkowska-Jastrzebska I. Gender differences in neurological disease: role of estrogens and cytokines. *Endocrine.* 2006;29(2):243-56. PubMed PMID: 16785600. eng.
44. Voskuhl RR. Gender issues and multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2002 May;2(3):277-86. PubMed PMID: 11937007. Epub 2002/04/09. eng.
45. Dal Canto MC, Rabinowitz SG. Experimental models of virus-induced demyelination of the central nervous system. *Ann Neurol.* 1982 Feb;11(2):109-27. PubMed PMID: 6280582. Epub 1982/02/01. eng.
46. Voskuhl RR, Palaszynski K. Sex hormones in experimental autoimmune encephalomyelitis: implications for multiple sclerosis. *Neuroscientist.* 2001 Jun;7(3):258-70. PubMed PMID: 11499404. Epub 2001/08/14. eng.
47. Nicot A. Gender and sex hormones in multiple sclerosis pathology and therapy. *Front Biosci.* 2009;14:4477-515. PubMed PMID: 19273365. eng.
48. Zaffaroni M, Ghezzi A. The prognostic value of age, gender, pregnancy and endocrine factors in multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2000;21(4 Suppl 2):S857-60. PubMed PMID: 11205363. Epub 2001/02/24. eng.

49. Knudsen GP. Gender bias in autoimmune diseases: X chromosome inactivation in women with multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2009;286(1-2):43-6. PubMed PMID: 19411081. eng.
50. Kuhlmann T, Goldschmidt T, Antel J, Wegner C, König F, Metz I, et al. Gender differences in the histopathology of MS? *J Neurol Sci.* 2009;286(1-2):86-91. PubMed PMID: 19674757. eng.
51. Allen JS, Damasio H, Grabowski TJ, Bruss J, Zhang W. Sexual dimorphism and asymmetries in the gray-white composition of the human. *Neuroimage.* 2003 Apr;18(4):880-94. PubMed PMID: 12725764. Epub 2003/05/03. eng.
52. Passe TJ, Rajagopalan P, Tupler LA, Byrum CE, MacFall JR, Krishnan KR. Age and sex effects on brain morphology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1997 Nov;21(8):1231-7. PubMed PMID: 9460088. Epub 1998/02/14. eng.
53. Peters M, Jancke L, Staiger JF, Schlaug G, Huang Y, Steinmetz H. Unsolved problems in comparing brain sizes in *Homo sapiens*. *Brain Cogn.* 1998 Jul;37(2):254-85. PubMed PMID: 9665746. Epub 1998/07/17. eng.
54. Fazekas F, Enzinger C, Wallner-Blazek M, Ropele S, Pluta-Fuerst A, Fuchs S. Gender differences in MRI studies on multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2009;286(1-2):28-30. PubMed PMID: 19709673. eng.
55. Pozzilli C, Tomassini V, Marinelli F, Paolillo A, Gasperini C, Bastianello S. 'Gender gap' in multiple sclerosis: magnetic resonance imaging evidence. *Eur J Neurol.* 10. England2003. p. 95-7.
56. Greer JM, McCombe PA. Role of gender in multiple sclerosis: clinical effects and potential molecular mechanisms. *J Neuroimmunol.* 2011;234(1-2):7-18. PubMed PMID: 21474189. eng.
57. Gonzalez DA, Diaz BB, Rodriguez Perez Mdel C, Hernandez AG, Chico BN, de Leon AC. Sex hormones and autoimmunity. *Immunol Lett.* 2010;133(1):6-13. PubMed PMID: 20637236. eng.
58. Zandman-Goddard G, Peeva E, Shoenfeld Y. Gender and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2007;6(6):366-72. PubMed PMID: 17537382. eng.
59. Pelfrey CM, Cotleur AC, Lee JC, Rudick RA. Sex differences in cytokine responses to myelin peptides in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2002;130(1-2):211-23. PubMed PMID: 12225904. eng.
60. McMurray RW. Estrogen, prolactin, and autoimmunity: actions and interactions. *Int Immunopharmacol.* 2001;1(6):995-1008. PubMed PMID: 11407318. eng.
61. Giesser BS. Gender issues in multiple sclerosis. *Neurologist.* 2002;8(6):351-6. PubMed PMID: 12801436. eng.
62. Tomassini V, Pozzilli C. Sex hormones, brain damage and clinical course of Multiple Sclerosis. *J Neurol Sci.* 2009;286(1-2):35-9. PubMed PMID: 19426994. eng.
63. Correale J, Ysrraelit MC, Gaitan MI. Gender differences in 1,25 dihydroxyvitamin D3 immunomodulatory effects in multiple sclerosis patients and healthy subjects. *J Immunol.* 2010;185(8):4948-58. PubMed PMID: 20855882. eng.
64. Eikelenboom MJ, Killestein J, Kragt JJ, Uitdehaag BM, Polman CH. Gender differences in multiple sclerosis: cytokines and vitamin D. *J Neurol Sci.* 2009;286(1-2):40-2. PubMed PMID: 19656528. eng.
65. Zorgdrager A, De Keyser J. Menstrually related worsening of symptoms in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 1997;149(1):95-7. PubMed PMID: 9168172. eng.
66. Smith R, Studd JW. A pilot study of the effect upon multiple sclerosis of the menopause, hormone replacement therapy and the menstrual cycle. *J R Soc Med.* 1992 Oct;85(10):612-3. PubMed PMID: 1433038. Pubmed Central PMCID: 1293688. Epub 1992/10/01. eng.

67. Knudsen GP, Harbo HF, Smestad C, Celius EG, Akesson E, Oturai A, et al. X chromosome inactivation in females with multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 14. England 2007. p. 1392-6.
68. Sellner J, Kraus J, Awad A, Milo R, Hemmer B, Stuve O. The increasing incidence and prevalence of female multiple sclerosis--a critical analysis of potential environmental factors. *Autoimmun Rev.* 2011;10(8):495-502. PubMed PMID: 21354338. eng.
69. Moore CS, Abdullah SL, Brown A, Arulpragasam A, Crocker SJ. How factors secreted from astrocytes impact myelin repair. *J Neurosci Res.* 2011 Jan;89(1):13-21. PubMed PMID: 20857501. Epub 2010/09/22. eng.
70. Holmoy T, Harbo H, Vartdal F, Spurkland A. Genetic and molecular approaches to the immunopathogenesis of multiple sclerosis: an update. *Curr Mol Med.* 2009 Jun;9(5):591-611. PubMed PMID: 19601809. Epub 2009/07/16. eng.
71. Holmoy T, Hestvik AL. Multiple sclerosis: immunopathogenesis and controversies in defining the cause. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21(3):271-8. PubMed PMID: 18448972. eng.
72. Schmidt S. Candidate autoantigens in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 1999 Jun;5(3):147-60. PubMed PMID: 10408714. Epub 1999/07/17. eng.
73. Guo MF, Ji N, Ma CG. Immunologic pathogenesis of multiple sclerosis. *Neurosci Bull.* 2008 Dec;24(6):381-6. PubMed PMID: 19037324. Epub 2008/11/28. eng.
74. Korn T. Pathophysiology of multiple sclerosis. *J Neurol.* 2008 Dec;255 Suppl 6:2-6. PubMed PMID: 19300953. Epub 2009/03/28. eng.
75. Hoffjan S, Akkad DA. The genetics of multiple sclerosis: an update 2010. *Mol Cell Probes.* 2010;24(5):237-43. PubMed PMID: 20450971. eng.
76. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol.* 2007 Jun;7(6):429-42. PubMed PMID: 17525752. Epub 2007/05/26. eng.
77. Wekerle H. Lessons from multiple sclerosis: models, concepts, observations. *Ann Rheum Dis.* 2008 Dec;67 Suppl 3:iii56-60. PubMed PMID: 19022815. Epub 2008/12/17. eng.
78. Wong CK, Ho CY, Li EK, Lam CW. Elevation of proinflammatory cytokine (IL-18, IL-17, IL-12) and Th2 cytokine (IL-4) concentrations in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2000;9(8):589-93. PubMed PMID: 11035433. Epub 2000/10/18. eng.
79. Anaya JM, Corena R, Castiblanco J, Rojas-Villarraga A, Shoenfeld Y. The kaleidoscope of autoimmunity: multiple autoimmune syndromes and familial autoimmunity. *Expert Rev Clin Immunol.* 2007 Jul;3(4):623-35. PubMed PMID: 20477166. Epub 2007/07/01. eng.
80. Kunz M, Ibrahim SM. Cytokines and cytokine profiles in human autoimmune diseases and animal models of autoimmunity. *Mediators Inflamm.* 2009;2009:979258. PubMed PMID: 19884985. Pubmed Central PMCID: 2768824. Epub 2009/11/04. eng.
81. Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, de Sauvage FJ, Gurney AL. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem.* 2003 Jan 17;278(3):1910-4. PubMed PMID: 12417590. Epub 2002/11/06. eng.
82. Segal BM. Th17 cells in autoimmune demyelinating disease. *Semin Immunopathol.* 2010 Mar;32(1):71-7. PubMed PMID: 20195867. Pubmed Central PMCID: 2874248. Epub 2010/03/03. eng.

83. Kikly K, Liu L, Na S, Sedgwick JD. The IL-23/Th(17) axis: therapeutic targets for autoimmune inflammation. *Curr Opin Immunol.* 2006 Dec;18(6):670-5. PubMed PMID: 17010592. Epub 2006/10/03. eng.
84. Lubberts E, Koenders MI, van den Berg WB. The role of T-cell interleukin-17 in conducting destructive arthritis: lessons from animal models. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(1):29-37. PubMed PMID: 15642151. Pubmed Central PMCID: 1064899. Epub 2005/01/12. eng.
85. Crow MK. Type I interferon in organ-targeted autoimmune and inflammatory diseases. *Arthritis Res Ther.* 2010;12 Suppl 1:S5. PubMed PMID: 21303493. Pubmed Central PMCID: 2991778. Epub 2011/02/15. eng.
86. Holmoy T. Immunopathogenesis of multiple sclerosis: concepts and controversies. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2007;187:39-45. PubMed PMID: 17419827. Epub 2007/04/11. eng.
87. Lock C, Hermans G, Pedotti R, Brendolan A, Schadt E, Garren H, et al. Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis. *Nat Med.* 2002 May;8(5):500-8. PubMed PMID: 11984595. Epub 2002/05/02. eng.
88. Satoh J, Nakanishi M, Koike F, Miyake S, Yamamoto T, Kawai M, et al. Microarray analysis identifies an aberrant expression of apoptosis and DNA damage-regulatory genes in multiple sclerosis. *Neurobiol Dis.* 2005 Apr;18(3):537-50. PubMed PMID: 15755681. Epub 2005/03/10. eng.
89. Sellebjerg F, Datta P, Larsen J, Rieneck K, Alsing I, Oturai A, et al. Gene expression analysis of interferon-beta treatment in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008 Jun;14(5):615-21. PubMed PMID: 18408020. Epub 2008/04/15. eng.
90. van der Pouw Kraan TC, van Gaalen FA, Kasperkovitz PV, Verbeet NL, Smeets TJ, Kraan MC, et al. Rheumatoid arthritis is a heterogeneous disease: evidence for differences in the activation of the STAT-1 pathway between rheumatoid tissues. *Arthritis Rheum.* 2003 Aug;48(8):2132-45. PubMed PMID: 12905466. Epub 2003/08/09. eng.
91. Raza K, Falciani F, Curnow SJ, Ross EJ, Lee CY, Akbar AN, et al. Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(4):R784-95. PubMed PMID: 15987480. Pubmed Central PMCID: 1175027. Epub 2005/07/01. eng.
92. Batliwalla FM, Baechler EC, Xiao X, Li W, Balasubramanian S, Khalili H, et al. Peripheral blood gene expression profiling in rheumatoid arthritis. *Genes Immun.* 2005 Aug;6(5):388-97. PubMed PMID: 15973463. Epub 2005/06/24. eng.
93. Rus V, Atamas SP, Shustova V, Luzina IG, Selaru F, Magder LS, et al. Expression of cytokine- and chemokine-related genes in peripheral blood mononuclear cells from lupus patients by cDNA array. *Clin Immunol.* 2002 Mar;102(3):283-90. PubMed PMID: 11890715. Epub 2002/03/14. eng.
94. Bennett L, Palucka AK, Arce E, Cantrell V, Borvak J, Banchereau J, et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med.* 2003 Mar 17;197(6):711-23. PubMed PMID: 12642603. Pubmed Central PMCID: 2193846. Epub 2003/03/19. eng.
95. Kapadia M, Sakic B. Autoimmune and inflammatory mechanisms of CNS damage. *Prog Neurobiol.* 2011 Nov;95(3):301-33. PubMed PMID: 21889967. Epub 2011/09/06. eng.
96. Irwin MR, Miller AH. Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery. *Brain Behav Immun.* 2007;21(4):374-83. PubMed PMID: 17360153. eng.

97. McFarland HF, Martin R. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nat Immunol.* 2007 Sep;8(9):913-9. PubMed PMID: 17712344. Epub 2007/08/23. eng.
98. Ceccarelli A, Rocca MA, Valsasina P, Rodegher M, Pagani E, Falini A, et al. A multiparametric evaluation of regional brain damage in patients with primary progressive multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp.* 2009 Sep;30(9):3009-19. PubMed PMID: 19172642. Epub 2009/01/28. eng.
99. D'Haeseleer M, Cambron M, Vanopdenbosch L, De Keyser J. Vascular aspects of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2011 Jul;10(7):657-66. PubMed PMID: 21683931. Epub 2011/06/21. eng.
100. Peterson JW, Bo L, Mork S, Chang A, Trapp BD. Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol.* 2001 Sep;50(3):389-400. PubMed PMID: 11558796. Epub 2001/09/18. eng.
101. 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 Jan;58(1):65-70. PubMed PMID: 11176938. Epub 2001/02/15. eng.
102. Scarisbrick IA. The multiple sclerosis degradome: enzymatic cascades in development and progression of central nervous system inflammatory disease. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2008;318:133-75. PubMed PMID: 18219817. Epub 2008/01/29. eng.
103. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:683-747. PubMed PMID: 15771584. Epub 2005/03/18. eng.
104. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med.* 2005 Jan 17;201(2):233-40. PubMed PMID: 15657292. Pubmed Central PMCID: 2212798. Epub 2005/01/20. eng.
105. Frisullo G, Nociti V, Iorio R, Plantone D, Patanella AK, Tonali PA, et al. CD8(+)Foxp3(+) T cells in peripheral blood of relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Hum Immunol.* 2010 May;71(5):437-41. PubMed PMID: 20138197. Epub 2010/02/09. eng.
106. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med.* 2006 Mar 2;354(9):942-55. PubMed PMID: 16510748. Epub 2006/03/03. eng.
107. Neumann H, Schweigreiter R, Yamashita T, Rosenkranz K, Wekerle H, Barde YA. Tumor necrosis factor inhibits neurite outgrowth and branching of hippocampal neurons by a rho-dependent mechanism. *J Neurosci.* 2002 Feb 1;22(3):854-62. PubMed PMID: 11826115. Epub 2002/02/05. eng.
108. Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases and neuroinflammation in multiple sclerosis. *Neuroscientist.* 2002 Dec;8(6):586-95. PubMed PMID: 12467380. Epub 2002/12/07. eng.
109. Mead RJ, Singhrao SK, Neal JW, Lassmann H, Morgan BP. The membrane attack complex of complement causes severe demyelination associated with acute axonal injury. *J Immunol.* 2002 Jan 1;168(1):458-65. PubMed PMID: 11751993. Epub 2001/12/26. eng.
110. Trysberg E, Tarkowski A. Cerebral inflammation and degeneration in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2004 Sep;16(5):527-33. PubMed PMID: 15314489. Epub 2004/08/18. eng.
111. Sibbitt WL, Jr., Brooks WM, Kornfeld M, Hart BL, Bankhurst AD, Roldan CA. Magnetic resonance imaging and brain histopathology in neuropsychiatric systemic

- lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2010 Aug;40(1):32-52. PubMed PMID: 19880162. Epub 2009/11/03. eng.
112. Sakic B, Kirkham DL, Ballok DA, Mwanjewe J, Fearon IM, Macri J, et al. Proliferating brain cells are a target of neurotoxic CSF in systemic autoimmune disease. *J Neuroimmunol.* 2005 Dec;169(1-2):68-85. PubMed PMID: 16198428. Pubmed Central PMCID: 1634761. Epub 2005/10/04. eng.
113. Svenungsson E, Andersson M, Brundin L, van Vollenhoven R, Khademi M, Tarkowski A, et al. Increased levels of proinflammatory cytokines and nitric oxide metabolites in neuropsychiatric lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2001 Apr;60(4):372-9. PubMed PMID: 11247868. Pubmed Central PMCID: 1753603. Epub 2001/03/15. eng.
114. Fragoso-Loyo H, Richaud-Patin Y, Orozco-Narvaez A, Davila-Maldonado L, Atisha-Fregoso Y, Llorente L, et al. Interleukin-6 and chemokines in the neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007 Apr;56(4):1242-50. PubMed PMID: 17393453. Epub 2007/03/30. eng.
115. Liu Y, Ho RC, Mak A. The role of interleukin (IL)-17 in anxiety and depression of patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2012 Apr;15(2):183-7. PubMed PMID: 22462422. Epub 2012/04/03. eng.
116. Tiemeier H, Hofman A, van Tuijl HR, Kiliaan AJ, Meijer J, Breteler MM. Inflammatory proteins and depression in the elderly. *Epidemiology.* 2003 Jan;14(1):103-7. PubMed PMID: 12500057. Epub 2002/12/25. eng.
117. Danner M, Kasl SV, Abramson JL, Vaccarino V. Association between depression and elevated C-reactive protein. *Psychosom Med.* 2003 May-Jun;65(3):347-56. PubMed PMID: 12764206. Epub 2003/05/24. eng.
118. Nery FG, Borba EF, Viana VS, Hatch JP, Soares JC, Bonfa E, et al. Prevalence of depressive and anxiety disorders in systemic lupus erythematosus and their association with anti-ribosomal P antibodies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 32. England2008. p. 695-700.
119. Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache.* 2001 Jul-Aug;41(7):629-37. PubMed PMID: 11554950. Epub 2001/09/14. eng.
120. La Mantia L. Headache and multiple sclerosis: clinical and therapeutic correlations. *Neurol Sci.* 2009 May;30 Suppl 1:S23-6. PubMed PMID: 19415421. Epub 2009/09/04. eng.
121. Martinelli Boneschi F, Colombo B, Annovazzi P, Martinelli V, Bernasconi L, Solaro C, et al. Lifetime and actual prevalence of pain and headache in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008 May;14(4):514-21. PubMed PMID: 18562506. Epub 2008/06/20. eng.
122. Rolak LA, Brown S. Headaches and multiple sclerosis: a clinical study and review of the literature. *J Neurol.* 1990 Aug;237(5):300-2. PubMed PMID: 2230844. Epub 1990/08/01. eng.
123. D'Amico D, La Mantia L, Rigamonti A, Usai S, Mascoli N, Milanese C, et al. Prevalence of primary headaches in people with multiple sclerosis. *Cephalalgia.* 2004 Nov;24(11):980-4. PubMed PMID: 15482362. Epub 2004/10/16. eng.
124. Vacca G, Marano E, Brescia Morra V, Lanzillo R, De Vito M, Parente E, et al. Multiple sclerosis and headache co-morbidity. A case-control study. *Neurol Sci.* 2007 Jun;28(3):133-5. PubMed PMID: 17603764. Epub 2007/07/03. eng.
125. Villani V, Prosperini L, Ciuffoli A, Pizzolato R, Salvetti M, Pozzilli C, et al. Primary headache and multiple sclerosis: preliminary results of a prospective study.

Neurol Sci. 2008 May;29 Suppl 1:S146-8. PubMed PMID: 18545918. Epub 2008/07/17. eng.

126. Putzki N, Pfriem A, Limmroth V, Yaldizli O, Tettenborn B, Diener HC, et al. Prevalence of migraine, tension-type headache and trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2009 Feb;16(2):262-7. PubMed PMID: 19138330. Epub 2009/01/14. eng.

127. Doi H, Matsushita T, Isobe N, Ishizu T, Ohyagi Y, Kira J. Frequency of chronic headaches in Japanese patients with multiple sclerosis: with special reference to opticospinal and common forms of multiple sclerosis. *Headache*. 2009 Nov-Dec;49(10):1513-20. PubMed PMID: 19438737. Epub 2009/05/15. eng.

128. Putzki N, Katsarava Z. Headache in multiple sclerosis. *Curr Pain Headache Rep*. 2010 Aug;14(4):316-20. PubMed PMID: 20514531. Epub 2010/06/02. eng.

129. Nager BJ, Lanska DJ, Daroff RB. Acute demyelination mimicking vascular hemicrania. *Headache*. 1989 Jul;29(7):423-4. PubMed PMID: 2759850. Epub 1989/07/01. eng.

130. Beiske AG, Svensson E, Sandanger I, Czujko B, Pedersen ED, Aarseth JH, et al. Depression and anxiety amongst multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol*. 2008;15(3):239-45. PubMed PMID: 18215155. eng.

131. Patti F, Nicoletti A, Pappalardo A, Castiglione A, Lo Fermo S, Messina S, et al. Frequency and severity of headache is worsened by Interferon-beta therapy in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2012 Feb;125(2):91-5. PubMed PMID: 21649611. Epub 2011/06/09. eng.

132. Pollmann W, Erasmus LP, Feneberg W, Then Bergh F, Straube A. Interferon beta but not glatiramer acetate therapy aggravates headaches in MS. *Neurology*. 2002 Aug 27;59(4):636-9. PubMed PMID: 12196668. Epub 2002/08/28. eng.

133. Weder-Cisneros ND, Tellez-Zenteno JF, Cardiel MH, Guibert-Toledano M, Cabiedes J, Velasquez-Paz AL, et al. Prevalence and factors associated with headache in patients with systemic lupus erythematosus. *Cephalalgia*. 2004 Dec;24(12):1031-44. PubMed PMID: 15566417. Epub 2004/11/30. eng.

134. Appenzeller S, Costallat LT. Clinical implications of migraine in systemic lupus erythematosus: relation to cumulative organ damage. *Cephalalgia*. 2004 Dec;24(12):1024-30. PubMed PMID: 15566416. Epub 2004/11/30. eng.

135. Delfini R, Salvati M, Passacantilli E, Pacciani E. Symptomatic cervicogenic headache. *Clin Exp Rheumatol*. 2000 Mar-Apr;18(2 Suppl 19):S29-32. PubMed PMID: 10824284. Epub 2000/05/29. eng.

136. Alcorn N, Saunders S, Madhok R. Benefit-risk assessment of leflunomide: an appraisal of leflunomide in rheumatoid arthritis 10 years after licensing. *Drug Saf*. 2009;32(12):1123-34. PubMed PMID: 19916579. Epub 2009/11/18. eng.

137. Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK, et al. Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. *Ann Rheum Dis*. 2006 Oct;65(10):1357-62. PubMed PMID: 16606651. Pubmed Central PMCID: 1798315. Epub 2006/04/12. eng.

138. Lessa B, Santana A, Lima I, Almeida JM, Santiago M. Prevalence and classification of headache in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2006 Nov;25(6):850-3. PubMed PMID: 16437362. Epub 2006/01/27. eng.

139. Ainiala H, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Hietaharju A. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2001 Aug 14;57(3):496-500. PubMed PMID: 11502919. Epub 2001/08/15. eng.

140. Fernandez-Nebro A, Palacios-Munoz R, Gordillo J, Abarca-Costalago M, De Haro-Liger M, Rodriguez-Andreu J, et al. Chronic or recurrent headache in patients with systemic lupus erythematosus: a case control study. *Lupus*. 1999;8(2):151-6. PubMed PMID: 10192510. Epub 1999/04/07. eng.
141. Sfikakis PP, Mitsikostas DD, Manoussakis MN, Foukaneli D, Moutsopoulos HM. Headache in systemic lupus erythematosus: a controlled study. *Br J Rheumatol*. 1998 Mar;37(3):300-3. PubMed PMID: 9566671. Epub 1998/05/05. eng.
142. Cuadrado MJ, Sanna G. Headache and systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2003;12(12):943-6. PubMed PMID: 14714915. Epub 2004/01/13. eng.
143. Markus HS, Hopkinson N. Migraine and headache in systemic lupus erythematosus and their relationship with antibodies against phospholipids. *J Neurol*. 1992 Jan;239(1):39-42. PubMed PMID: 1541968. Epub 1992/01/01. eng.
144. Uziel Y. Headache in SLE. *Clin Exp Rheumatol*. 2000 May-Jun;18(3):421. PubMed PMID: 10895388. Epub 2000/07/15. eng.
145. Whitelaw DA, Spangenberg JJ, Rickman R, Hugo FH, Roberts M. The association between the antiphospholipid antibody syndrome and neuropsychological impairment in SLE. *Lupus*. 1999;8(6):444-8. PubMed PMID: 10483012. Epub 1999/09/14. eng.
146. Mitsikostas DD, Sfikakis PP, Goadsby PJ. A meta-analysis for headache in systemic lupus erythematosus: the evidence and the myth. *Brain*. 2004 May;127(Pt 5):1200-9. PubMed PMID: 15047589. Epub 2004/03/30. eng.
147. Maes M, Kubera M, Obuchowiczwa E, Goehler L, Brzeszcz J. Depression's multiple comorbidities explained by (neuro)inflammatory and oxidative & nitrosative stress pathways. *Neuro Endocrinol Lett*. 2011;32(1):7-24. PubMed PMID: 21407167. Epub 2011/03/17. eng.
148. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005 Feb;29(2):201-17. PubMed PMID: 15694227. Epub 2005/02/08. eng.
149. Loftis JM, Huckans M, Morasco BJ. Neuroimmune mechanisms of cytokine-induced depression: current theories and novel treatment strategies. *Neurobiol Dis*. 37. United States: Published by Elsevier Inc.; 2010. p. 519-33.
150. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 9. England 2008. p. 46-56.
151. Nyenhuis DL, Rao SM, Zajecka JM, Luchetta T, Bernardin L, Garron DC. Mood disturbance versus other symptoms of depression in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc*. 1995 May;1(3):291-6. PubMed PMID: 9375223. Epub 1995/05/01. eng.
152. Minden SL. Mood disorders in multiple sclerosis: diagnosis and treatment. *J Neurovirol*. 2000 May;6 Suppl 2:S160-7. PubMed PMID: 10871806. Epub 2000/06/29. eng.
153. Sanchez Lopez MP, Olivares Perez T, Nieto Barco A, Hernandez Perez MA, Barroso Ribal J. [Multiple sclerosis and depression]. *Rev Neurol*. 2004;38(6):524-9. PubMed PMID: 15054715. Esclerosis multiple y depression. spa.
154. Gilchrist AC, Creed FH. Depression, cognitive impairment and social stress in multiple sclerosis. *J Psychosom Res*. 1994 Apr;38(3):193-201. PubMed PMID: 8027959. Epub 1994/04/01. eng.
155. Foley FW, Traugott U, LaRocca NG, Smith CR, Perlman KR, Caruso LS, et al. A prospective study of depression and immune dysregulation in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1992 Mar;49(3):238-44. PubMed PMID: 1536625. Epub 1992/03/01. eng.

156. Pujol J, Bello J, Deus J, Cardoner N, Marti-Vilalta JL, Capdevila A. Beck Depression Inventory factors related to demyelinating lesions of the left arcuate fasciculus region. *Psychiatry Res.* 2000;99(3):151-9. PubMed PMID: 11068196. eng.
157. Rabins PV, Brooks BR, O'Donnell P, Pearlson GD, Moberg P, Jubelt B, et al. Structural brain correlates of emotional disorder in multiple sclerosis. *Brain.* 1986 Aug;109 (Pt 4):585-97. PubMed PMID: 3730806. Epub 1986/08/01. eng.
158. Zorzon M, Zivadinov R, Nasuelli D, Ukmar M, Bratina A, Tommasi MA, et al. Depressive symptoms and MRI changes in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2002;9(5):491-6. PubMed PMID: 12220380. eng.
159. Feinstein A, Roy P, Lobaugh N, Feinstein K, O'Connor P, Black S. Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. *Neurology.* 2004 Feb 24;62(4):586-90. PubMed PMID: 14981175. Epub 2004/02/26. eng.
160. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med.* 2000 Sep 28;343(13):898-904. PubMed PMID: 11006365. Epub 2000/09/28. eng.
161. Patten SB, Metz LM. Interferon beta-1 a and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis: an analysis of depression data from the PRISMS clinical trial. *Mult Scler.* 2001 Aug;7(4):243-8. PubMed PMID: 11548984. Epub 2001/09/11. eng.
162. Zephir H, De Seze J, Stojkovic T, Delisse B, Ferriby D, Cabaret M, et al. Multiple sclerosis and depression: influence of interferon beta therapy. *Mult Scler.* 2003 Jun;9(3):284-8. PubMed PMID: 12814176. Epub 2003/06/20. eng.
163. Patten SB, Metz LM, Group SS. Interferon beta1a and depression in secondary progressive MS: data from the SPECTRIMS Trial. *Neurology.* 2002 Sep 10;59(5):744-6. PubMed PMID: 12221168. Epub 2002/09/11. eng.
164. Feinstein A. Multiple sclerosis, disease modifying treatments and depression: a critical methodological review. *Mult Scler.* 2000 Oct;6(5):343-8. PubMed PMID: 11064445. Epub 2000/11/07. eng.
165. Lobentanz IS, Asenbaum S, Vass K, Sauter C, Klosch G, Kollegger H, et al. Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: disability, depressive mood, fatigue and sleep quality. *Acta Neurol Scand.* 2004 Jul;110(1):6-13. PubMed PMID: 15180801. Epub 2004/06/08. eng.
166. Dalton EJ, Heinrichs RW. Depression in multiple sclerosis: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology.* 2005 Mar;19(2):152-8. PubMed PMID: 15769199. Epub 2005/03/17. eng.
167. Bruce TO. Comorbid depression in rheumatoid arthritis: pathophysiology and clinical implications. *Curr Psychiatry Rep.* 2008 Jun;10(3):258-64. PubMed PMID: 18652795. Epub 2008/07/26. eng.
168. Dickens C, Jackson J, Tomenson B, Hay E, Creed F. Association of depression and rheumatoid arthritis. *Psychosomatics.* 2003 May-Jun;44(3):209-15. PubMed PMID: 12724502. Epub 2003/05/02. eng.
169. Sheehy C, Murphy E, Barry M. Depression in rheumatoid arthritis--underscoring the problem. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(11):1325-7. PubMed PMID: 16908510. eng.
170. Covic T, Tyson G, Spencer D, Howe G. Depression in rheumatoid arthritis patients: demographic, clinical, and psychological predictors. *J Psychosom Res.* 2006;60(5):469-76. PubMed PMID: 16650587. eng.
171. Isik A, Koca SS, Ozturk A, Mermi O. Anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2007 Jun;26(6):872-8. PubMed PMID: 16941197. Epub 2006/08/31. eng.

172. Dickens C, Creed F. The burden of depression in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Dec;40(12):1327-30. PubMed PMID: 11752500. Epub 2001/12/26. eng.
173. Ang DC, Choi H, Kroenke K, Wolfe F. Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005 Jun;32(6):1013-9. PubMed PMID: 15940760. Epub 2005/06/09. eng.
174. Treharne GJ, Hale ED, Lyons AC, Booth DA, Banks MJ, Erb N, et al. Cardiovascular disease and psychological morbidity among rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Feb;44(2):241-6. PubMed PMID: 15522922. Epub 2004/11/04. eng.
175. Scherrer JF, Virgo KS, Zeringue A, Bucholz KK, Jacob T, Johnson RG, et al. Depression increases risk of incident myocardial infarction among Veterans Administration patients with rheumatoid arthritis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009 Jul-Aug;31(4):353-9. PubMed PMID: 19555796. Epub 2009/06/27. eng.
176. Fuller-Thomson E, Shaked Y. Factors associated with depression and suicidal ideation among individuals with arthritis or rheumatism: findings from a representative community survey. *Arthritis Rheum*. 2009 Jul 15;61(7):944-50. PubMed PMID: 19565540. Epub 2009/07/01. eng.
177. Nakajima A, Kamitsuji S, Saito A, Tanaka E, Nishimura K, Horikawa N, et al. Disability and patient's appraisal of general health contribute to depressed mood in rheumatoid arthritis in a large clinical study in Japan. *Mod Rheumatol*. 2006;16(3):151-7. PubMed PMID: 16767553. Epub 2006/06/13. eng.
178. Cadena J, Vinaccia S, Perez A, Rico MI, Hinojosa R, Anaya JM. The impact of disease activity on the quality of life, mental health status, and family dysfunction in colombian patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2003 Jun;9(3):142-50. PubMed PMID: 17041449. Epub 2006/10/17. eng.
179. Covic T, Cumming SR, Pallant JF, Manolios N, Emery P, Conaghan PG, et al. Depression and anxiety in patients with rheumatoid arthritis: prevalence rates based on a comparison of the Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS) and the hospital, Anxiety and Depression Scale (HADS). *BMC Psychiatry*. 2012;12:6. PubMed PMID: 22269280. Pubmed Central PMCID: 3285517. Epub 2012/01/25. eng.
180. Wolfe F, Michaud K. Predicting depression in rheumatoid arthritis: the signal importance of pain extent and fatigue, and comorbidity. *Arthritis Rheum*. 2009 May 15;61(5):667-73. PubMed PMID: 19404997. Epub 2009/05/01. eng.
181. Kuo HK, Yen CJ, Chang CH, Kuo CK, Chen JH, Sorond F. Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2005;4(6):371-80. PubMed PMID: 15907742. eng.
182. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2009;71(2):171-86. PubMed PMID: 19188531. eng.
183. . !!! INVALID CITATION !!!
184. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol*. 2006;27(1):24-31. PubMed PMID: 16316783. eng.
185. Maier SF, Watkins LR. Cytokines for psychologists: implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. *Psychol Rev*. 1998 Jan;105(1):83-107. PubMed PMID: 9450372. Epub 1998/02/05. eng.

186. Joyce AT, Smith P, Khandker R, Melin JM, Singh A. Hidden cost of rheumatoid arthritis (RA): estimating cost of comorbid cardiovascular disease and depression among patients with RA. *J Rheumatol.* 2009 Apr;36(4):743-52. PubMed PMID: 19228658. Epub 2009/02/21. eng.
187. Lorant V, Deliege D, Eaton W, Robert A, Philippot P, Ansseau M. Socioeconomic inequalities in depression: a meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2003 Jan 15;157(2):98-112. PubMed PMID: 12522017. Epub 2003/01/11. eng.
188. Nery FG, Borba EF, Hatch JP, Soares JC, Bonfa E, Neto FL. Major depressive disorder and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Compr Psychiatry.* 2007 Jan-Feb;48(1):14-9. PubMed PMID: 17145276. Epub 2006/12/06. eng.
189. Carr FN, Nicassio PM, Ishimori ML, Moldovan I, Katsaros E, Torralba K, et al. Depression predicts self-reported disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011 Jan;20(1):80-4. PubMed PMID: 20937622. Epub 2010/10/13. eng.
190. Julian LJ, Yelin E, Yazdany J, Panopalis P, Trupin L, Criswell LA, et al. Depression, medication adherence, and service utilization in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009 Feb 15;61(2):240-6. PubMed PMID: 19177526. Pubmed Central PMCID: 2875189. Epub 2009/01/30. eng.
191. Petri M, Naqibuddin M, Carson KA, Wallace DJ, Weisman MH, Holliday SL, et al. Depression and cognitive impairment in newly diagnosed systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2010;37(10):2032-8. PubMed PMID: 20634244. eng.
192. Stankoff B, Mrejen S, Tourbah A, Fontaine B, Lyon-Caen O, Lubetzki C, et al. Age at onset determines the occurrence of the progressive phase of multiple sclerosis. *Neurology.* 2007;68(10):779-81. PubMed PMID: 17339588. eng.
193. Liguori M, Marrosu MG, Pugliatti M, Giuliani F, De Robertis F, Cocco E, et al. Age at onset in multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2000;21(4 Suppl 2):S825-9. PubMed PMID: 11205357. Epub 2001/02/24. eng.
194. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, Ceccarelli A, Livrea P. Early onset multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2000;21(4 Suppl 2):S861-3. PubMed PMID: 11205364. Epub 2001/02/24. eng.
195. Deryck O, Ketelaer P, Dubois B. Clinical characteristics and long term prognosis in early onset multiple sclerosis. *J Neurol.* 2006;253(6):720-3. Epub 2006 Mar 6.
196. Ashtari F, Shaygannejad V, Farajzadegan Z, Amin A. Does early-onset multiple sclerosis differ from adult-onset form in Iranian people. *J Res Med Sci.* 2010 Mar;15(2):94-9. PubMed PMID: 21526065. Pubmed Central PMCID: 3082796. Epub 2011/04/29. eng.
197. Renoux C, Vukusic S, Confavreux C. The natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *Clin Neurol Neurosurg.* 2008;110(9):897-904. PubMed PMID: 18534742. eng.
198. Ghezzi A. Clinical characteristics of multiple sclerosis with early onset. *Neurol Sci.* 2004;25(Suppl 4):S336-9.
199. Ghezzi A, Pozzilli C, Liguori M, Marrosu M, Milani N, Milanese C, et al. Prospective study of multiple sclerosis with early onset. *Multiple sclerosis.* 2002;8(2):115.
200. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med.* 356. United States 2007. p. 2603-13.
201. Renoux C. Natural history of multiple sclerosis: long-term prognostic factors. *Neurol Clin.* 2011;29(2):293-308. PubMed PMID: 21439442. eng.

202. Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnick D. Early onset multiple sclerosis. *Neurology*. 2002;59(7):1006.
203. Simone I, Carrara D, Tortorella C, Liguori M, Lepore V, Pellegrini F, et al. Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology*. 2002;59(12):1922-8.
204. Tremlett H, Devonshire V. Is late-onset multiple sclerosis associated with a worse outcome? *Neurology*. 2006;67(6):954-9. PubMed PMID: 17000960. eng.
205. Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Comi G. Late onset multiple sclerosis: clinical characteristics, prognostic factors and differential diagnosis. *Neurol Sci*. 2004 Nov;25 Suppl 4:S350-5. PubMed PMID: 15727232. Epub 2005/02/25. eng.
206. Kis B, Rumberg B, Berlit P. Clinical characteristics of patients with late-onset multiple sclerosis. *J Neurol*. 2008 May;255(5):697-702. PubMed PMID: 18283394. Epub 2008/02/20. eng.
207. Bermel RA, Rae-Grant AD, Fox RJ. Diagnosing multiple sclerosis at a later age: more than just progressive myelopathy. *Mult Scler*. 2010;16(11):1335-40. PubMed PMID: 20670982. eng.
208. Polliack ML, Barak Y, Achiron A. Late-onset multiple sclerosis. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(2):168-71. PubMed PMID: 11207871. eng.
209. Trojano M, Liguori M, Bosco Zimatore G, Bugarini R, Avolio C, Paolicelli D, et al. Age related disability in multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 2002;51(4):475-80.
210. Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain*. 2006;129(Pt 3):595-605. PubMed PMID: 16415309. eng.
211. Qiu W, Wu JS, Castley A, James I, Joseph J, Christiansen FT, et al. Clinical profile and HLA-DRB1 genotype of late onset multiple sclerosis in Western Australia. *J Clin Neurosci*. 2010;17(8):1009-13. PubMed PMID: 20580995. eng.
212. Wu JS, Qiu W, Castley A, James I, Mastaglia FL, Christiansen FT, et al. Modifying effects of HLA-DRB1 allele interactions on age at onset of multiple sclerosis in Western Australia. *Mult Scler*. 2010;16(1):15-20. PubMed PMID: 19995849. eng.
213. Masterman T, Hillert J. HLA-DR15 and age at onset in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2002 Mar;9(2):179-80. PubMed PMID: 11882062. Epub 2002/03/08. eng.
214. Ramagopalan SV, Byrnes JK, Dymont DA, Guimond C, Handunnetthi L, Disanto G, et al. Parent-of-origin of HLA-DRB1*1501 and age of onset of multiple sclerosis. *J Hum Genet*. 2009;54(9):547-9. PubMed PMID: 19629136. eng.
215. Bulman DE, Sadovnick AD, Ebers GC. Age of onset in siblings concordant for multiple sclerosis. *Brain*. 1991 Apr;114 (Pt 2):937-50. PubMed PMID: 2043958. Epub 1991/04/01. eng.
216. Koch M, Zhao Y, Yee I, Guimond C, Kingwell E, Rieckmann P, et al. Disease onset in familial and sporadic primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010;16(6):694-700. PubMed PMID: 20378663. eng.
217. Sadovnick AD, Yee IM, Guimond C, Reis J, Dymont DA, Ebers GC. Age of onset in concordant twins and other relative pairs with multiple sclerosis. *Am J Epidemiol*. 2009;170(3):289-96. PubMed PMID: 19546151. eng.
218. Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 4. United States2008. p. 404-12.
219. Orbach H, Zandman-Goddard G, Amital H, Barak V, Szekanecz Z, Szucs G, et al. Novel biomarkers in autoimmune diseases: prolactin, ferritin, vitamin D, and TPA levels in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 1109. United States2007. p. 385-400.

220. Marques CD, Dantas AT, Fragoso TS, Duarte AL. The importance of vitamin D levels in autoimmune diseases. *Rev Bras Reumatol.* 2010 Feb;50(1):67-80. PubMed PMID: 21125142. Epub 2010/12/03. eng
por.
221. Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Jonsson R, Szegedi A, Zold E, et al. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand J Immunol.* 68. England2008. p. 261-9.
222. Toubi E, Shoenfeld Y. The role of vitamin D in regulating immune responses. *Isr Med Assoc J.* 2010 Mar;12(3):174-5. PubMed PMID: 20684184. Epub 2010/08/06. eng.
223. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 39. United States: 2010 Elsevier Inc; 2010. p. 365-79, table of contents.
224. Miller J, Gallo RL. Vitamin D and innate immunity. *Dermatol Ther.* 23. Denmark2010. p. 13-22.
225. Arnsen Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis.* 66. England2007. p. 1137-42.
226. Adorini L. Immunomodulatory effects of vitamin D receptor ligands in autoimmune diseases. *Int Immunopharmacol.* 2. Netherlands2002. p. 1017-28.
227. Prietl B, Pilz S, Wolf M, Tomaschitz A, Obermayer-Pietsch B, Graninger W, et al. Vitamin D supplementation and regulatory T cells in apparently healthy subjects: vitamin D treatment for autoimmune diseases? *Isr Med Assoc J.* 2010 Mar;12(3):136-9. PubMed PMID: 20684175. Epub 2010/08/06. eng.
228. Suci-Foca N, Berloco P, Cortesini R. Tolerogenic dendritic cells in cancer, transplantation, and autoimmune diseases. *Hum Immunol.* 70. United States2009. p. 277-80.
229. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Miller LC. Vitamin D and autoimmune rheumatologic disorders. *Autoimmun Rev.* 9. Netherlands: 2010 Elsevier B.V; 2010. p. 507-10.
230. Bikle DD. Vitamin D and immune function: understanding common pathways. *Curr Osteoporos Rep.* 2009 Jul;7(2):58-63. PubMed PMID: 19631030. Epub 2009/07/28. eng.
231. Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol.* 92. England2006. p. 60-4.
232. Kragt J, van Amerongen B, Killestein J, Dijkstra C, Uitdehaag B, Polman C, et al. Higher levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with a lower incidence of multiple sclerosis only in women. *Mult Scler.* 15. England2009. p. 9-15.
233. Soilu-Hanninen M, Laaksonen M, Laitinen I, Eralinna JP, Lilius EM, Mononen I. A longitudinal study of serum 25-hydroxyvitamin D and intact parathyroid hormone levels indicate the importance of vitamin D and calcium homeostasis regulation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 79. England2008. p. 152-7.
234. Smolders J, Damoiseaux J, Menheere P, Hupperts R. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. *J Neuroimmunol.* 194. Netherlands2008. p. 7-17.
235. Myhr KM. Vitamin D treatment in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 286. Netherlands2009. p. 104-8.
236. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med (Maywood).* 229. United States2004. p. 1136-42.

237. Ponsonby AL, Lucas RM, van der Mei IA. UVR, vitamin D and three autoimmune diseases--multiple sclerosis, type 1 diabetes, rheumatoid arthritis. *Photochem Photobiol.* 81. United States2005. p. 1267-75.
238. Cantorna MT. Vitamin D and multiple sclerosis: an update. *Nutr Rev.* 66. United States2008. p. S135-8.
239. Fernandes de Abreu DA, Eyles D, Feron F. Vitamin D, a neuro-immunomodulator: implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. *Psychoneuroendocrinology.* 34 Suppl 1. England2009. p. S265-77.
240. Handunnetthi L, Ramagopalan SV, Ebers GC. Multiple sclerosis, vitamin D, and HLA-DRB1*15. *Neurology.* 74. United States2010. p. 1905-10.
241. Raghuvanshi A, Joshi SS, Christakos S. Vitamin D and multiple sclerosis. *J Cell Biochem.* 2008 Oct 1;105(2):338-43. PubMed PMID: 18655192. Pubmed Central PMCID: 2859312. Epub 2008/07/26. eng.
242. Cantorna MT, Humpal-Winter J, DeLuca HF. Dietary calcium is a major factor in 1,25-dihydroxycholecalciferol suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. *J Nutr.* 1999 Nov;129(11):1966-71. PubMed PMID: 10539770. Epub 1999/10/28. eng.
243. Correale J, Ysrraelit MC, Gaitan MI. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain.* 132. England2009. p. 1146-60.
244. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA.* 296. United States2006. p. 2832-8.
245. Kriegel MA, Manson JE, Costenbader KH. Does vitamin D affect risk of developing autoimmune disease?: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 40. United States: 2011 Elsevier Inc; 2011. p. 512-31 e8.
246. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 5. Netherlands2006. p. 114-7.
247. Huisman AM, White KP, Algra A, Harth M, Vieth R, Jacobs JW, et al. Vitamin D levels in women with systemic lupus erythematosus and fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2001 Nov;28(11):2535-9. PubMed PMID: 11708429. Epub 2001/11/16. eng.
248. Cutolo M, Otsa K. Review: vitamin D, immunity and lupus. *Lupus.* 17. England2008. p. 6-10.
249. Shoenfeld N, Amital H, Shoenfeld Y. The effect of melanism and vitamin D synthesis on the incidence of autoimmune disease. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 5. United States2009. p. 99-105.
250. Kamen D, Aranow C. Vitamin D in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 20. United States2008. p. 532-7.
251. Lane NE. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: bones, muscles, and joints. *Curr Rheumatol Rep.* 2010 Aug;12(4):259-63. PubMed PMID: 20429045. Pubmed Central PMCID: 2902729. Epub 2010/04/30. eng.
252. Kamen DL, Aranow C. The link between vitamin D deficiency and systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep.* 2008 Aug;10(4):273-80. PubMed PMID: 18662506. Epub 2008/07/30. eng.
253. Muller K, Kriegbaum NJ, Baslund B, Sorensen OH, Thymann M, Bentzen K. Vitamin D3 metabolism in patients with rheumatic diseases: low serum levels of 25-hydroxyvitamin D3 in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 1995 Jul;14(4):397-400. PubMed PMID: 7586974. Epub 1995/07/01. eng.

254. Carvalho JF, Blank M, Kiss E, Tarr T, Amital H, Shoenfeld Y. Anti-vitamin D, vitamin D in SLE: preliminary results. *Ann N Y Acad Sci.* 1109. United States2007. p. 550-7.
255. Svoren BM, Volkening LK, Wood JR, Laffel LM. Significant vitamin D deficiency in youth with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr.* 154. United States2009. p. 132-4.
256. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 358. England2001. p. 1500-3.
257. Cutolo M. Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford).* 48. England2009. p. 210-2.
258. Cutolo M, Otsa K, Uprus M, Paolino S, Seriola B. Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 7. Netherlands2007. p. 59-64.
259. Patel S, Farragher T, Berry J, Bunn D, Silman A, Symmons D. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum.* 2007 Jul;56(7):2143-9. PubMed PMID: 17599737. Epub 2007/06/30. eng.
260. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004 Jan;50(1):72-7. PubMed PMID: 14730601. Epub 2004/01/20. eng.
261. Rossini M, Maddali Bongi S, La Montagna G, Minisola G, Malavolta N, Bernini L, et al. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arthritis Res Ther.* 12. England2010. p. R216.
262. Costenbader KH, Feskanich D, Holmes M, Karlson EW, Benito-Garcia E. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis.* 67. England2008. p. 530-5.
263. Wucherpfennig KW. Mechanisms for the induction of autoimmunity by infectious agents. *J Clin Invest.* 2001 Oct;108(8):1097-104. PubMed PMID: 11602615. Pubmed Central PMCID: Pmc209539. Epub 2001/10/17. eng.
264. Barzilai O, Sherer Y, Ram M, Izhaky D, Anaya JM, Shoenfeld Y. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in autoimmune diseases: are they truly notorious? A preliminary report. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Jun;1108:567-77. PubMed PMID: 17894021. Epub 2007/09/26. eng.
265. Gilden DH. Infectious causes of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2005;4(3):195-202. PubMed PMID: 15721830. eng.
266. Krone B, Grange JM. Multiple sclerosis: are protective immune mechanisms compromised by a complex infectious background? *Autoimmune Dis.* 2010;2011:708750. PubMed PMID: 21197482. Pubmed Central PMCID: 3010623. Epub 2011/01/05. eng.
267. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *PLoS One.* 2011;6(1):e16149. PubMed PMID: 21249154. Pubmed Central PMCID: 3020969. Epub 2011/01/21. eng.
268. Burchard EG, Ziv E, Coyle N, Gomez SL, Tang H, Karter AJ, et al. The importance of race and ethnic background in biomedical research and clinical practice. *N Engl J Med.* 2003 Mar 20;348(12):1170-5. PubMed PMID: 12646676. Epub 2003/03/21. eng.

269. Braun L, Fausto-Sterling A, Fullwiley D, Hammonds EM, Nelson A, Quivers W, et al. Racial categories in medical practice: how useful are they? *PLoS Med.* 2007 Sep;4(9):e271. PubMed PMID: 17896853. Pubmed Central PMCID: 1989738. Epub 2007/09/28. eng.
270. Ali-Khan SE, Daar AS. Admixture mapping: from paradigms of race and ethnicity to population history. *Hugo J.* 2010 Dec;4(1-4):23-34. PubMed PMID: 21472046. Pubmed Central PMCID: 3051047. Epub 2011/04/08. eng.
271. Myles S, Stoneking M, Timpson N. An assessment of the portability of ancestry informative markers between human populations. *BMC Med Genomics.* 2009;2:45. PubMed PMID: 19619313. eng.
272. McKeigue PM. Mapping genes that underlie ethnic differences in disease risk: methods for detecting linkage in admixed populations, by conditioning on parental admixture. *Am J Hum Genet.* 1998 Jul;63(1):241-51. PubMed PMID: 9634509. Pubmed Central PMCID: 1377232. Epub 1998/06/23. eng.
273. McCarthy MI, Abecasis GR, Cardon LR, Goldstein DB, Little J, Ioannidis JP, et al. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nat Rev Genet.* 2008 May;9(5):356-69. PubMed PMID: 18398418. Epub 2008/04/10. eng.
274. Lohmueller KE, Pearce CL, Pike M, Lander ES, Hirschhorn JN. Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nat Genet.* 2003 Feb;33(2):177-82. PubMed PMID: 12524541. Epub 2003/01/14. eng.
275. Tian C, Gregersen PK, Seldin MF. Accounting for ancestry: population substructure and genome-wide association studies. *Hum Mol Genet.* 2008 Oct 15;17(R2):R143-50. PubMed PMID: 18852203. Pubmed Central PMCID: 2782357. Epub 2008/10/15. eng.
276. Seldin MF. Admixture mapping as a tool in gene discovery. *Curr Opin Genet Dev.* 2007;17(3):177-81. PubMed PMID: 17466511. eng.
277. Zhu X, Tang H, Risch N. Admixture mapping and the role of population structure for localizing disease genes. *Adv Genet.* 2008;60:547-69. PubMed PMID: 18358332. Epub 2008/03/25. eng.
278. Collins-Schramm HE, Phillips CM, Operario DJ, Lee JS, Weber JL, Hanson RL, et al. Ethnic-difference markers for use in mapping by admixture linkage disequilibrium. *Am J Hum Genet.* 2002 Mar;70(3):737-50. PubMed PMID: 11845411. Pubmed Central PMCID: 384950. Epub 2002/02/15. eng.
279. Reich D, Patterson N, De Jager PL, McDonald GJ, Waliszewska A, Tandon A, et al. A whole-genome admixture scan finds a candidate locus for multiple sclerosis susceptibility. *Nat Genet.* 2005 Oct;37(10):1113-8. PubMed PMID: 16186815. Epub 2005/09/28. eng.
280. Criswell LA, Seldin MF. Admixed populations and autoimmunity. *Arthritis Rheum.* 2008 Feb;58(2):335-7. PubMed PMID: 18240252. Epub 2008/02/02. eng.
281. Rojas W, Parra MV, Campo O, Caro MA, Lopera JG, Arias W, et al. Genetic make up and structure of Colombian populations by means of uniparental and biparental DNA markers. *Am J Phys Anthropol.* 2010 Sep;143(1):13-20. PubMed PMID: 20734436. Epub 2010/08/25. eng.
282. Carvajal-Carmona LG, Soto ID, Pineda N, Ortiz-Barrientos D, Duque C, Ospina-Duque J, et al. Strong Amerind/white sex bias and a possible Sephardic contribution among the founders of a population in northwest Colombia. *Am J Hum Genet.* 2000 Nov;67(5):1287-95. PubMed PMID: 11032790. Pubmed Central PMCID: 1288568. Epub 2000/10/18. eng.

283. Wang S, Ray N, Rojas W, Parra MV, Bedoya G, Gallo C, et al. Geographic patterns of genome admixture in Latin American Mestizos. *PLoS Genet.* 2008 Mar;4(3):e1000037. PubMed PMID: 18369456. Pubmed Central PMCID: 2265669. Epub 2008/03/29. eng.
284. Sirota M, Schaub MA, Batzoglou S, Robinson WH, Butte AJ. Autoimmune disease classification by inverse association with SNP alleles. *PLoS Genet.* 2009 Dec;5(12):e1000792. PubMed PMID: 20041220. Pubmed Central PMCID: 2791168. Epub 2009/12/31. eng.
285. Oksenberg JR, Barcellos LF, Cree BA, Baranzini SE, Bugawan TL, Khan O, et al. Mapping multiple sclerosis susceptibility to the HLA-DR locus in African Americans. *Am J Hum Genet.* 2004;74(1):160-7. PubMed PMID: 14669136. eng.
286. Somers EC, Thomas SL, Smeeth L, Hall AJ. Autoimmune diseases co-occurring within individuals and within families: a systematic review. *Epidemiology.* 17. United States 2006. p. 202-17.
287. Sloka S. Observations on recent studies showing increased co-occurrence of autoimmune diseases. *J Autoimmun.* 2002;18(3):251-7. PubMed PMID: 12126638. eng.
288. Humbert P, Dupond JL. [Multiple autoimmune syndromes]. *Ann Med Interne (Paris).* 1988;139(3):159-68. PubMed PMID: 3059902. Epub 1988/01/01. Les syndromes auto-immuns multiples (S.A.M.). fre.
289. Rojas-Villarraga A, Toro CE, Espinosa G, Rodriguez-Velosa Y, Duarte-Rey C, Mantilla RD, et al. Factors influencing polyautoimmunity in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2010;9(4):229-32. PubMed PMID: 19819350. eng.
290. Somers EC, Thomas SL, Smeeth L, Hall AJ. Are individuals with an autoimmune disease at higher risk of a second autoimmune disorder? *Am J Epidemiol.* 2009;169(6):749-55. PubMed PMID: 19224981. eng.
291. Alemany-Rodriguez MJ, Aladro Y, Amela-Peris R, Perez-Vieitez MC, Reyes-Yanez MP, Deniz-Naranjo MC, et al. [Autoimmune diseases and multiple sclerosis]. *Rev Neurol.* 40. Spain 2005. p. 594-7.
292. Henderson RD, Bain CJ, Pender MP. The occurrence of autoimmune diseases in patients with multiple sclerosis and their families. *J Clin Neurosci.* 2000;7(5):434-7. PubMed PMID: 10942666. eng.
293. Karni A, Abramsky O. Association of MS with thyroid disorders. *Neurology.* 1999 Sep 11;53(4):883-5. PubMed PMID: 10489063. Epub 1999/09/17. eng.
294. Langer-Gould A, Albers KB, Van Den Eeden SK, Nelson LM. Autoimmune diseases prior to the diagnosis of multiple sclerosis: a population-based case-control study. *Mult Scler.* 16. England 2010. p. 855-61.
295. Laroni A, Calabrese M, Perini P, Albergoni MP, Ranzato F, Tiberio M, et al. Multiple sclerosis and autoimmune diseases: epidemiology and HLA-DR association in North-east Italy. *J Neurol.* 2006 May;253(5):636-9. PubMed PMID: 16502215. Epub 2006/02/28. eng.
296. Kang JH, Chen YH, Lin HC. Comorbidities amongst patients with multiple sclerosis: a population-based controlled study. *Eur J Neurol.* 17. England 2010. p. 1215-9.
297. Nielsen NM, Frisch M, Rostgaard K, Wohlfahrt J, Hjalgrim H, Koch-Henriksen N, et al. Autoimmune diseases in patients with multiple sclerosis and their first-degree relatives: a nationwide cohort study in Denmark. *Mult Scler.* 2008;14(6):823-9. PubMed PMID: 18573841. eng.
298. Ramagopalan SV, Dyment DA, Valdar W, Herrera BM, Criscuoli M, Yee IM, et al. Autoimmune disease in families with multiple sclerosis: a population-based study. *Lancet Neurol.* 2007;6(7):604-10. PubMed PMID: 17560172. eng.

299. Edwards LJ, Constantinescu CS. A prospective study of conditions associated with multiple sclerosis in a cohort of 658 consecutive outpatients attending a multiple sclerosis clinic. *Mult Scler*. 2004 Oct;10(5):575-81. PubMed PMID: 15471376. Epub 2004/10/09. eng.
300. Broadley SA, Deans J, Sawcer SJ, Clayton D, Compston DA. Autoimmune disease in first-degree relatives of patients with multiple sclerosis. A UK survey. *Brain*. 2000 Jun;123 (Pt 6):1102-11. PubMed PMID: 10825350. Epub 2000/05/29. eng.
301. Heinzlef O, Alamowitch S, Sazdovitch V, Chillet P, Joutel A, Tournier-Lasserre E, et al. Autoimmune diseases in families of French patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2000 Jan;101(1):36-40. PubMed PMID: 10660150. Epub 2000/02/05. eng.
302. Midgard R, Gronning M, Riise T, Kvale G, Nyland H. Multiple sclerosis and chronic inflammatory diseases. A case-control study. *Acta Neurol Scand*. 1996 May;93(5):322-8. PubMed PMID: 8800342. Epub 1996/05/01. eng.
303. Bixenman WW, Buchsbaum HW. Multiple sclerosis, euthyroid restrictive Grave's ophthalmopathy, and myasthenia gravis. A case report. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1988;226(2):168-71. PubMed PMID: 3360348. Epub 1988/01/01. eng.
304. Nabavi SM, Hamzehloo A, Sabet Z. Down syndrome presenting with multiple sclerosis, thyroid dysfunction, and diabetes mellitus. Multiple autoimmune disorders in a genetic disorder. *Neurosciences (Riyadh)*. 2011 Oct;16(4):375-7. PubMed PMID: 21983385. Epub 2011/10/11. eng.
305. Tola MR, Casetta I, Granieri E, Caniatti LM, Monetti VC, Pascarella R. Systemic lupus erythematosus related recurrent transverse myelitis in a patient with myasthenia gravis and multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 1996;36(5):327-8. PubMed PMID: 8864720. Epub 1996/01/01. eng.
306. Ferro MT, Franciotta D, Riccardi T, D'Adda E, Mainardi E, Montanelli A. A case of multiple sclerosis with atypical onset associated with autoimmune hepatitis and silent coeliac disease. *Neurol Sci*. 2008 Feb;29(1):29-31. PubMed PMID: 18379737. Epub 2008/04/02. eng.
307. Niederwieser G, Buchinger W, Bonelli RM, Berghold A, Reisecker F, Koltringer P, et al. Prevalence of autoimmune thyroiditis and non-immune thyroid disease in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2003 Jun;250(6):672-5. PubMed PMID: 12796827. Epub 2003/06/11. eng.
308. Sloka JS, Phillips PW, Stefanelli M, Joyce C. Co-occurrence of autoimmune thyroid disease in a multiple sclerosis cohort. *J Autoimmune Dis*. 2. England2005. p. 9.
309. Munteis E, Cano JF, Flores JA, Martinez-Rodriguez JE, Miret M, Roquer J. Prevalence of autoimmune thyroid disorders in a Spanish multiple sclerosis cohort. *Eur J Neurol*. 2007;14(9):1048-52. PubMed PMID: 17718699. eng.
310. Petek-Balci B, Yayla V, Ozer F. Multiple sclerosis and Hashimoto thyroiditis: two cases. *Neurologist*. 2005 Sep;11(5):301-4. PubMed PMID: 16148737. Epub 2005/09/09. eng.
311. Roquer J, Escudero D, Herraiz J, Maso E, Cano F. Multiple sclerosis and Hashimoto's thyroiditis. *J Neurol*. 1987 Jan;234(1):23-4. PubMed PMID: 3819783. Epub 1987/01/01. eng.
312. Sloan JB, Berk MA, Gebel HM, Fretzin DF. Multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Occurrence in two generations of the same family. *Arch Intern Med*. 1987 Jul;147(7):1317-20. PubMed PMID: 3496864. Epub 1987/07/01. eng.
313. Kinnunen E, Muller K, Keto P, Ketonen L, Helve T, Sepponen R. Cerebrospinal fluid and MRI findings in three patients with multiple sclerosis and systemic lupus

- erythematosus. *Acta Neurol Scand*. 1993 May;87(5):356-60. PubMed PMID: 8333238. Epub 1993/05/01. eng.
314. Hietaharju A, Peltola J, Seppa J, Luukkainen R, Dastidar P. The coexistence of systemic lupus erythematosus and multiple sclerosis in a mother and daughter. *Scand J Rheumatol*. 2001;30(2):120-2. PubMed PMID: 11324790. Epub 2001/04/28. eng.
315. Berk MA, Sloan JB, Fretzin DF. Lupus erythematosus in a patient with long-standing multiple sclerosis. *J Am Acad Dermatol*. 1988 Nov;19(5 Pt 2):969-72. PubMed PMID: 3263992. Epub 1988/11/01. eng.
316. Kyrozis A, Kararizou E, Georgila E, Loukaidis PN, Koureas A, Rombos A, et al. Rare association of multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 16. England2007. p. 991-2.
317. Banerjee S, Kumar L, Singh S, Kakkar N. Multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus in a 10-year-old girl. *Indian Pediatr*. 1997 Feb;34(2):159-62. PubMed PMID: 9255016. Epub 1997/02/01. eng.
318. Kinnunen E, Juntunen J, Konttinen Y, Kempainen P, Ketonen L, Kleemola M, et al. MS and SLE in twins of successive generations. *Acta Neurol Scand*. 1990 Mar;81(3):246-9. PubMed PMID: 2353574. Epub 1990/03/01. eng.
319. Castellino G, Protti A, Canesi B. [Multiple Sclerosis and autoimmune diseases: clinical cases and review of the literature]. *Reumatismo*. 2001;53(3):196-203. PubMed PMID: 12167971. Epub 2002/08/09. Sclerosi multipla e malattie autoimmuni: casi clinici e review della letteratura. Ita.
320. Toussiro E, Pertuiset E, Martin A, Melac-Ducamp S, Alcalay M, Grardel B, et al. Association of rheumatoid arthritis with multiple sclerosis: report of 14 cases and discussion of its significance. *J Rheumatol*. 33. Canada2006. p. 1027-8.
321. Attout H, Toussiro E, Auge B, Chavot D, Wendling D. Rheumatoid arthritis and multiple sclerosis in the same patient. Two case-reports. *Rev Rhum Engl Ed*. 1999 Mar;66(3):169-72. PubMed PMID: 10327497. Epub 1999/05/18. eng.
322. Marrosu MG, Motzo C, Murru R, Lampis R, Costa G, Zavattari P, et al. The co-inheritance of type 1 diabetes and multiple sclerosis in Sardinia cannot be explained by genotype variation in the HLA region alone. *Hum Mol Genet*. 2004 Dec 1;13(23):2919-24. PubMed PMID: 15471889. Epub 2004/10/09. eng.
323. Marrosu MG, Cocco E, Lai M, Spinicci G, Pischedda MP, Contu P. Patients with multiple sclerosis and risk of type 1 diabetes mellitus in Sardinia, Italy: a cohort study. *Lancet*. 2002 Apr 27;359(9316):1461-5. PubMed PMID: 11988243. Epub 2002/05/04. eng.
324. Hussein WI, Reddy SS. Prevalence of diabetes in patients with multiple sclerosis. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1984-5. PubMed PMID: 16873819. eng.
325. Nielsen NM, Westergaard T, Frisch M, Rostgaard K, Wohlfahrt J, Koch-Henriksen N, et al. Type 1 diabetes and multiple sclerosis: A Danish population-based cohort study. *Arch Neurol*. 2006;63(7):1001-4. PubMed PMID: 16831970. eng.
326. Wertman E, Zilber N, Abramsky O. An association between multiple sclerosis and type I diabetes mellitus. *J Neurol*. 1992 Jan;239(1):43-5. PubMed PMID: 1541969. Epub 1992/01/01. eng.
327. Zanalda A. [On a case of multiple sclerosis with vitiligo of metameric distribution: pathogenic data]. *Riv Patol Nerv Ment*. 1959;80:745-64. PubMed PMID: 13846940. Epub 1959/01/01. ita.
328. Ganesvaran G, Greer JM, Pender MP. Prominent brainstem and cerebellar involvement in multiple sclerosis with psoriasis. *Mult Scler*. 2009 Jun;15(6):763-6. PubMed PMID: 19482865. Epub 2009/06/02. eng.

329. Cendrowski W. [Multiple sclerosis and psoriasis]. *Wiad Lek.* 1989 May 1;42(9):575-8. PubMed PMID: 2629326. Epub 1989/05/01. Stwardnienie rozsiane i łuszczyca. pol.
330. Isbister CM, Mackenzie PJ, Anderson D, Wade NK, Oger J. Co-occurrence of multiple sclerosis and myasthenia gravis in British Columbia. *Mult Scler.* 2003 Dec;9(6):550-3. PubMed PMID: 14664466. Epub 2003/12/11. eng.
331. Basiri K, Etemadifar M, Maghzi AH, Zarghami N. Frequency of myasthenia gravis in multiple sclerosis: Report of five cases from Isfahan, Iran. *Neurol India.* 2009 Sep-Oct;57(5):638-40. PubMed PMID: 19934567. Epub 2009/11/26. eng.
332. Satoyoshi E, Kinoshita M, Nakazato H, Saku A. [Evaluation of 4 cases with clinical characteristics of myasthenia gravis and multiple sclerosis]. *Rinsho Shinkeigaku.* 1975 Nov;15(11):888-94. PubMed PMID: 1241360. Epub 1975/11/01. jpn.
333. Somer H, Muller K, Kinnunen E. Myasthenia gravis associated with multiple sclerosis. Epidemiological survey and immunological findings. *J Neurol Sci.* 1989 Jan;89(1):37-48. PubMed PMID: 2926441. Epub 1989/01/01. eng.
334. Gharagozli K, Shojaei M, Harandi AA, Akbari N, Ilkhani M. Myasthenia gravis development and crisis subsequent to multiple sclerosis. *Case Report Med.* 2011;2011:291731. PubMed PMID: 21629802. Pubmed Central PMCID: 3099207. Epub 2011/06/02. eng.
335. Bigliardi G, Mandrioli J, Valzania F, Nichelli P, Casula N, Simone AM, et al. Primary progressive multiple sclerosis and generalized myasthenia gravis: an uncommon association. *Neurol Sci.* 2010 Dec;31(6):833-6. PubMed PMID: 20585817. Epub 2010/06/30. eng.
336. Fryze W, Obiedzinski R, Klos M. [Coexistence of multiple sclerosis and myasthenia gravis]. *Neurol Neurochir Pol.* 1991 Mar-Apr;25(2):259-62. PubMed PMID: 1922671. Epub 1991/03/01. Wspolistnienie stwardnienia rozsiaznego i miastonii. pol.
337. Rahn E, Bechthold HG. [A case of simultaneous occurrence of myasthenia gravis and multiple sclerosis]. *Nervenarzt.* 1990 Feb;61(2):120-2. PubMed PMID: 2320190. Epub 1990/02/01. Ein Fall von gemeinsamem Auftreten von Myasthenia gravis und Multipler Sklerose. ger.
338. Nakamura Y, Takahashi M, Yorifuji S, Hazama T, Taru S. [A case of multiple sclerosis occurred after thymectomy in myasthenia gravis]. *Rinsho Shinkeigaku.* 1986 Sep;26(9):937-40. PubMed PMID: 3791774. Epub 1986/09/01. jpn.
339. Nakazato H, Ishida T, Kinoshita M, Yonezawa T, Satoyoshi E. [An autopsy case with multiple sclerosis and myasthenia gravis]. *Rinsho Shinkeigaku.* 1984 Feb;24(2):111-7. PubMed PMID: 6744743. Epub 1984/02/01. jpn.
340. Fujioka T, Ishida T, Kurihara T, Kinoshita M. [A case of myasthenia gravis associated with multiple sclerosis and positive anticardiolipin antibodies]. *Rinsho Shinkeigaku.* 1993 May;33(5):572-4. PubMed PMID: 8365070. Epub 1993/05/01. jpn.
341. Bieszczad M, Ejma M, Martynow R, Sasiadek M, Nowakowska B. [Multiple sclerosis coexisting with myasthenia]. *Neurol Neurochir Pol.* 1995 Jan-Feb;29(1):77-83. PubMed PMID: 7596482. Epub 1995/01/01. Stwardnienie rozsiane wspolistniejace z miastenia (opis przypadku). pol.
342. Wendling D, Flipo RM, Breban M, Bouquillard E, Varin S, Dernis E, et al. Coexistence of spondyloarthropathy and multiple sclerosis: a series of 21 cases. *Ann Rheum Dis.* 67. England2008. p. 901-3.

343. Hanrahan PS, Russell AS, McLean DR. Ankylosing spondylitis and multiple sclerosis: an apparent association? *J Rheumatol.* 1988 Oct;15(10):1512-4. PubMed PMID: 3264579. Epub 1988/10/01. eng.
344. Khan MA, Kushner I. Ankylosing spondylitis and multiple sclerosis: a possible association. *Arthritis Rheum.* 1979 Jul;22(7):784-6. PubMed PMID: 454505. Epub 1979/07/01. eng.
345. Whitman GJ, Khan MA. Unusual occurrence of ankylosing spondylitis and multiple sclerosis in a black patient. *Cleve Clin J Med.* 1989 Nov-Dec;56(8):819-22. PubMed PMID: 2605779. Epub 1989/11/01. eng.
346. Kale N, Icen M, Agaoglu J, Yazici I, Tanik O. Clustering of organ-specific autoimmunity: a case presentation of multiple sclerosis and connective tissue disorders. *Neurol Sci.* 2008 Dec;29(6):471-5. PubMed PMID: 18854919. Epub 2008/10/16. eng.
347. Lorenzoni PJ, Scola RH, Kay CS, Werneck LC. Myasthenia gravis and multiple sclerosis: an uncommon presentation. *Arq Neuropsiquiatr.* 2008 Jun;66(2A):251-3. PubMed PMID: 18545794. Epub 2008/06/12. eng.
348. Tan FU, Tellioglu S, Aydin G, Erdemoglu AK, Keles I. Ankylosing spondylitis and multiple sclerosis in an HLA-B27 negative patient. *Acta Neurol Belg.* 2004 Dec;104(4):169-72. PubMed PMID: 15742608. Epub 2005/03/04. eng.
349. Weng X, Liu L, Barcellos LF, Allison JE, Herrinton LJ. Clustering of inflammatory bowel disease with immune mediated diseases among members of a northern california-managed care organization. *Am J Gastroenterol.* 102. United States 2007. p. 1429-35.
350. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology.* 2005 Sep;129(3):827-36. PubMed PMID: 16143122. Epub 2005/09/07. eng.
351. Sadovnick AD, Paty DW, Yannakoulias G. Concurrence of multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 1989 Sep 14;321(11):762-3. PubMed PMID: 2770807. Epub 1989/09/14. eng.
352. Kimura K, Hunter SF, Thollander MS, Loftus EV, Jr., Melton LJ, 3rd, O'Brien PC, et al. Concurrence of inflammatory bowel disease and multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc.* 2000 Aug;75(8):802-6. PubMed PMID: 10943233. Epub 2000/08/16. eng.
353. Pokorny CS, Beran RG, Pokorny MJ. Association between ulcerative colitis and multiple sclerosis. *Intern Med J.* 2007 Oct;37(10):721-4. PubMed PMID: 17894769. Epub 2007/09/27. eng.
354. Rodrigues S, Magro F, Soares J, Nunes AC, Lopes S, Marques M, et al. Case series: ulcerative colitis, multiple sclerosis, and interferon-beta 1a. *Inflamm Bowel Dis.* 2010 Dec;16(12):2001-3. PubMed PMID: 20186933. Epub 2010/02/27. eng.
355. Pandian JD, Pawar G, Singh GS, Abraham R. Multiple sclerosis in a patient with chronic ulcerative colitis. *Neurol India.* 2004 Jun;52(2):282-3. PubMed PMID: 15269508. Epub 2004/07/23. eng.
356. Kitchin LI, Knobler RL, Friedman LS. Crohn's disease in a patient with multiple sclerosis. *J Clin Gastroenterol.* 1991 Jun;13(3):331-4. PubMed PMID: 2066551. Epub 1991/06/01. eng.
357. Samson M, Audia S, Duchene C, Perinet I, Bielefeld P, Besancenot JF. [Crohn's disease during the course of multiple sclerosis: role of interferon-beta therapy]. *Rev Med Interne.* 2009 Sep;30(9):816-9. PubMed PMID: 19201069. Epub 2009/02/10. *Maladie de Crohn au cours d'une sclerose en plaques: role de l'interferon beta. fre.*

358. Buccino GP, Corrente G, Visintini D. Crohn's disease and multiple sclerosis: a single case report. *Ital J Neurol Sci.* 1994 Sep;15(6):303-6. PubMed PMID: 7843946. Epub 1994/09/01. eng.
359. Gil H, de Wazieres B, Jaeger F, Magy N, Dupond JL. [Triple association of Crohn disease--multiple sclerosis-- Charcot-Marie-Tooth disease. Case report]. *Rev Med Interne.* 1999 Mar;20(3):288-9. PubMed PMID: 10216891. Epub 1999/04/27. Triple association maladie de Crohn--sclerose en plaques--maladie de Charcot-Marie-Tooth. A propos d'un cas. fre.
360. Purrmann J, Arendt G, Cleveland S, Borchard F, Furst W, Gemsa R, et al. Association of Crohn's disease and multiple sclerosis. Is there a common background? *J Clin Gastroenterol.* 1992 Jan;14(1):43-6. PubMed PMID: 1556407. Epub 1992/01/01. eng.
361. Palao-Duarte S, Corral-Corral I, Zarza B, Costa-Frossard L. [Ulcerative colitis in a female patient with multiple sclerosis receiving treatment with interferon]. *Rev Neurol.* 2005;41(5):319-20. PubMed PMID: 16138294. Colitis ulcerosa en una paciente con esclerosis multiple en tratamiento con interferon. spa.
362. JW IJ, Conti-Kelly AM, Greco P, Abedi M, Amos M, Provenzale JM, et al. Anti-phospholipid antibodies in patients with multiple sclerosis and MS-like illnesses: MS or APS? *Lupus.* 1999;8(2):109-15. PubMed PMID: 10192504. Epub 1999/04/07. eng.
363. Ahbeddou N, Ait Ben Haddou E, Hammi S, Slimani C, Regragui W, Benomar A, et al. [Multiple sclerosis associated with antiphospholipid syndrome: Diagnostic and therapeutic difficulties]. *Rev Neurol (Paris).* 2012 Jan;168(1):65-9. PubMed PMID: 21665238. Epub 2011/06/15. Sclerose en plaques associee a un syndrome des antiphospholipides : difficultes diagnostiques et therapeutiques. fre.
364. Chroni E, Paschalis C, Stergiou T, Vlahanastasi C, Andonopoulos AP. Multiple sclerosis in the course of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2002 Feb;61(2):188. PubMed PMID: 11796418. Pubmed Central PMCID: 1754003. Epub 2002/01/18. eng.
365. Gorodkin R, Leahy B, Neary D, Herrick AL. Coexistence of systemic sclerosis and multiple sclerosis. *J Neurol.* 2004 Dec;251(12):1524-5. PubMed PMID: 15645355. Epub 2005/01/13. eng.
366. Trostle DC, Helfrich D, Medsger TA, Jr. Systemic sclerosis (scleroderma) and multiple sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1986 Jan;29(1):124-7. PubMed PMID: 3947408. Epub 1986/01/01. eng.
367. Igarashi A, Imakado S, Ishibashi Y, Takehara K. Systemic sclerosis associated with multiple sclerosis. *Arch Dermatol.* 1989 Aug;125(8):1145. PubMed PMID: 2757415. Epub 1989/08/01. eng.
368. Jawad SH, Askari A, Ward AB. Case history of a patient with multiple sclerosis and scleroderma. *Br J Rheumatol.* 1997 Apr;36(4):502-3. PubMed PMID: 9159550. Epub 1997/04/01. eng.
369. Pelidou SH, Tsifetaki N, Giannopoulos S, Deretzi G, Voulgari P, Kyritsis A. Multiple sclerosis associated with systemic sclerosis. *Rheumatol Int.* 2007 Jun;27(8):771-3. PubMed PMID: 17171345. Epub 2006/12/16. eng.
370. Airo P, Scarsi M, Rossi M, Mondini M. Onset and enhancement of systemic sclerosis after treatments for multiple sclerosis. *Rheumatol Int.* 2008 May;28(7):703-7. PubMed PMID: 18066551. Epub 2007/12/11. eng.
371. de Seze J, Devos D, Castelnovo G, Labauge P, Dubucquoi S, Stojkovic T, et al. The prevalence of Sjogren syndrome in patients with primary progressive multiple sclerosis. *Neurology.* 2001 Oct 23;57(8):1359-63. PubMed PMID: 11673571. Epub 2001/10/24. eng.

372. Pericot I, Brieva L, Tintore M, Rio J, Sastre-Garriga J, Nos C, et al. Myelopathy in seronegative Sjogren syndrome and/or primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2003 Jun;9(3):256-9. PubMed PMID: 12814172. Epub 2003/06/20. eng.
373. Wang YJ, Tsai KY, Fuh JL, Tsai CP, Wang SJ. High frequency of primary Sjogren's syndrome in Taiwanese patients presenting as relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 51. Switzerland: 2004 S. Karger AG, Basel; 2004. p. 21-5.
374. Iniguez C, Mauri J, Medrano M, Larrode P, Santos S, Pina J, et al. [Sjogren's syndrome and multiple sclerosis]. *Neurologia*. 2001 May;16(5):232-5. PubMed PMID: 11412725. Epub 2001/06/20. Síndrome de Sjogren y esclerosis múltiple. spa.
375. Ellemann K, Krogh E, Arlien-Soeborg P, Halberg P. Sjogren's syndrome in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 1991 Jul;84(1):68-9. PubMed PMID: 1927263. Epub 1991/07/01. eng.
376. Sandberg-Wollheim M, Axell T, Hansen BU, Henricsson V, Ingesson E, Jacobsson L, et al. Primary Sjogren's syndrome in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 1992 Apr;42(4):845-7. PubMed PMID: 1565240. Epub 1992/04/01. eng.
377. De Santi L, Costantini MC, Annunziata P. Long time interval between multiple sclerosis onset and occurrence of primary Sjogren's syndrome in a woman treated with interferon-beta. *Acta Neurol Scand*. 2005 Sep;112(3):194-6. PubMed PMID: 16097964. Epub 2005/08/16. eng.
378. Spadaro A, Sensi F, Barrella M, Francia A. Systemic sclerosis and multiple sclerosis. *J Neurol*. 1999 Jun;246(6):497-9. PubMed PMID: 10431778. Epub 1999/08/04. eng.
379. Noseworthy JH, Bass BH, Vandervoort MK, Ebers GC, Rice GP, Weinshenker BG, et al. The prevalence of primary Sjogren's syndrome in a multiple sclerosis population. *Ann Neurol*. 1989 Jan;25(1):95-8. PubMed PMID: 2913935. Epub 1989/01/01. eng.
380. Metz LM, Seland TP, Fritzler MJ. An analysis of the frequency of Sjogren's syndrome in a population of multiple sclerosis patients. *J Clin Lab Immunol*. 1989 Nov;30(3):121-5. PubMed PMID: 2642169. Epub 1989/11/01. eng.
381. Borghi A. [Case of multiple sclerosis complicated by pernicious anemia; considerations on pathogenesis and therapy]. *Gazz Med Ital*. 1952 Feb;111(2):37-45. PubMed PMID: 14926862. Epub 1952/02/01. Su di un caso di sclerosi a placche complicato da anemia perniziosa; considerazioni sulla patogenesi e sulla terapia. und.
382. de Seze J, Canva-Delcambre V, Fajardy I, Delalande S, Stojkovic T, Godet E, et al. Autoimmune hepatitis and multiple sclerosis: a coincidental association? *Mult Scler*. 2005 Dec;11(6):691-3. PubMed PMID: 16320729. Epub 2005/12/03. eng.
383. Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, Centner C, Piendl A, Worns M, et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2010 Mar;44(3):208-13. PubMed PMID: 20087196. Epub 2010/01/21. eng.
384. Nunez O, de Andres C, Alvarez E, Garcia-Monzon C, Clemente G. [Autoimmune hepatitis in patients with a diagnosis of multiple sclerosis]. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27(9):521-4. PubMed PMID: 15544737. Hepatitis autoinmune en pacientes con diagnostico de esclerosis múltiple. spa.
385. Corrieri-Baizeau C, Borel I, Cottin V, Vukusic S, Scoazec JY, Audigier JC, et al. [Autoimmune hepatitis associated with multiple sclerosis]. *Gastroenterol Clin Biol*. 28. France2004. p. 1186-7.
386. Takahashi A, Kanno Y, Takahashi Y, Sakamoto N, Monoe K, Saito H, et al. Development of autoimmune hepatitis type 1 after pulsed methylprednisolone therapy

- for multiple sclerosis: a case report. *World J Gastroenterol*. 2008 Sep 21;14(35):5474-7. PubMed PMID: 18803363. Pubmed Central PMCID: 2744174. Epub 2008/09/23. eng.
387. Pulicken M, Koteish A, DeBusk K, Calabresi PA. Unmasking of autoimmune hepatitis in a patient with MS following interferon beta therapy. *Neurology*. 2006 Jun 27;66(12):1954-5. PubMed PMID: 16801674. Epub 2006/06/28. eng.
388. Neumann H, Csepregi A, Sailer M, Malfertheiner P. Glatiramer acetate induced acute exacerbation of autoimmune hepatitis in a patient with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2007 Jun;254(6):816-7. PubMed PMID: 17351724. Epub 2007/03/14. eng.
389. Taub WH, Lederman RJ, Tuthill RJ, Falk GW. Primary biliary cirrhosis in a patient with multiple sclerosis. *Am J Gastroenterol*. 1989 Apr;84(4):415-7. PubMed PMID: 2929564. Epub 1989/04/01. eng.
390. Pontecorvo MJ, Levinson JD, Roth JA. A patient with primary biliary cirrhosis and multiple sclerosis. *Am J Med*. 1992 Apr;92(4):433-6. PubMed PMID: 1558090. Epub 1992/04/01. eng.
391. Sahraian MA, Eshaghi A. Concomitant multiple sclerosis and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Neurol*. 2010;17(8):e62-3. PubMed PMID: 20500800. eng.
392. Granier H, Bellard S, Nicolas X, Laborde JP, Talarmin F. [Association of multiple sclerosis and autoimmune thrombopenia]. *Rev Med Interne*. 2001 Dec;22(12):1271-2. PubMed PMID: 11794901. Epub 2002/01/25. Association sclerose en plaques et thrombopenie auto-immune. fre.
393. Matsui H, Udaka F, Tamura A, Oda M, Kubori T, Nishinaka K, et al. Multiple sclerosis following splenectomy as a treatment for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Intern Med*. 2005 Jul;44(7):747-9. PubMed PMID: 16093599. Epub 2005/08/12. eng.
394. Puszczewicz MJ, Tuchocka-Piotrowska A, Majewski D, Kolczewska A. [Coincidence of juvenile idiopathic arthritis and multiple sclerosis: case report]. *Ann Acad Med Stetin*. 2006;52 Suppl 2:85-8. PubMed PMID: 17471842. Epub 2007/05/03. Przypadek wspolwystepowania mlodzienczego idyopatycznego zapalenia stawow i stwardnienia rozsianego. pol.
395. Adams CW, Poston RN, Buk SJ, Sidhu YS, Vipond H. Inflammatory vasculitis in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 1985 Jul;69(3):269-83. PubMed PMID: 4031947. Epub 1985/07/01. eng.
396. Patte M, Rouher FN, Vernay D, Delaire JC, Bacin F. [Proliferative retinal vasculitis and multiple sclerosis: a case report]. *J Fr Ophtalmol*. 2003 Apr;26(4):381-5. PubMed PMID: 12843896. Epub 2003/07/05. Vascularites retiniennes proliferantes et sclerose en plaques. A propos d'un cas. fre.
397. Ludvigsson JF, Olsson T, Ekbom A, Montgomery SM. A population-based study of coeliac disease, neurodegenerative and neuroinflammatory diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Jun 1;25(11):1317-27. PubMed PMID: 17509100. Epub 2007/05/19. eng.
398. Rodrigo L, Hernandez-Lahoz C, Fuentes D, Alvarez N, Lopez-Vazquez A, Gonzalez S. Prevalence of celiac disease in multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 11. England2011. p. 31.
399. Phan-Ba R, Lambinet N, Louis E, Delvenne P, Tshibanda L, Boverie J, et al. Natalizumab to kill two birds with one stone: a case of celiac disease and multiple sclerosis. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jun;17(6):E62-3. PubMed PMID: 21472830. Epub 2011/04/08. eng.
400. Hernandez-Lahoz C, Rodriguez S, Tunon A, Saiz A, Santamarta E, Rodrigo L. [Sustained clinical remission in a patient with remittent-recurrent multiple sclerosis and

- celiac disease gluten-free diet for 6 years]. *Neurologia*. 2009;24(3):213-5. PubMed PMID: 19418302. Remision clinica sostenida en paciente con esclerosis multiple tipo remitente-recurrente y enfermedad celiaca con dieta sin gluten durante 6 anos. spa.
401. Frisullo G, Nociti V, Iorio R, Patanella AK, Marti A, Cammarota G, et al. Increased expression of T-bet in circulating B cells from a patient with multiple sclerosis and celiac disease. *Hum Immunol*. 2008 Dec;69(12):837-9. PubMed PMID: 18940217. Epub 2008/10/23. eng.
402. Nicoletti A, Patti F, Lo Fermo S, Sciacca A, Laisa P, Liberto A, et al. Frequency of celiac disease is not increased among multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2008 Jun;14(5):698-700. PubMed PMID: 18566033. Epub 2008/06/21. eng.
403. Borhani Haghighi A, Ansari N, Mokhtari M, Geramizadeh B, Lankarani KB. Multiple sclerosis and gluten sensitivity. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007 Oct;109(8):651-3. PubMed PMID: 17537569. Epub 2007/06/01. eng.
404. Salvatore S, Finazzi S, Ghezzi A, Tosi A, Barassi A, Luini C, et al. Multiple sclerosis and celiac disease: is there an increased risk? *Mult Scler*. 2004 Dec;10(6):711-2. PubMed PMID: 15584499. Epub 2004/12/09. eng.
405. Siskova A, Rihova E, Havrdova E. [Uveitis and multiple sclerosis]. *Cesk Slov Oftalmol*. 2005 Jul;61(4):235-44. PubMed PMID: 16164091. Epub 2005/09/17. Uveitida a roztrousena skleroza mozkomisni. cze.
406. Le Scanff J, Seve P, Renoux C, Broussolle C, Confavreux C, Vukusic S. Uveitis associated with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008 Apr;14(3):415-7. PubMed PMID: 18208897. Epub 2008/01/23. eng.
407. Biousse V, Trichet C, Bloch-Michel E, Rouillet E. Multiple sclerosis associated with uveitis in two large clinic-based series. *Neurology*. 1999 Jan 1;52(1):179-81. PubMed PMID: 9921871. Epub 1999/01/28. eng.
408. Zein G, Berta A, Foster CS. Multiple sclerosis-associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2004 Jun;12(2):137-42. PubMed PMID: 15512983. Epub 2004/10/30. eng.
409. Porter R. Uveitis in association with multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol*. 1972 Jun;56(6):478-81. PubMed PMID: 5069188. Pubmed Central PMCID: 1208821. Epub 1972/06/01. eng.
410. Schmidt S, Wessels L, Augustin A, Klockgether T. Patients with Multiple Sclerosis and concomitant uveitis/periphlebitis retinae are not distinct from those without intraocular inflammation. *J Neurol Sci*. 2001 Jun 15;187(1-2):49-53. PubMed PMID: 11440744. Epub 2001/07/07. eng.
411. Lewandowska-Furmanik M, Pozarowska D, Matysik-Wozniak A, Katski W. [Uveitis in patients with multiple sclerosis]. *Klin Oczna*. 2011;113(1-3):25-7. PubMed PMID: 21853946. Epub 2011/08/23. Zapalenie blony naczyniowej u chorych na stwardnienie rozsiane. pol.
412. Valentincic NV, Kraut A, Rothova A. Vitreous hemorrhage in multiple sclerosis-associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2007 Jan-Feb;15(1):19-25. PubMed PMID: 17365802. Epub 2007/03/17. eng.
413. Lim JJ, Tessler HH, Goodwin JA. Anterior granulomatous uveitis in patients with multiple sclerosis. *Ophthalmology*. 1991 Feb;98(2):142-5. PubMed PMID: 2008270. Epub 1991/02/01. eng.
414. Meisler DM, Tomsak RL, Khoury S, Hanson MR, Schwab IR, Ransohoff RM. Anterior uveitis and multiple sclerosis. *Cleve Clin J Med*. 1989 Jul-Aug;56(5):535-8. PubMed PMID: 2766545. Epub 1989/07/01. eng.
415. Chebel S, Boughammoura A, Hizem Y, Frih-Ayed H. Definite multiple sclerosis and uveitis: a two cases report. *Eur J Neurol*. 2005 Sep;12(9):729-31. PubMed PMID: 16128877. Epub 2005/09/01. eng.

416. Saraux H, Maisongrosse G, Lefrancois A. [Uveitis and multiple sclerosis (apropos of 2 cases)]. *Bull Soc Ophthalmol Fr.* 1977 Mar;77(3):251-3. PubMed PMID: 564243. Epub 1977/03/01. Uveite et sclerose en plaques. A propos de deux observations. fre.
417. Karlova IZ, Katsnel'son LA, Demina TL, Korzenkova LV. [2 cases of anterior uveitis in multiple sclerosis patients]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 1997;97(5):57-8. PubMed PMID: 9245162. Epub 1997/01/01. Dva sluchaia perednego uveita u bol'nykh rasseiannym sklerozom. rus.
418. Baudet D, Minot-Myhie MC, Guyomard JL, Vanhaecke F, Edan G, Charlin JF. [Cystic fibrosis and uveitis in childhood and multiple sclerosis at adulthood]. *J Fr Ophthalmol.* 2005 Oct;28(8):850-3. PubMed PMID: 16249765. Epub 2005/10/27. Mucoviscidose, uveite infantile et sclerose en plaques a l'age adulte. fre.
419. Narayana KM, Agrawal R, Biswas J, Arjundas D. Recurrent anterior uveitis and healed retinal vasculitis associated with multiple sclerosis. *Indian J Ophthalmol.* 2003 Mar;51(1):77-9. PubMed PMID: 12701867. Epub 2003/04/19. eng.
420. Saito W, Kotake S, Sasamoto Y, Takahashi M, Ohno S. [A case of granulomatous panuveitis associated with multiple sclerosis]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi.* 2002 Feb;106(2):99-102. PubMed PMID: 11915379. Epub 2002/03/28. jpn.
421. Inoue K, Numaga J, Joko S, Izumi S, Kato S, Kawashima H, et al. A case of multiple sclerosis with granulomatous uveitis in Japan--use of the antilipoarabinomannan (LAM)-B test in differential diagnosis. *Am J Ophthalmol.* 2001 Apr;131(4):524-6. PubMed PMID: 11292429. Epub 2001/04/09. eng.
422. Jordan JF, Walter P, Ayertey HD, Brunner R. Intermediate uveitis in childhood preceding the diagnosis of multiple sclerosis: a 13-year follow-up. *Am J Ophthalmol.* 2003 Jun;135(6):885-6. PubMed PMID: 12788130. Epub 2003/06/06. eng.
423. Spraul CW, Lang GE. [Periphlebitis retinae, uveitis and cystoid maculopathy in a patient with multiple sclerosis]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1999 Dec;215(6):373-5. PubMed PMID: 10637804. Epub 2000/01/19. Periphlebitis retinae, Uveitis sowie zystoide Makulopathie bei einem Patienten mit Multipler Sklerose. ger.
424. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Breen L, Caruso R. Improvement of uveitis and optic nerve disease by cyclosporine in a patient with multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol.* 1984 Jun;97(6):790-1. PubMed PMID: 6731549. Epub 1984/06/01. eng.
425. Arne L, Vital C, Barat M, Noble Y, Demelle B. [Anatomical and clinical study of a case of uveitis and multiple sclerosis (author's transl)]. *Rev Neurol (Paris).* 1978 Jun-Jul;134(6-7):395-401. PubMed PMID: 84401. Epub 1978/06/01. Uveite et sclerose en plaques. A propos d'une observation anatomo-clinique. fre.
426. Curless RG, Bray PF. Uveitis and multiple sclerosis in an adolescent. *Am J Dis Child.* 1972 Feb;123(2):149-50. PubMed PMID: 5025861. Epub 1972/02/01. eng.
427. Stinco G, Codutti R, Scarbolo M, Valent F, Patrone P. A retrospective epidemiological study on the association of bullous pemphigoid and neurological diseases. *Acta Derm Venereol.* 2005;85(2):136-9. PubMed PMID: 15823907. Epub 2005/04/13. eng.
428. Masouye I, Schmied E, Didierjean L, Abba Z, Saurat JH. Bullous pemphigoid and multiple sclerosis: more than a coincidence? Report of three cases. *J Am Acad Dermatol.* 1989 Jul;21(1):63-8. PubMed PMID: 2663936. Epub 1989/07/01. eng.
429. Tohme A, Mattar L, Zebouni A, Koussa S. [Bullous pemphigoid and multiple sclerosis]. *Ann Dermatol Venereol.* 1994;121(2):139-42. PubMed PMID: 7979024. Epub 1994/01/01. Pemphigoide bulleuse et sclerose en plaques. fre.

430. Friedel J, Jeandel C, Abensour M, Heid E. Multiple sclerosis and autoimmune skin bullae: a case of pemphigus vulgaris. *Dermatologica*. 1987;175(3):159-60. PubMed PMID: 3653466. Epub 1987/01/01. eng.
431. Meiner Z, Zlotogorski A, Brautbar C. Pemphigus associated with multiple sclerosis. *Clin Exp Dermatol*. 1992 May;17(3):217. PubMed PMID: 1451309. Epub 1992/05/01. eng.
432. Cooper GS, Bynum ML, Somers EC. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J Autoimmun*. 2009 Nov-Dec;33(3-4):197-207. PubMed PMID: 19819109. Pubmed Central PMCID: 2783422. Epub 2009/10/13. eng.
433. Radstake TR, Barrera P, Albers JM, Swinkels HL, van de Putte LB, van Riel PL. Familial vs sporadic rheumatoid arthritis (RA). A prospective study in an early RA inception cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Mar;39(3):267-73. PubMed PMID: 10788534. Epub 2000/05/02. eng.
434. Eroglu GE, Kohler PF. Familial systemic lupus erythematosus: the role of genetic and environmental factors. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jan;61(1):29-31. PubMed PMID: 11779754. Pubmed Central PMCID: 1753892. Epub 2002/01/10. eng.
435. D'Netto MJ, Ward H, Morrison KM, Ramagopalan SV, Dymont DA, DeLuca GC, et al. Risk alleles for multiple sclerosis in multiplex families. *Neurology*. 2009 Jun 9;72(23):1984-8. PubMed PMID: 19506219. Epub 2009/06/10. eng.
436. Dymont DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2004 Feb;3(2):104-10. PubMed PMID: 14747002. Epub 2004/01/30. eng.
437. Willer CJ, Dymont DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC, Canadian Collaborative Study G. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Oct 28;100(22):12877-82. PubMed PMID: 14569025. Pubmed Central PMCID: 240712. Epub 2003/10/22. eng.
438. Hawkes CH, Macgregor AJ. Twin studies and the heritability of MS: a conclusion. *Mult Scler*. 2009 Jun;15(6):661-7. PubMed PMID: 19482860. Epub 2009/06/02. eng.
439. Sadovnick AD, Baird PA, Ward RH. Multiple sclerosis: updated risks for relatives. *Am J Med Genet*. 1988 Mar;29(3):533-41. PubMed PMID: 3376997. Epub 1988/03/01. eng.
440. Hoppenbrouwers IA, Cortes LM, Aulchenko YS, Sintnicolaas K, Njajou O, Snijders PJ, et al. Familial clustering of multiple sclerosis in a Dutch genetic isolate. *Mult Scler*. 2007 Jan;13(1):17-24. PubMed PMID: 17294607. Epub 2007/02/14. eng.
441. Binzer M, Forsgren L, Holmgren G, Drugge U, Fredrikson S. Familial clustering of multiple sclerosis in a northern Swedish rural district. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994 Apr;57(4):497-9. PubMed PMID: 8164003. Pubmed Central PMCID: 1072883. Epub 1994/04/01. eng.
442. Deretzi G, Kountouras J, Koutlas E, Zavos C, Polyzos S, Rudolf J, et al. Familial prevalence of autoimmune disorders in multiple sclerosis in Northern Greece. *Mult Scler*. 2010;16(9):1091-101. PubMed PMID: 20639270. eng.
443. Barcellos LF, Kamdar BB, Ramsay PP, DeLoa C, Lincoln RR, Caillier S, et al. Clustering of autoimmune diseases in families with a high-risk for multiple sclerosis: a descriptive study. *Lancet Neurol*. 2006;5(11):924-31. PubMed PMID: 17052659. eng.
444. Alemany-Rodriguez MJ, Aladro Y, Amela-Peris R, Perez-Vieitez MC, Reyes-Yanez MP, Deniz-Naranjo MC, et al. Autoimmune diseases and multiple sclerosis. *Rev Neurol*. 2005;40(10):594-7. PubMed PMID: 15926131. Enfermedades autoinmunes y esclerosis multiple. spa.

445. Yamout B, Usta J, Itani S, Yaghi S. Celiac disease, Behcet, and idiopathic thrombocytopenic purpura in siblings of a patient with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009 Nov;15(11):1368-71. PubMed PMID: 19825890. Epub 2009/10/15. eng.
446. Alonso A, Hernan MA, Ascherio A. Allergy, family history of autoimmune diseases, and the risk of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2008;117(1):15-20. PubMed PMID: 18095952. eng.
447. Annunziata P, Morana P, Giorgio A, Galeazzi M, Campanella V, Lore F, et al. High frequency of psoriasis in relatives is associated with early onset in an Italian multiple sclerosis cohort. *Acta Neurol Scand*. 2003;108(5):327-31. PubMed PMID: 14616302. eng.
448. Dogan S, Atakan N, Kurne A, Karabudak R. High frequency of psoriasis in relatives in a Turkish multiple sclerosis cohort. *Skinmed*. 2011 Jan-Feb;9(1):11-3. PubMed PMID: 21409957. Epub 2011/03/18. eng.
449. McCombe PA, Chalk JB, Pender MP. Familial occurrence of multiple sclerosis with thyroid disease and systemic lupus erythematosus. *J Neurol Sci*. 1990 Jul;97(2-3):163-71. PubMed PMID: 2401894. Epub 1990/07/01. eng.
450. Hansen T, Skytthe A, Stenager E, Petersen HC, Bronnum-Hansen H, Kyvik KO. Concordance for multiple sclerosis in Danish twins: an update of a nationwide study. *Mult Scler*. 2005 Oct;11(5):504-10. PubMed PMID: 16193885. Epub 2005/10/01. eng.
451. Ristori G, Cannoni S, Stazi MA, Vanacore N, Cotichini R, Alfo M, et al. Multiple sclerosis in twins from continental Italy and Sardinia: a nationwide study. *Ann Neurol*. 2006 Jan;59(1):27-34. PubMed PMID: 16240370. Epub 2005/10/22. eng.
452. Islam T, Gauderman WJ, Cozen W, Hamilton AS, Burnett ME, Mack TM. Differential twin concordance for multiple sclerosis by latitude of birthplace. *Ann Neurol*. 2006 Jul;60(1):56-64. PubMed PMID: 16685699. Epub 2006/05/11. eng.
453. Amela-Peris R, Aladro Y, Conde-Sendin MA, Alemany-Rodriguez MJ, Munoz-Fernandez C, Reyes-Yanez MP, et al. [Familial multiple sclerosis in Canary Islands]. *Rev Neurol*. 2004;39(10):911-4. PubMed PMID: 15573304. Esclerosis multiple familiar en Canarias. spa.
454. Landete L, Casanova B, Burguera JA. [Familial multiple sclerosis: a study of six families]. *Rev Neurol*. 1998 Jul;27(155):43-7. PubMed PMID: 9674023. Epub 1998/07/23. Esclerosis multiple familiar: estudio de seis familias. spa.
455. Nielsen NM, Westergaard T, Rostgaard K, Frisch M, Hjalgrim H, Wohlfahrt J, et al. Familial risk of multiple sclerosis: a nationwide cohort study. *Am J Epidemiol*. 2005;162(8):774-8. PubMed PMID: 16120694. eng.
456. Al Jumah M, Kojan S, Al Khathaami A, Al Abdulkareem I, Al Blawi M, Jawhary A. Familial multiple sclerosis: does consanguinity have a role? *Mult Scler*. 2011;17(4):487-9. PubMed PMID: 21177327. eng.
457. Binzer S, Imrell K, Binzer M, Vang S, Rogvi-Hansen B, Hillert J, et al. Multiple sclerosis in a family on the Faroe Islands. *Acta Neurol Scand*. 2010;121(1):16-9. PubMed PMID: 19919645. eng.
458. Gourraud PA, McElroy JP, Caillier SJ, Johnson BA, Santaniello A, Hauser SL, et al. Aggregation of multiple sclerosis genetic risk variants in multiple and single case families. *Ann Neurol*. 2011 Jan;69(1):65-74. PubMed PMID: 21280076. Epub 2011/02/01. eng.
459. Fricska-Nagy Z, Bencsik K, Rajda C, Fuvesi J, Honti V, Csepany T, et al. Epidemiology of familial multiple sclerosis in Hungary. *Mult Scler*. 2007;13(2):260-1. PubMed PMID: 17439894. eng.

460. Wellek A, Korsukewitz C, Bach JP, Schock S, Eienbroker C, Seitz F, et al. Sibling disability risk at onset and during disease progression in familial multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011;17(9):1060-6. PubMed PMID: 21561958. eng.
461. Bager P, Nielsen NM, Bihrmann K, Frisch M, Wohlfart J, Koch-Henriksen N, et al. Sibship characteristics and risk of multiple sclerosis: a nationwide cohort study in Denmark. *Am J Epidemiol*. 2006 Jun 15;163(12):1112-7. PubMed PMID: 16675539. Epub 2006/05/06. eng.
462. Koch M, Uyttenboogaart M, Heerings M, Heersema D, Mostert J, De Keyser J. Progression in familial and nonfamilial MS. *Mult Scler*. 2008;14(3):300-6. PubMed PMID: 18208881. eng.
463. Narayan SK, Kumar S, Prabhakar P, Elangovan S, Baumann N, Verma IC. Multiple Sclerosis in Keralite siblings after migration to the Middle East: a report of familial Multiple Sclerosis from India. *J Neurol Sci*. 2007;260(1-2):244-8. PubMed PMID: 17588606. eng.
464. Oturai AB, Ryder LP, Fredrikson S, Myhr KM, Celius EG, Harbo HF, et al. Concordance for disease course and age of onset in Scandinavian multiple sclerosis coaffected sib pairs. *Mult Scler*. 2004 Feb;10(1):5-8. PubMed PMID: 14760946. Epub 2004/02/06. eng.
465. Ebers GC, Koopman WJ, Hader W, Sadovnick AD, Kremenchutzky M, Mandalfino P, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study: 8: familial multiple sclerosis. *Brain*. 2000 Mar;123 Pt 3:641-9. PubMed PMID: 10686184. Epub 2000/02/25. eng.
466. Sazdovitch V, Verdier-Taillefer MH, Heinzlef O, Alamowitch S, Rouillet E. [Familial multiple sclerosis: study of 357 consecutive patients]. *Rev Neurol (Paris)*. 2000;156(6-7):638-40. PubMed PMID: 10891798. Sclerose en plaques familiale: etude de 357 patients consecutifs. fre.
467. Brassat D, Azais-Vuillemin C, Yaouanq J, Semana G, Reboul J, Cournu I, et al. Familial factors influence disability in MS multiplex families. French Multiple Sclerosis Genetics Group. *Neurology*. 1999 May 12;52(8):1632-6. PubMed PMID: 10331690. Epub 1999/05/20. eng.
468. Seboun E, Oksenberg JR, Rombos A, Usuku K, Goodkin DE, Lincoln RR, et al. Linkage analysis of candidate myelin genes in familial multiple sclerosis. *Neurogenetics*. 1999;2(3):155-62. PubMed PMID: 10541588. eng.
469. Callander M, Landtblom AM. A cluster of multiple sclerosis cases in Lysvik in the Swedish county of Varmland. *Acta Neurol Scand*. 2004 Jul;110(1):14-22. PubMed PMID: 15180802. Epub 2004/06/08. eng.
470. Fernandez-Perez MJ, Barakat O, Garcia-Moreno JM, Lucas M, Navarro G, Gata JM, et al. [Clinical features of familial multiple sclerosis in Spain]. *Rev Neurol*. 1999 Oct 16-31;29(8):693-6. PubMed PMID: 10560101. Epub 1999/11/24. Caracteristicas clinicas de la esclerosis multiple familiar en Espana. spa.
471. Multiple sclerosis in 54 twinships: concordance rate is independent of zygosity. French Research Group on Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 1992 Dec;32(6):724-7. PubMed PMID: 1471862. Epub 1992/12/01. eng.
472. Mumford CJ, Wood NW, Kellar-Wood H, Thorpe JW, Miller DH, Compston DA. The British Isles survey of multiple sclerosis in twins. *Neurology*. 1994 Jan;44(1):11-5. PubMed PMID: 8290043. Epub 1994/01/01. eng.
473. Ben Hamouda IB, Mrabet A, Fredj M, Gouilder R. [Familial multiple sclerosis: study of 2 cases of a northern African family]. *Rev Neurol (Paris)*. 1997 May;153(4):278-81. PubMed PMID: 9296149. Epub 1997/05/01. Sclerose en plaques familiale: etude de deux cas d'une famille nord-africaine. fre.

474. Bencsik K, Rajda C, Seres E, Voros E, Janaky M, Dibo G, et al. Familial multiple sclerosis: case study of three affected siblings. *Acta Neurol Scand.* 2002;106(6):392-5. PubMed PMID: 12460148. eng.
475. Fogdell A, Olerup O, Fredrikson S, Vrethem M, Hillert J. Linkage analysis of HLA class II genes in Swedish multiplex families with multiple sclerosis. *Neurology.* 1997 Mar;48(3):758-62. PubMed PMID: 9065561. Epub 1997/03/01. eng.
476. Fulton JC, Grossman RI, Mannon LJ, Udupa J, Kolson DL. Familial multiple sclerosis: volumetric assessment in clinically symptomatic and asymptomatic individuals. *Mult Scler.* 1999 Apr;5(2):74-7. PubMed PMID: 10335514. Epub 1999/05/21. eng.
477. Penna G, Amuchastegui S, Laverny G, Adorini L. Vitamin D receptor agonists in the treatment of autoimmune diseases: selective targeting of myeloid but not plasmacytoid dendritic cells. *J Bone Miner Res.* 2007 Dec;22 Suppl 2:V69-73. PubMed PMID: 18290726. Epub 2008/03/20. eng.
478. Cutolo M. Vitamin D or hormone D deficiency in autoimmune rheumatic diseases, including undifferentiated connective tissue disease. *Arthritis Res Ther.* 10. England2008. p. 123.
479. Enric Mateu JC. TAMAÑO DE LA MUESTRA2003; 1:[8-14 pp.].
480. Hirst CL, Ingram G, Pickersgill TP, Robertson NP. Temporal evolution of remission following multiple sclerosis relapse and predictors of outcome. *Mult Scler.* 2012 Jan 4. PubMed PMID: 22217582. Epub 2012/01/06. Eng.
481. Sormani MP, Li DK, Bruzzi P, Stubinski B, Cornelisse P, Rocak S, et al. Combined MRI lesions and relapses as a surrogate for disability in multiple sclerosis. *Neurology.* 2011 Nov 1;77(18):1684-90. PubMed PMID: 21975200. Epub 2011/10/07. eng.
482. Hirst C, Ingram G, Pearson O, Pickersgill T, Scolding N, Robertson N. Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2008 Feb;255(2):280-7. PubMed PMID: 18204919. Epub 2008/01/22. eng.
483. Cohen JA, Reingold SC, Polman CH, Wolinsky JS, International Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis. Disability outcome measures in multiple sclerosis clinical trials: current status and future prospects. *Lancet Neurol.* 2012 May;11(5):467-76. PubMed PMID: 22516081. Epub 2012/04/21. eng.
484. Hickman SJ, Brierley CM, Silver NC, Moseley IF, Scolding NJ, Compston DA, et al. Infratentorial hypointense lesion volume on T1-weighted magnetic resonance imaging correlates with disability in patients with chronic cerebellar ataxia due to multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 187. Netherlands2001. p. 35-9.
485. Bar-Or A, Rieckmann P, Traboulsee A, Yong VW. Targeting progressive neuroaxonal injury: lessons from multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2011;25(9):783-99. PubMed PMID: 21870889. eng.
486. Marrie R, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T. Comorbidity, socioeconomic status and multiple sclerosis. *Mult Scler.* 14. England2008. p. 1091-8.
487. Marrie RA, Horwitz RI. Emerging effects of comorbidities on multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 9. England: 2010 Elsevier Ltd; 2010. p. 820-8.
488. Salter AR, Cutter GR, Tyry T, Marrie RA, Vollmer T. Impact of loss of mobility on instrumental activities of daily living and socioeconomic status in patients with MS. *Curr Med Res Opin.* 2010 Feb;26(2):493-500. PubMed PMID: 20014979. Epub 2009/12/18. eng.

489. Li X, Hemminki K, Sundquist K. Regional, socioeconomic and occupational groups and risk of hospital admission for multiple sclerosis: a cohort study in Sweden. *Mult Scler*. 2008;14(4):522-9. PubMed PMID: 18562507. eng.
490. Marrie R, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T. High frequency of adverse health behaviors in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009;15(1):105-13. PubMed PMID: 18845651. eng.
491. Green G, Todd J, Pevalin D. Biographical disruption associated with multiple sclerosis: using propensity scoring to assess the impact. *Soc Sci Med*. 65. England 2007. p. 524-35.
492. Paparrigopoulos T, Ferentinos P, Kouzoupis A, Koutsis G, Papadimitriou GN. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: focus on disorders of mood, affect and behaviour. *Int Rev Psychiatry*. 2010;22(1):14-21. PubMed PMID: 20233111. Epub 2010/03/18. eng.
493. Costa D, Sa MJ, Calheiros JM. [The effect of social support on the symptoms of depression experienced by Portuguese patients with multiple sclerosis]. *Rev Neurol*. 2011;53(8):457-62. PubMed PMID: 21960385. Efecto del apoyo social en los síntomas depresivos de pacientes Portugueses con esclerosis múltiple. spa.
494. Wineman NM. Adaptation to multiple sclerosis: the role of social support, functional disability, and perceived uncertainty. *Nurs Res*. 1990 Sep-Oct;39(5):294-9. PubMed PMID: 2144627. Epub 1990/09/01. eng.
495. Vargas GA, Arnett PA. Positive everyday experiences interact with social support to predict depression in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc*. 2010;16(6):1039-46. PubMed PMID: 20663242. eng.
496. Glantz MJ, Chamberlain MC, Liu Q, Hsieh CC, Edwards KR, Van Horn A, et al. Gender disparity in the rate of partner abandonment in patients with serious medical illness. *Cancer*. 2009 Nov 15;115(22):5237-42. PubMed PMID: 19645027. Epub 2009/08/01. eng.
497. Harrison T, Stuijbergen A, Adachi E, Becker H. Marriage, impairment, and acceptance in persons with multiple sclerosis. *West J Nurs Res*. 2004 Apr;26(3):266-85; discussion 86-92. PubMed PMID: 15068549. Epub 2004/04/08. eng.
498. Chwastiak L, Ehde DM, Gibbons LE, Sullivan M, Bowen JD, Kraft GH. Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample. *Am J Psychiatry*. 2002 Nov;159(11):1862-8. PubMed PMID: 12411220. Epub 2002/11/02. eng.
499. D'Alisa S, Miscio G, Baudo S, Simone A, Tesio L, Mauro A. Depression is the main determinant of quality of life in multiple sclerosis: a classification-regression (CART) study. *Disabil Rehabil*. 2006;28(5):307-14. PubMed PMID: 16492625. eng.
500. Goksel Karatepe A, Kaya T, Gunaydn R, Demirhan A, Ce P, Gedizlioglu M. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue, and disability. *Int J Rehabil Res*. 2011 Dec;34(4):290-8. PubMed PMID: 21946317. Epub 2011/09/29. eng.
501. Ginn LR, Lin JP, Plotz PH, Bale SJ, Wilder RL, Mbauya A, et al. Familial autoimmunity in pedigrees of idiopathic inflammatory myopathy patients suggests common genetic risk factors for many autoimmune diseases. *Arthritis Rheum*. 1998 Mar;41(3):400-5. PubMed PMID: 9506566. Epub 1998/03/20. eng.
502. Rojas-Villarraga A, Amaya-Amaya J, Rodriguez-Rodriguez A, Mantilla RD, Anaya JM. Introducing polyautoimmunity: secondary autoimmune diseases no longer exist. *Autoimmune Dis*. 2012;2012:254319. PubMed PMID: 22454759. Pubmed Central PMCID: 3290803. Epub 2012/03/29. eng.

503. Belniak E, Stelmasiak Z, Papuc E. [Multiple sclerosis and other autoimmune diseases]. *Neurol Neurochir Pol.* 2007 May-Jun;41(3):259-66. PubMed PMID: 17629820. Epub 2007/07/17. Stwardnienie rozsiane a inne choroby autoimmunologiczne. pol.
504. Schwid SR, Goodman AD, Mattson DH. Autoimmune hyperthyroidism in patients with multiple sclerosis treated with interferon beta-1b. *Arch Neurol.* 1997 Sep;54(9):1169-90. PubMed PMID: 9311363. Epub 1997/10/06. eng.

10 ANEXOS

8.1 Registro de antecedentes

REGISTRO DE ANTECEDENTES Y LABORATORIOS		AID: (diagnostico al ingreso)
Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA)		
Apellidos y nombres:		Fecha de registro:
Documento de Identidad:	Documento del Probando:	Tipo de Sujeto (relación con probando)*:
Sexo: F: ___ M: ___	Vivo: Sí: ___ No: ___	Procedencia:
Lugar de Nacimiento:	Fecha de Nacimiento:	Edad Actual:
Escolaridad en años:	Teléfonos:	
Email:		Dirección:
Estrato:	Médico Tratante:	Aseguradora:
Tipo de Vinculación: Contributivo: ___ Subsidiado: ___ Vinculado: ___ Cuál?:		
Otro:		

1. Estado Civil

Soltero

Casado

Viudo

Divorciado

Pareja Estable

Niño, no aplica

2. Ocupación

Manual Exclusivo

Intelectual Exclusivo

Mixto

Ama de Casa

Desempleado

Pensionado

Estudiante

3. Tabaco

Nunca

Exfumador

1-5 paq/año

6-15 paq/año

+ de 15 paq/año

Año comienzo _____

5. Agentes Tóxicos y Drogas

Cocaína	Año
Marihuana	<input type="text"/>
Implantes de silicona	<input type="text"/>
Disolventes orgánicos	<input type="text"/>
Tintes de cabello	<input type="text"/>
Pesticidas	<input type="text"/>
Fenitoína	<input type="text"/>
Otros anticonvulsivantes	<input type="text"/>
Anticoagulantes orales	<input type="text"/>

4. Café

Nunca

1 taza/día

2-4 tazas/d

+ de 4 tazas/d

Año comienzo _____

6. Antecedentes Comorbilidad

	Año de inicio
Diabetes	<input type="text"/>
Dislipidemia	<input type="text"/>
HTA	<input type="text"/>
Enf. Art. Oclusiva	<input type="text"/>
Fibromialgia	<input type="text"/>
Depresión	<input type="text"/>
ECV	<input type="text"/>
Trombosis	<input type="text"/>
Epilepsia	<input type="text"/>
Enf. Periodontal	<input type="text"/>
Enf. Carotídea	<input type="text"/>
Enf. Coronaria	<input type="text"/>
Enf. Acido Péptica	<input type="text"/>
Enfermedad Renal	<input type="text"/>
Ulceras Cutáneas	<input type="text"/>
Anemia	<input type="text"/>
Osteoporosis	<input type="text"/>
Tuberculosis	<input type="text"/>
Hepatitis A	<input type="text"/>
Hepatitis B	<input type="text"/>
Hepatitis C	<input type="text"/>
Malaria	<input type="text"/>

7. Obstetricos

Perdidas < 10Sem: _____

Perdidas > 10 Sem: _____

Partos prematuros antes de la semana 34 debido a Preclampsia severa: _____

Partos prematuros antes de la semana 34 debido a Insuficiencia placentaria severa? _____

8. Otros Antecedentes:

9. Antecedentes farmacológicos:

8.2 Familiograma

Fecha _____ y sitio de inclusión _____

Apellidos y nombre del probando:	# de documento de identidad del probando:
Medico remitente:	Teléfonos medico remitente:
e-mail medico remitente:	Institución de donde es remitido:

Diagrame todos los familiares en primer grado de cada sujeto con Enfermedad Autoinmune (EAI) **CONFIRMADA** en orden de mayor a menor edad. Cuadrado y círculo son los símbolos que representan al hombre y la mujer respectivamente. Indique con una flecha el probando (sujeto con que dio origen a incluir la familia en la base de datos del CREA)

Además no olvide anotar debajo del símbolo de cada sujeto el nombre y edad. En caso de presentar una EAI no olvide anotar la (s) sigla(s) de acuerdo a la tabla de lineamientos de la(s) EAI que padezca. **Indique con un símbolo de interrogación las EAI no confirmadas**

Incluido SI / NO	Sitio de inclusión:	
Consentimiento SI / NO	Muestra SI / NO	Pendientes:
Observaciones:		

# de hermanos completos del probando (P.):	# de familiares en primer grado (padres - hermanos) del P.:	# familiares en primer grado del P. con EAI:	# familiares con EAI confirmada en primer grado del P.:
Hay algún familiar diferente	# de familiares en	# familiares en segundo grado	# familiares en 2do

Diligencie aquí únicamente aquellos familiares diferentes al probando con enfermedades autoinmunes y que **NO** han sido diagramados ni anotados en el familiograma y todos los datos de autoinmunidad (y otras observaciones) no anotados en la página anterior:

Enfermedad	Quien
SLE (Lupus eritematosos sistémico)	
RA (Artritis reumatoide)	
SSc (Esclerodermia)	
MCTD (Enf. mixta tej. Conjuntivo)	
AS (Espondilitis anquilosante)	
AITD (Enf autoinmune tiroidea)	
SS (Síndrome de Sjogren)	
T1D (Diabetes tipo 1)	
VIT (Vitiligo)	
IBD (Enf. Inflamatoria intestinal)	
-Otra Enfermedad autoinmune en los familiares no anotada previamente (cual y quien(es)):	
-Otros antecedentes de enfermedades crónicas en los familiares? (cual y quien)	
-Anotar aquí hombres <45 años y mujeres <55 años con Enfermedad Cardiovascular (describa tipo de enfermedad) y parentesco con el probando:	
-Observaciones:	

Espacio reservado para auditoria (favor senalar con una X la respuesta):		
Familia que cumple criterios de inclusión:	Tipo de Familia incluida (TRIO):	Familia multicaso:
SI / NO	0. Solo probando 1 .Probando + papa + mama 2 .Probando + hermanos 3 .Probando + control no relacionado 4a.Probando + un padre 4b.Probando + un hermano 4c.Probando + familiar(es) 2do grado 5 .Probando + padre + hermano	SI / NO
		Familia extendida?*
		SI / NO
* AID en más de una generación vg. Probando y padre afectado.		

8.3 Formulario Esclerosis Múltiple

Cumple criterios **McDonald**: SI / No Cuantos ____

Fecha de Registro: _____ Pag. 1/2

Formulario para Pacientes con Esclerosis Múltiple Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA)

Apellidos y nombres: _____ Documento: _____

Edad de inicio de síntomas: _____

Año en que realizaron diagnóstico: _____

Edad al diagnóstico: _____ Duración: _____

2. Manifestaciones específicas:

Síntomas iniciales: _____

Grupo de síntoma*: 1. Compromiso Motor SI / NO 2. Compromiso Sensitivo SI / NO
 3. Vértigo SI / NO 4. Cefalea SI / NO
 5. Fatiga SI / NO 6. Lhermitte SI / NO
 7. Otros SI / NO **Descripción:** _____

* escoja uno o varios de los síntomas descritos del 1 al 6

3. Signos y síntomas

<input type="checkbox"/>	Déficit Visual
<input type="checkbox"/>	Neuritis Óptica
<input type="checkbox"/>	Dolor ocular
<input type="checkbox"/>	Déficit Motores
<input type="checkbox"/>	Déficit Sensitivos
<input type="checkbox"/>	Trastorno de Marcha
<input type="checkbox"/>	Ataxia
<input type="checkbox"/>	Diplopía
<input type="checkbox"/>	Vértigo
<input type="checkbox"/>	Perdida control esfínteres
<input type="checkbox"/>	Déficit Cognitivo
<input type="checkbox"/>	Trastorno del Sueño
<input type="checkbox"/>	Fatiga
<input type="checkbox"/>	Ansiedad
<input type="checkbox"/>	Convulsiones
<input type="checkbox"/>	Cefalea
<input type="checkbox"/>	Dolor Facial
<input type="checkbox"/>	Dolor en Extremidades
<input type="checkbox"/>	Nistagmus
<input type="checkbox"/>	Oftalmoparesia
<input type="checkbox"/>	Atrofia Nervio Óptico
<input type="checkbox"/>	Espasticidad
<input type="checkbox"/>	Lhermitte
<input type="checkbox"/>	Pérdida de la memoria
<input type="checkbox"/>	Reiteración
<input type="checkbox"/>	Demencia
<input type="checkbox"/>	Pérdida del interés
<input type="checkbox"/>	Depresión
Otros: _____	

4. Electrofisiología

A	N	N D	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Potenciales visuales evocados
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Potenciales evocados de tallo
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Potenciales somato sensoriales
A=Anormal N=Normal ND= No dato			

5. Resonancia Nuclear Magnética

##	Localización placas
<input type="checkbox"/>	Hemisférica
<input type="checkbox"/>	Nervio Óptico
<input type="checkbox"/>	Tallo Cerebral
<input type="checkbox"/>	Cerebelo
<input type="checkbox"/>	Medula espinal
<input type="checkbox"/>	Total de placas detectadas

6. Líquido cefalorraquídeo

<input type="checkbox"/>	Bandas Oligoclonales
<input type="checkbox"/>	Índice IgG

7. Criterios de Barkhof para RNM

<input type="checkbox"/>	1 placa resaltada con gadolinio
<input type="checkbox"/>	≥ 9 lesiones en T2
<input type="checkbox"/>	1 placa infratentorial
<input type="checkbox"/>	1 placa yuxtacortical
<input type="checkbox"/>	3 placas periventriculares
<input type="checkbox"/>	1 placa espinal

8. Criterios diagnósticos	
Puntaje EDSS	
Años de evolución de la enfermedad	
Numero de Ataques en el último año	
Numero total de crisis	
Tiempo en meses entre el 1er y 2do ataque	
Un año o menos entre el 1er y 2do ataque	Si _____ No _____
Duración de la sintomatología > 24 horas	Si _____ No _____
Episodios separados mínimo por 28 días	Si _____ No _____
Progresión lenta por periodo de 6 meses	Si _____ No _____
¿Comenzó con crisis que mejoraron?	Si _____ No _____
¿Recuperación total de síntomas tras 1er ataque?	Si _____ No _____

9. Presentación clínica

<input type="checkbox"/>	Recurrente-remitente
<input type="checkbox"/>	Primaria progresiva
<input type="checkbox"/>	Secundaria progresiva
<input type="checkbox"/>	Evento Clínico Aislado
<input type="checkbox"/>	Otra
<input type="checkbox"/>	Cual:

10. Tratamiento	Dosis Actual (mg)	Dosis Media (mg)	Año inicio	Año Final	Tiempo total (en meses)
Interferon					
Mitoxantrone					
Micofenolato					
Azatioprina					
Ciclofosfamida					
Corticoesteroides					
Natalizumab					
Fingolimod					
Otros:					

Observaciones Adicionales:

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA TOMA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS Y LA PARTICIPACIÓN EN UN TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES**Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes CREA - Universidad del Rosario**

Es muy importante que usted lea y entienda los siguientes puntos sobre la realización de este estudio:

1. La participación en este estudio es totalmente voluntaria.
2. La naturaleza de esta investigación, sus propósitos, sus limitaciones, sus riesgos, sus inconvenientes, incomodidades y cualquier información pertinente al resultado de este, le serán explicados por el grupo de atención clínica.
3. Si tiene algún interrogante sobre el estudio por favor no dude en manifestarlo a alguno de los investigadores, que con mucho gusto, le contestará sus preguntas.
4. **CONFIDENCIALIDAD:** Los registros médicos de cada individuo permanecerán archivados en el **Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA)**, perteneciente a la Facultad de Medicina de la **Universidad del Rosario**. Las historias médicas, los resultados de exámenes y la información que usted nos ha dado, son de carácter absolutamente confidencial, de manera que, solamente usted y el grupo de atención clínica tendrá acceso a estos datos. Por ningún motivo se divulgará esta información sin su consentimiento.

EXPLICACIÓN DEL ESTUDIO**OBJETIVO:**

El objetivo de este trabajo es identificar qué genes (códigos o huellas dactilares de las células) se presentan más frecuentemente en pacientes con enfermedades autoinmunes como la que usted padece. Estos genes (ADN) están presentes en todas las células de su organismo, incluidas las de la sangre y la saliva. De estos tipos de muestra, extraeremos los genes así como otras sustancias circulantes (moléculas que viajan por la sangre) con el fin de analizarlas en un laboratorio respaldado por el CREA en convenio con la Corporación Para Investigaciones Biológicas (CIB) y la Universidad del Rosario.

PROCEDIMIENTO:

Si Usted decide tomar parte de este estudio, llenaremos un registro con sus datos y la información relevante de su enfermedad. Adicionalmente, le tomaremos una muestra de 20 mililitros de sangre que es necesaria para analizar en el laboratorio y será obtenida de la vena de su brazo. Esta es la manera usual como se obtiene sangre para el análisis. Le puede dar un poco de dolor cuando la aguja entre en su brazo. En una de cada 10 personas queda una pequeña cantidad de sangre debajo de la piel, lo cual causará un moretón. Hay un pequeño riesgo (1 de cada 100) de que la vena se coagule por un tiempo corto. El riesgo de infección o pérdida de mucha sangre es muy bajo (menos de 1 de cada 100). En algunos casos especiales, que nosotros individualizaremos, tomaremos una muestra **adicional** de saliva, la cual se recolecta en un recipiente especial y cuyo procedimiento no implica ninguna molestia para usted.

RESULTADOS:

Todo lo que aprenderemos de usted durante la investigación será confidencial. Si publicamos los resultados del estudio en una revista o libro científico, no lo identificaremos a usted de ninguna manera. Si usted lo desea le ofrecemos la posibilidad de conocer los resultados globales de las familias que participen en este estudio mediante

AUTORIZACIÓN PARA LA TOMA DE MUESTRAS Y REALIZACIÓN DEL ESTUDIO

Fecha: _____

Yo, _____ identificado con el documento de identificación No: _____ de _____, acepto voluntariamente que se tome una muestra de _____, con el fin de analizar el ADN para identificar los genes y las sustancias del suero. Así mismo declaro que se me ha explicado la ausencia de riesgos mayores y el manejo que se le dará al material de la muestra.

Autorización para Almacenamiento de Muestras. (Marque Con Una X)

_____ Deseo que la muestra que me fue extraída sea DESECHADA una vez completado el estudio.

_____ Autorizo conservar de manera anónima la muestra que me fue extraída con la posibilidad de emplearla junto con el resultado del estudio, para que adelante nuevas pruebas, si fuese necesario, sin necesidad de tomar una nueva muestra, en las situaciones señaladas a continuación:

- En estudios de investigación en inmunogenética específicos para la(s) entidad(es), objeto de esta toma de muestra, siempre y cuando se conserve en anonimato mis datos de identificación.

Sí: __ No: __

- En estudios de investigación en inmunogenética de entidades distintas a la(s) entidad(es) objeto de esta toma de muestra, siempre y cuando se conserve en anonimato mis datos de identificación.

Sí: __ No: __

- En estudios de investigación en inmunogenética colaborativos con otras instituciones nacionales y/o internacionales, siempre y cuando exista acuerdo interinstitucional previo y aprobación de comité de ética y se conserve en anonimato mis datos de identificación.

Sí: __ No: __

Firma: _____

Nombre: _____

Documento de Identidad: _____

Testigo 1: _____

Firma: _____

Doc. Ident: _____

Tel: _____

Relación

con paciente: _____

Testigo 2: _____

Firma: _____

Doc. Ident: _____

Tel: _____

Relación

con paciente: _____

Firma del Investigador: _____

Registro Médico: _____

Fecha: _____

8.5 Cuadro operacional de variables

Variable	Definición	Código	Escala de medición	Codificación
Sexo	Características biológicas que son determinadas	SEX	Nominal	1. Mujer 2. Hombre
Edad de inicio	Edad en años correspondiente a la aparición del primer déficit neurológico	ONSET	Razón	Años
Edad Actual	Edad en años a la fecha en la que se atendió en consulta	AGE	Razón	Años
Duración de la enfermedad	Tiempo en años desde el inicio de los síntomas hasta la fecha en la que fue valorada	DUR	Razón	Años
Tabaquismo	Hábito de fumar	TABAQ	Nominal	1. Si 2. No
Café	Antecedente de consumo de café	CAFÉ	Nominal	1. Si 2. No
Procedencia	Región de lugar de nacimiento	ORIG	Nominal	1. Antioquia 2. Cundiboyaca
Escolaridad	Años de estudio culminados	ESC	Razón	Años
Estrato socio-económico	Clasificación de acuerdo a propiedad residencial y provisión de servicios públicos	SES	Nominal	1. Bajo (1,2,3) 2. Alto (4,5,6)
Tinturas de cabello	Año en el que se uso por primera vez tinturas de cabello	HAIR	Nominal	1. Si 3. No
Curso Clínico	Tipo de curso clínico de esclerosis múltiple	CUR	Nominal	1. Recurrente remitente 2. Secundario Progresivo 3. Primario Progresivo 2.
Intervalo entre crisis	Tiempo en meses entre la primera y segunda crisis	INT	Razón	Meses
Recuperación completa de crisis	Recuperación completa del déficit neurológico tras la primera crisis	RECUP	Nominal	1. Si 2. No

Variable	Definición	Código	Escala de medición	Codificación
Total de placas	Número de lesiones desmielinizantes en resonancia nuclear magnética cerebral y medular	TPLA	Razón	Número
Total de crisis	Número de crisis durante el curso de la enfermedad	TCRI	Razón	Número
Síntoma inicial	Primer manifestación clínica de déficit neurológico	SX	Nominal	1. Sensitivo 2. Motor 3. Vertigo 3. Otro
Expanded disability status scale	Escala de discapacidad de esclerosis múltiple	EDSS	Nominal	1. Menor de 4 4. Mayor o igual a 4
Poliautoinmunidad	Presencia de más de una enfermedad autoinmune en un mismo paciente	POLY	Nominal	1. Diabetes mellitus 1 2. Lupus eritematoso 3. Síndrome Antifosfolípido 4. Artritis reumatoide 5. Síndrome Sjögren 6. Miastenia Gravis 7. Vasculitis 8. Escleroderma 9. Dermatopolimiositis 10. Enfermedad inflamatoria intestinal 11. Anemia perniciosa 12. Enfermedad tiroidea autoinmune 13. Enfermedad celíaca 14. Artritis reumatoide juvenil 15. Vitiligo 16. Enfermedad inflamatoria biliar 17. Hepatitis autoinmune 18. Esclerosis múltiple 19. Policondritis recurrente 20. Enfermedad de Addison 21. Glomerulonefritis 22. Citopenias autoinmunes 23. Psoriasis 24. Espondiloartropatía 25. Otras

Variable	Definición	Código	Escala de medición	Codificación
Autoinmunidad familiar	Presencia de enfermedad autoinmune en los familiares de primer grado de los pacientes	FLIAR	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diabetes mellitus 1 2. Lupus eritematoso 3. Síndrome Antifosfolípido 4. Artritis reumatoide 5. Síndrome Sjögren 6. Miastenia Gravis 7. Vasculitis 8. Escleroderma 9. Dermatopolimiositis 10. Enfermedad inflamatoria intestinal 11. Anemia perniciosa 12. Enfermedad tiroidea autoinmune 13. Enfermedad celíaca 14. Artritis reumatoide juvenil 15. Vitiligo 16. Enfermedad inflamatoria biliar 17. Hepatitis autoinmune 18. Esclerosis múltiple 19. Policondritis recurrente 20. Enfermedad de Addison 21. Glomerulonefritis 22. Citopenias autoinmunes 23. Psoriasis 24. Espondiloartropatia 25. Otras
Infecciones	Antecedente de infección	INFX	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hepatitis A 2. Hepatitis B 3. Hepatitis C 4. Tuberculosis 26. Paludismo
Infecciones	Antecedente de infección	INFXCLUS	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 5. 2. No
Tratamiento	Medicamento modificador de la enfermedad	TTO	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Interferón β 2. Esteroides 3. Azatioprina 4. Ciclofosfamida 5. Metotrexate Rituximab
Depresión	Antecedente de depresión	DEPR	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 6. No
Cefalea	Antecedente de cefalea	CEF	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No

8.6 Análisis bivariados

Bivariado de Escala de severidad (EDSS) (variables continuas)

Variable	Severa (EDSS>=4.0)	Leve (EDSS<=3.5)	t-U (gl)	P_valor
Edad	46.59	42.18	2.905(199)	0.004
Nivel Educativo	12.68	13.91	4250.5*	0.067
Edad de Inicio	32.92	33.22	-0.190(199)	0.850
Duración	13.73	9.06	4.055(199)	<0.001
Total de placas	12.89	11.47	4015.5	0.174
Total de crisis	8.01	4.30	2867	<0.001
Intervalo entre crisis (meses)	22.83	26.17	3312.5	0.418

* U Mann Withney

Bivariado de género (variables continuas)

Variable	Mujer (media)	Hombre (media)	t-U (gl)	P_valor
Edad	45.19	42.88	1.300(199)	0.195
Nivel Educativo	13.28	13.08	3603*	0.627
Edad de Inicio	33.26	32.44	0.445(199)	0.657
Duración	12.01	10.50	1.100(199)	0.273
Total de placas	11.92	13.16	3033*	0.181
Total de crisis	6.57	5.37	3171*	0.876
Intervalo entre crisis (meses)	24.02	25.77	2631*	0.779

* U Mann Withney

Bivariado edad de inicio temprano y tardío

Variable	Temprano N=15 (%)	Tardío N=12 (%)	OR (IC95%)	Valor p
Región (Antioquia)	33	25	1,5 (0,28-8,14)	0,696*
Genero (Femenino)	80	83	0,80 (0,11-5,77)	1,00*
Poliautoinmunidad	0	42		0,010*
Autoinmunidad Familiar	67	42	2,80 (0,58-13,48)	0,194
Estrato Socioeconómico (Bajo)	53	67	0,57 (0,12-2,75)	0,696
Síntomas Visuales	100	67	0,35 (0,19-0,61)	0,028*
Síntomas Motores	93	83	2,8 (0,22-35,29)	0,569*
Síntomas Sensitivos	93	92	1,27 (0,07-22,7)	1,00*
Síntomas cerebelosos	73	33	5,5 (1,05-28,88)	0,038
Síntomas de tallo	60	17	7,5 (1,19-47,05)	0,047*
Cefalea	27	17	1,82 (0,27-12,17)	0,662*
Depresión	47	58	0,63 (0,14-2,89)	0,547
Tabaco	33	67	0,25 (0,05-1,25)	0,085
Café	53	92	0,11(0,01-1,00)	0,043*
Infecciones	13	25	0,462 (0,06-3,35)	0,628*
Exposicionales	1	50	0,071 (0,007-0,73)	0,02*
EDSS (Leve)	60	25	4,5 (0,85-23,80)	0,069

Bivariado región (variables continuas)

Variable	Antioquia (media)	Cundiboyaca (media)	t-U (gl)	P_valor
Edad	45	44,3	0,430	0,668
Nivel Educativo	12,4	13,9	-2,298	0,023
Edad de Inicio	31,5	34,1	-1.664	0,098
Duración	13,5	10,3	3775,5	0,005*
Total de placas	9,3	14,2	2893,5	0,0001*
Total de crisis	5,7	6,6	3573,5	0,090*
Intervalo entre crisis (meses)	28,3	22,3	3170	0,630*

* U Mann Withney