

Título propio:



Universidad
Francisco de Vitoria
UFV Madrid

[2.^a EDICIÓN]



T Í T U L O D E E X P E R T O
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
EN LAS **ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES**

Módulo 1

Esclerosis múltiple

Lección 1

El papel actual de la evaluación clínica en el diagnóstico diferencial de la esclerosis múltiple

Dra. Susana Sainz de la Maza Cantero

Unidad de Esclerosis Múltiple. Servicio de Neurología.
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

1. Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad de elevada complejidad y variabilidad clínica⁽¹⁾. No existe ningún biomarcador patognomónico, por lo que su diagnóstico se basa en la integración de hallazgos clínicos, de neuroimagen y de laboratorio⁽²⁾. Existen algunas entidades que pueden dar lugar a síntomas, signos o manifestaciones radiológicas similares a los que nos encontramos en pacientes con EM (**Tabla 1**). Es fundamental, por tanto, conocer qué características nos pueden ayudar a diferenciar dichas entidades de la EM para evitar un diagnóstico erróneo que no solo produce un importante impacto personal y socioeconómico, sino que también conlleva un aumento de la morbilidad derivada del uso de fármacos mal indicados.

El proceso de diagnóstico diferencial en la EM empieza por determinar si los síntomas que presenta el paciente son consistentes con una enfermedad inflamatoria del SNC y excluir aquellas que no lo son^(3,4). Una vez establecido el origen inflamatorio del cuadro, debemos determinar si las manifestaciones clínicas son típicas o atípicas para EM. Solo en el caso de que las manifestaciones sean típicas y no exista una mejor explicación para el cuadro, podremos aplicar los criterios diagnósticos de McDonald de 2017, debiendo demostrar diseminación en el espacio (DIS) y en el tiempo (DIT) (o, en su lugar, la presencia de bandas oligoclonales –BOC– restringidas al líquido cefalorraquídeo –LCR–) para establecer el diagnóstico de EM⁽²⁾. Si, por el contrario, existe alguna manifestación atípica, tendremos que considerar un diagnóstico alternativo.



Enfermedades inflamatorias del SNC	Enfermedades infecciosas
Formas atípicas de EM: • Esclerosis concéntrica de Baló • Enfermedad de Marburg • Enfermedad de Schilder • Formas pseudotumorales • Esclerosis solitaria Encefalomiелitis aguda diseminada Trastornos del espectro de la neuromielitis óptica Enfermedades asociadas a anticuerpos anti-MOG	Leucoencefalopatía multifocal progresiva Infección por VIH Sífilis Enfermedad de Lyme Enfermedad de Whipple Infección por HTLV-1
Enfermedades autoinmunes sistémicas	Trastornos metabólicos
Sarcoidosis Enfermedad de Behçet Lupus eritematoso sistémico Síndrome de Sjögren Vasculitis	Síndromes de desmielinización osmótica Déficit de vitamina B₁₂ Déficit de vitamina E Encefalopatía de Wernicke Déficit de cobre
Enfermedades vasculares	Enfermedades genéticas
Vasculopatías hipoxicoisquémicas cerebrales • Enfermedad de pequeño vaso cerebral • Embolismos cerebrales • Síndrome antifosfolípido • Angiopatía amiloide • Síndrome de Sneddon • Síndrome de Susac Malformaciones arteriovenosas medulares Fístula dural espinal	Leucodistrofias Enfermedades mitocondriales CADASIL Ataxias y paraparesias hereditarias
	Neoplasias
	Gliomas Linfoma del SNC Metástasis Tumores medulares

CADASIL: cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy; CLIPPERS: chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids; HTLV-1: virus linfotrópico humano de células T de tipo 1; MELAS: mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes; MOG: glicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos; SNC: sistema nervioso central; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la esclerosis múltiple (EM).

2. La evaluación clínica en el paciente con sospecha de esclerosis múltiple

Al evaluar a un paciente con sospecha de EM, es importante determinar el inicio y la evolución de sus síntomas e interrogar acerca de síntomas neurológicos previos que podrían indicar un brote anterior no reconocido y así ayudar a establecer el diagnóstico y el curso de la enfermedad (recidivante o progresiva). El examen neurológico es importante para localizar la lesión en el SNC y puede proporcionar evidencia de otras lesiones (por ejemplo, reflejos patológicamente exaltados o respuesta plantar extensora en un paciente con neuritis óptica –NO–)⁽⁴⁾.

En el diagnóstico diferencial de la EM, es fundamental la anamnesis con interrogatorio especialmente dirigido a:

- Antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes, neurológicas o hereditarias.
- Antecedentes epidemiológicos: picaduras de insectos, contacto con animales de granja, viajes a regiones tropicales.
- Antecedente de vacunaciones o infecciones recientes.
- Presencia de fiebre o clínica sistémica.
- Historia de úlceras orales o genitales, sequedad de mucosas, inflamación articular, lesiones cutáneas, uveítis, Raynaud, *livedo reticularis*, abortos de repetición.

En la **Tabla 2** se detallan síntomas y signos que podemos encontrar en la anamnesis y el examen físico general y que, por ser muy infrecuentes en EM, se consideran “banderas rojas” que deben hacer sospechar un diagnóstico alternativo.

A continuación, vamos a describir el papel de la evaluación clínica en el diagnóstico diferencial de las dos formas de inicio típicas de la EM: la forma de inicio en brotes y la forma de inicio con progresión. La evaluación clínica nos será útil, además, para guiar nuestro estudio complementario en cada uno de estos dos escenarios clínicos.



Signo de alarma	Diagnósticos alternativos
Afectación pulmonar	Sarcoidosis, granulomatosis linfomatoide
Neuropatías craneales múltiples/Polirradiculopatía	Sarcoidosis, tuberculosis, enfermedad de Lyme
Neuropatía periférica	Déficit de vitamina B ₁₂ , adrenoleucodistrofia, leucodistrofia metacromática, enfermedad de Lyme
Xantomas tendinosos	Xantomatosis cerebrotendinosa
Cardiopatía	Infartos cerebrales múltiples, abscesos cerebrales con endocarditis o <i>shunt</i> derecha-izquierda
Miopatía	MELAS, síndrome de Sjögren
Nefropatía	Vasculitis, enfermedad de Fabry, LES
Signos extrapiramidales	Enfermedad de Whipple, atrofia multisistémica, enfermedad de Wilson
<i>Livedo reticularis</i>	Síndrome antifosfolípido, LES, síndrome de Sneddon
Retinopatía	Encefalopatía mitocondrial, síndrome de Susac, vasculitis, lipofuscinosis neuronal cerioide
Diabetes insípida	Sarcoidosis, histiocitosis, NMOSD
Aumento de lactato sérico	Enfermedad mitocondrial
Alteraciones hematológicas	LES, PTT, déficit de vitamina B ₁₂ , déficit de cobre
Úlceras en mucosas	Enfermedad de Behçet
Miorritmia oculomastocatoria	Enfermedad de Whipple
Trastorno hipotalámico	Sarcoidosis, NMOSD, histiocitosis
Abortos de repetición	Síndrome antifosfolípido, PTT, estados de hipercoagulabilidad
Rash	LES, linfoma de células T, enfermedad de Lyme, Fabry
Artritis, poliartralgias, mialgias	LES, enfermedad de Lyme
Cefalea, meningismo	Trombosis de senos venosos, meningitis crónica, linfoma, glioma vasculitis, LES
Síndrome seco	Síndrome de Sjögren
Síntomas gastrointestinales	Whipple, enfermedad celiaca, malabsorción de vitamina B ₁₂ o cobre
Pérdida de audición	Síndrome de Susac, glioma, infarto vertebrobasilar
Síndrome constitucional	Sarcoidosis, Whipple, vasculitis
Ataxia progresiva aislada	Atrofia multisistémica, ataxia espinoocerebelosa, síndrome cerebeloso paraneoplásico
Manifestaciones psiquiátricas	Síndrome de Susac, LES, enfermedad de Wilson, gangliosidosis GM2
Uveítis	Sarcoidosis, linfoma, enfermedad de Behçet
Afectación motora exclusiva	Esclerosis lateral primaria, paraparesia espástica familiar

Modificada de: Miller DH. Mult Scler. 2008³⁰

LES: *lupus eritematoso sistémico*; MELAS: *mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*; NMOSD: trastornos del espectro de la neuromielitis óptica; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica

Tabla 2. Síntomas y signos de alarma clínicos y posibles diagnósticos alternativos.

3. Papel de la evaluación clínica en el diagnóstico diferencial del síndrome agudo sugestivo de esclerosis múltiple

En el 85-90% de los pacientes diagnosticados de EM, la presentación clínica inicial de la enfermedad es un episodio agudo de disfunción del SNC que suele implicar al nervio óptico, al troncoencéfalo/cerebelo o a la médula espinal, si bien un pequeño grupo de pacientes presenta síntomas hemisféricos cerebrales⁽³⁾. Los síntomas y signos pueden ser monofocales (consistentes con una sola lesión) o multifocales (consistentes con más de una lesión).

Las manifestaciones clínicas de este primer episodio de disfunción neurológica son una herramienta fundamental en el diagnóstico diferencial de la EM (**Tabla 3**). Algunas de las características que nos sugieren un origen inflamatorio/desmielinizante son el inicio a una edad inferior a 40 años, el desarrollo de los síntomas en el transcurso de horas/días con déficit máximo dentro de las 4 semanas posteriores al inicio y la remisión gradual durante las siguientes semanas o meses⁽⁴⁾.

3.1. Neuritis óptica

En el 20% de los casos, la primera manifestación clínica de la EM es una NO unilateral que cursa con pérdida visual monocular dolorosa referida por el paciente como visión borrosa asociada a dolor periorbitario que empeora con los movimientos oculares. A la exploración física, se objetiva una disminución variable de la agudeza visual, discromatopsia, defecto pupilar aferente relativo (si la NO no es bilateral) y alteración del campo visual central. En la mayoría de los pacientes, la papila óptica es normal porque la neuritis es retrobulbar, pero en un tercio de los casos puede haber papilitis.

Características típicas	Características atípicas	Posibles causas alternativas
Nervio óptico Afectación unilateral Dolor con movimiento ocular Defecto visual parcial, en región central FO normal o con leve papilitis	Afectación bilateral Ausencia de dolor o dolor muy severo Pérdida completa de la visión Edema de papila o hemorragias/exudados en FO	• Inflamatoria del SNC (NMOSD, NO por anticuerpos anti-MOG, RION, CRION) • Inflamatoria sistémica (sarcoidosis, LES, Sjögren) • Isquémica (NOIA-A y -NA) • Infiltrativa/Compresiva • Infecciosa (vímica, sífilis, Lyme) • Tóxico-metabólica • Hereditaria (Leber)
Troncoencéfalo/Cerebelo Oftalmoplejía internuclear bilateral Ataxia, vértigo y nistagmo multidireccional Parálisis VI pc Hipoesia facial	Oftalmoplejía completa, parálisis mirada vertical Parálisis facial completa Parálisis III pc Neuropatía sensitiva progresiva Afectación del estado mental Inicio brusco Fluctuación de los síntomas, fatigabilidad	• Inflamatoria sistémica (Behçet) • Vascular (isquémica/hemorrágica) • Infiltrativa • Infecciosa (vímica, <i>Listeria</i>, Lyme, Whipple) • Tóxico-metabólica (mielinolisis central pontina, Wernicke) • Neuromuscular (miastenia gravis)
Médula espinal Mielitis parcial e incompleta Síntomas sensitivos más prominentes que motores, asimétricos Signo de Lhermitte Urgencia miccional, incontinencia urinaria leve	Mielitis transversa completa Nivel sensitivo simétrico Afectación motora prominente y simétrica Retención urinaria, incontinencia fecal Arreflexia, radiculopatía	• Inflamatoria del SNC (NMOSD, mielitis por anticuerpos anti-MOG, mielitis recurrentes) • Inflamatoria sistémica (LES, Sjögren, sarcoidosis) • Vascular (isquémica, MAV) • Compresiva • Infecciosa (vímica, sífilis, Lyme) • Tóxico-metabólica (déficit B₁₂, déficit cobre) • Neuromuscular (síndrome de Guillain-Barré, miastenia gravis) • Paraneoplásica
Hemisferios cerebrales Deterioro cognitivo leve Hemiparesia	Crisis epilépticas Disfunción cortical (visual, del lenguaje) Alteración del estado mental, encefalopatía	• Inflamatoria del SNC (formas atípicas de EM, NMOSD, enfermedades por anticuerpos anti-MOG, EAD) • Inflamatoria sistémica (vasculitis) • Vascular • Compresiva • Infecciosa • Tóxico-metabólica • Paraneoplásica

Modificada de: Miller DH. Mult Scler. 2008³¹

CRION: neuropatía óptica inflamatoria recurrente crónica; EAD: encefalomiélitis aguda diseminada; EM: esclerosis múltiple; FO: fondo de ojo; LES: lupus eritematoso sistémico; MAV: malformación arteriovenosa; MOG: glicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos; NMOSD: trastorno del espectro de la neuromielitis óptica; NO: neuritis óptica; NOIA: neuropatía óptica isquémica anterior, arterítica (-A) y no arterítica (-NA); RION: neuropatía óptica inflamatoria recurrente; SNC: sistema nervioso central

Tabla 3. Características típicas y atípicas del síndrome clínico aislado (CIS) según la región afectada y posibles causas alternativas.

El diagnóstico de la NO es un diagnóstico clínico. Los datos demográficos, los antecedentes personales del paciente y la exploración neurooftalmológica son útiles en el diagnóstico diferencial de las posibles causas de pérdida visual monocular aguda (Tabla 4). Una vez establecido el diagnóstico de NO, se debe determinar si las manifestaciones clínicas son las típicas descritas previamente o si, por el contrario, existen manifestaciones atípicas que nos deban hacer sospechar una causa alternativa (Tabla 5)⁽⁵⁾:

- Edad: menor de 12 años o mayor de 50 años.
- Lateralidad: afectación bilateral, simultánea o de forma rápidamente secuencial.
- Dolor:

Neuropatías ópticas inflamatorias/autoinmunes	Neuropatías ópticas toxicocarenciales
Asociadas a enfermedades autoinmunes del SNC: • Esclerosis múltiple • Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD) • Enfermedades asociadas a anticuerpos anti-MOG • Neuropatía óptica inflamatoria recidivante crónica (CRION) • Neuropatía óptica inflamatoria recurrente (RION) • Encefalomiелitis aguda diseminada Asociadas a enfermedades autoinmunes sistémicas: • Lupus eritematoso sistémico • Síndrome de Sjögren • Enfermedad de Behçet • Sarcoidosis • Vasculitis (poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener) Neuropatías ópticas paraneoplásicas Neuropatías ópticas parainfecciosas	Déficit de vitamina B₁₂ * Intoxicación por metanol Ambliopatía tabaco-alcohol* Fármacos (por ejemplo, etambutol) Radiación
Neuropatías ópticas isquémicas	Enfermedades genéticas*
Neuropatía óptica isquémica no arterítica Neuropatía óptica isquémica arterítica	Neuropatía óptica hereditaria de Leber Atrofia óptica autosómica dominante de tipo Kjer
Neuropatías ópticas de causa infecciosa	Neuropatías ópticas de causa compresiva*
Infección por virus: VIH, VEB, CMV Sífilis Enfermedad de Lyme Tuberculosis Toxoplasmosis Bartonella	Neoplasias: • Glioma óptico • Linfoma • Meningioma orbitario • Metástasis Otras causas compresivas: • Oftalmopatía tiroidea • Aneurismas carotidooftálmicos • Pseudotumor orbitario • Hipertensión intracraneal idiopática
	Neuropatía óptica de origen traumático
	* Pueden cursar con una neuropatía óptica progresiva CMV: citomegalovirus; MOG: glicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos; SNC: sistema nervioso central; VEB: virus de Epstein-Barr; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

Tabla 4. Causas de neuropatía óptica.

- Presencia de dolor periocular muy intenso.
- Ausencia completa de dolor.
- Persistencia de dolor más allá de las 2 primeras semanas.
- Agudeza visual:
 - Pérdida visual grave con agudeza visual peor de 20/200.
 - Ausencia de mejoría dentro de las 3 semanas posteriores al inicio.
 - Progresión de la pérdida visual más allá de las primeras 2 semanas.

- Fondo de ojo: presencia de inflamación grave de la papila, estrella macular (neurorretinitis), hemorragias papilares o exudados retinianos marcados.
- Campimetría: defectos difusos, cecocentrales, altitudinales, hemianopsia.

Los pacientes con una NO atípica inmunomediada pueden ser clasificados, de una forma práctica, en dos grupos, según si presentan o no una enfermedad autoinmune sistémica subyacente⁽⁵⁾. En pacientes con NO atípica sin enfermedad sistémica se deben considerar los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD), las enfermedades asociadas a anticuerpos anti-MOG (MOGAD) y la neuropatía óptica inflamatoria recidivante crónica (CRION) dependiente de corticoides. Por otra parte, las enfermedades autoinmunes sistémicas que se pueden manifestar con una NO atípica incluyen la sarcoidosis, las enfermedades del tejido conectivo y las vasculitis.

	EM	Otras inflamatorias	Infecciosa	NOIA-NA	NOIA-A	Leber
Edad	Adulto joven (20-40 años)	Adultos (≥ 40 años)	Niños	50-60 años	> 70 años	Adolescente-adulto joven (15-35 años)
Ratio mujer:hombre	2:1	NMOSD 9:1	Igual	Predominio masculino	3,5:1	80-90% son hombres
Comorbilidades/ Síntomas asociados		LES, Sjögren, sarcoidosis, vasculitis sistémicas, enfermedad de Behçet		Factores de riesgo vascular	Mialgias y debilidad de cinturas, cefalea en región temporal, claudicación mandibular	
Lateralidad	Unilateral	Frecuentemente bilateral	Bilateral	Unilateral Puede recurrir en el lado contralateral años después	Unilateral al inicio, pero 75% bilateraliza sin tratamiento	Bilateral, simultánea o secuencial
Dolor	Sí	Sí	Variable	No	No	No
Disminución de AV Curso temporal	Aguda (horas-días)	Aguda (horas-días)	Aguda (horas-días)	Aguda	Aguda	Subaguda (semanas-meses)
Gravedad	Moderada	Moderada/Grave		Grave	Grave	Grave
Fondo de ojo	2/3 normal 1/3 papilitis		Papilitis, edema macular, exudados	Papilitis	Palidez papilar; puede ser normal (neuropatía óptica isquémica posterior)	Hiperemia papilar sin edema Telangiectasia peripapilar
Campimetría	Escotoma central	Variable: escotoma central o paracentral, defectos altitudinales, hemianopsia	Variable	Defecto altitudinal (generalmente inferior)	Defecto altitudinal o generalizado	Defecto central o cecocentral

AV: agudeza visual; NMOSD: trastorno del espectro de la neuromielitis óptica; LES: lupus eritematoso sistémico

Tabla 5. Características clínicas de las neuropatías ópticas más comunes.

3.2. Mielitis

La mielitis es la primera manifestación clínica de la EM en aproximadamente el 40% de los pacientes. El síndrome medular típico de la EM es una mielitis aguda parcial e incompleta debida a una lesión cervical o dorsal de pequeño tamaño (< 2 segmentos vertebrales) y de localización periférica (cordones posteriores y región lateral) que se manifiesta con síntomas y signos asimétricos predominantemente sensitivos, siendo la afectación motora y esfinteriana generalmente leve. El signo de Lhermitte (parestias/calambres que aparecen con la flexión del cuello y se extienden por la columna hasta las extremidades) es típico de una lesión cordonal posterior cervical. Otros síndromes característicos incluyen la pérdida aislada de la sensibilidad de una extremidad superior, el síndrome de Brown-Séquard o, más comúnmente, versiones incompletas del mismo⁽⁶⁾.

El diagnóstico diferencial de las mielopatías inmunomediadas es amplio e incluye mielopatías no inflamatorias de causa compresiva, vascular, neoplásica, metabólica, nutricional, infecciosa, tóxica y hereditaria (Tabla 6)⁽⁷⁾. Los factores demográficos (edad, sexo, etnia), los factores de riesgo y las comorbilidades pueden ayudar a reducir el diagnóstico diferencial, pero también es fundamental la historia clínica, con especial atención al perfil temporal del inicio de los síntomas. En el infarto medular, es típica la rápida aparición de déficits graves que alcanzan el nadir en unas pocas horas, mientras la mayoría de los pacientes con una mielitis inmunomediada alcanzan el nadir en 1-21 días. Los síntomas que progresan más allá de los 21 días son más sugerentes de una etiología alternativa, como mielopatía espondilótica, fístula arteriovenosa dural, mielopatía metabólica, mielopatía paraneoplásica o neoplasias.

Dentro de las mielopatías inmunomediadas, existen algunas manifestaciones clínicas que nos pueden ayudar en el diagnóstico diferencial:

- La mielitis en pacientes con NMOSD y MOGAD suele ser longitudinalmente extensa ($\geq$ 3 cuerpos vertebrales) y afecta a la práctica totalidad de la sección medular, por lo que clínicamente se manifiesta como un síndrome medular más grave que el de la mielitis por EM, con tetra/paraparesia, nivel sensitivo simétrico y alteración esfinteriana.
- La predominancia de la disfunción autonómica, manifestada como una combinación de vejiga neurogénica (generalmente retención urinaria), intestino neurogénico y disfunción sexual, es particularmente característica de la MOGAD por su predilección por la afectación del cono medular.

- La presencia de espasmos tónicos (episodios recurrentes de corta duración de contracciones involuntarias dolorosas de los flexores que duran de 30 segundos a algunos minutos) son particularmente frecuentes en NMOSD.
- La presencia de síntomas sistémicos como artritis, úlceras orales o genitales, lesiones cutáneas y/o afectación pulmonar deben hacer sospechar una enfermedad autoinmune sistémica⁽⁸⁾ o una sarcoidosis, si bien en la mielitis puede ser la primera manifestación clínica de la enfermedad.

Mielopatías inflamatorias/autoinmunes	Mielopatías toxicocarenciales
Esclerosis múltiple Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD) Enfermedades asociadas a anticuerpos anti-MOG Encefalomiелitis aguda diseminada Enfermedades autoinmunes sistémicas (lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, enfermedad de Behçet) Sarcoidosis Mielopatías de causa paraneoplásica*	Déficit de vitamina B ₁₂ * Déficit de cobre* Tóxicos (metrotexato intratecal, vitamina B ₆) Radiación
Mielopatías de causa infecciosa	Enfermedades genéticas*
Bacterianas: enfermedad de Lyme, sífilis*, tuberculosis Víricas: virus varicela zóster, herpesvirus, VIH*, HTLV-1*	Adrenoleucodistrofia Paraparesias espásticas hereditarias
Mielopatías vasculares*	Mielopatías de causa estructural*
Fístula arteriovenosa dural Malformaciones arteriovenosas espinales	Neoplasias: • Gliomas primarios de la médula espinal (astrocitoma, ependimoma) • Linfoma primario intramedular • Metástasis intramedulares o extramedulares (compresión) Otras causas estructurales: • Espondiloartropatía • Siringomielia

Adaptada de: López Chiriboga S. Continuum (Minneapolis), 2021

* Pueden cursar con una mielopatía progresiva

HTLV-1: retrovirus linfotrópico T humano de tipo I; MOG: glicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos; VEB: virus de Epstein-Barr; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

Tabla 6. Causas de mielopatía.

3.3. Síndromes del troncoencéfalo y el cerebelo

En el 10-20% de los pacientes, la primera manifestación clínica de la EM es un síndrome por afectación del tronco del encéfalo o del cerebelo. Los síntomas y signos en este caso son variados⁽⁹⁾:

- Trastornos oculomotores como la oftalmoplejia internuclear, el síndrome del uno y medio, o la lesión aislada de un par craneal (la más frecuente, la del IV par).
- Alteraciones de la sensibilidad facial o neuralgia por afectación trigeminal.
- Disfunción vestibular que cursa con vértigo u oscilopsia.
- Afectación de la coordinación de las extremidades.
- Inestabilidad postural y de la marcha.
- Disartria.

Esta gran variabilidad clínica obliga a ser especialmente cuidadoso en el diagnóstico diferencial. De nuevo, la cronología del cuadro clínico será fundamental: el inicio hiperagudo de síntomas y signos que se puedan englobar dentro de un síndrome vascular del troncoencéfalo (como, por ejemplo, los síndromes alternos o el síndrome de Wallenberg) debe hacer sospechar un ictus. Un síndrome del troncoencéfalo o el cerebelo que se instaura de forma insidiosa y va progresando a lo largo de días o semanas debe hacer sospechar una causa tumoral. La fluctuación de síntomas como la diplopía, la disartria o la disfonía según el grado de fatiga muscular debe hacer sospechar una miastenia *gravis*.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, es infrecuente en pacientes con EM la oftalmoplejia externa completa, la neuropatía sensorial progresiva del trigémino o la parálisis facial aislada⁽⁹⁾. La presencia de vómitos e hipo incoercible sugiere la afectación del área postrema y el núcleo del tracto solitario, y es muy sugestiva de NMOSD. La afectación bilateral de pares craneales, simultánea o secuencial, especialmente del VII par, debe hacer sospechar una neurosarcoidosis.

La alteración del nivel de conciencia asociada a síntomas de disfunción del tronco del encéfalo o el cerebelo debe sugerir un cuadro de romboencefalitis que puede tener una causa infecciosa (como la infección por *Listeria monocytogenes*, que suele acompañarse de fiebre y cefalea), inflamatoria (como la forma parenquimatosa del neuro-Behçet), autoinmune (como



la encefalitis de Bickerstaff, que deberemos sospechar en un paciente con antecedente de infección en las 4 semanas previas al inicio de los síntomas neurológicos) o paraneoplásica. De todas ellas, la que plantea más problemas de diagnóstico diferencial con la EM es la forma parenquimatosa del neuro-Behçet, que a menudo se presenta como un cuadro subagudo de disfunción troncoencefálica y/o cerebelosa, que puede ser fluctuante, con periodos de recaída o remisión. La cefalea, las alteraciones conductuales y la disartria pseudobulbar son más sugestivas de neuro-Behçet que de EM, especialmente si se presentan en un paciente con úlceras orales o genitales recurrentes, uveítis u otros síntomas de afectación sistémica.

3.4. Síndromes hemisféricos

La EM puede afectar a cualquier región del SNC, por lo que la primera manifestación clínica también puede ser un síndrome por afectación de los hemisferios cerebrales. Lo más frecuente es la disfunción de vías de conducción motoras (descendentes) y/o sensitivas (ascendentes) por una lesión en la sustancia blanca cerebral. La presencia de lesiones a nivel cortical o yuxtacortical también hace posible el inicio de la enfermedad con una crisis epiléptica o un cuadro de afasia, especialmente cuando la lesión es de mayor tamaño (pseudotumoral).

Existen formas atípicas de EM, como la esclerosis concéntrica de Baló, la enfermedad de Marburg, la enfermedad de Schilder o la esclerosis solitaria, que frecuentemente debutan con un síndrome hemisférico^(10,11). En estos casos, las manifestaciones clínicas pueden incluir déficits neurológicos focales graves, crisis epilépticas e incluso síntomas de hipertensión intracraneal (cefalea, vómitos y/o alteración del nivel de conciencia). El límite entre todas estas enfermedades inflamatorias del SNC es difuso y, en ocasiones, los hallazgos clínicos no aportan datos suficientes para diferenciarlas, siendo de gran utilidad los hallazgos de pruebas complementarias como la resonancia magnética (RM) o el estudio del LCR. Además, este tipo de afectación inflamatoria del SNC puede aparecer en pacientes con NMOSD o MOGAD, por lo que será necesaria la determinación de los anticuerpos IgG frente a acuaporina-4 (AQP4-IgG) y de los anticuerpos IgG frente a la glicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos (MOG-IgG). Aun con todo, en algunos casos, será necesario llegar a practicar una biopsia cerebral para realizar un estudio histológico de la lesión y descartar diagnósticos alternativos como tumores cerebrales o abscesos.

3.5. Síndromes multifocales

Aunque el síndrome de debut de la EM suele ser monofocal, correspondiéndose a uno de los síndromes previamente descritos, algunos pacientes presentan clínica multifocal como consecuencia de la presencia simultánea de dos o más lesiones sintomáticas en el SNC. En estos casos, se produce una combinación variable de síntomas de disfunción visual, medular, troncoencefálica, cerebelosa o cerebral.

En el diagnóstico diferencial en estos casos, deberemos tener en cuenta todas las enfermedades descritas en la **Tabla 1**, con especial atención a:

- La encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM). Afecta predominantemente a niños. Suele desarrollarse tras un proceso infeccioso o una vacunación. Clínicamente, se manifiesta como una encefalopatía con deterioro del nivel de conciencia, déficits neurológicos focales (hemiparesia, ataxia, síndromes del troncoencéfalo, miелitis) y, ocasionalmente, crisis epilépticas⁽¹²⁾.
- Los NMOSD. Se caracterizan por la afectación predominante del nervio óptico y la médula espinal, frecuentemente de forma simultánea o secuencial. La NO suele ser grave, con frecuencia bilateral y produce una importante afectación de la agudeza visual; en la exploración oftalmológica la atrofia óptica es más pronunciada que en la EM y a menudo existen alteraciones campimétricas graves. La miелitis suele ser longitudinalmente extensa (≥ 3 cuerpos vertebrales) y afecta a la práctica totalidad de la sección medular, por lo que clínicamente se manifiesta como un síndrome medular más grave que el de la miелitis por EM, con tetra/paraparesia, nivel sensitivo simétrico y alteración esfinteriana. El descubrimiento de los AQP4-IgG ha permitido ampliar el espectro clínico a otros síndromes que implican al tronco del encéfalo, el área postrema, el diencéfalo o los hemisferios cerebrales⁽¹³⁾, cuyas características clínicas hemos ido describiendo previamente.
- Las MOGAD son un grupo de enfermedades desmielinizantes inflamatorias del SNC caracterizadas por una disfunción neurológica de curso monofásico o recidivante que ocurre en presencia de anticuerpos MOG-IgG. La forma de presentación clínica más frecuente es la NO (a menudo bilateral, con edema de papila) seguida de la miелitis (con frecuencia longitudinalmente extensa o afectando al cono medular), la ADEM y la encefalitis del troncoencéfalo⁽¹⁴⁾.

En la **Tabla 7** se describen las principales características de estas entidades que son de utilidad en el diagnóstico diferencial con la EM.

	EM	EAD	NMOSD
Características epidemiológicas			
Edad	Adulto joven ($\approx$ 29 años)	Niños	Adulto ($\approx$ 40 años)
Antecedente de infección o vacunación	Ausente	Frecuente	Ausente
Clínica			
Forma de presentación	Monofocal en la mayoría	Multifocal	Frecuentemente monofocal
Evolución	Recurrente (85-90%) Progresiva (10-15%)	Frecuentemente monofásica	Monofásica (10-20%) Recurrente (80-90%)
Gravedad brotes	Leve-moderada	Moderada-grave	Moderada-grave
Encefalopatía	Ausente	Presente	Infrecuente
Neuritis óptica	Unilateral	A veces bilateral	Bilateral
Mielitis	Parcial, cervical	Frecuentemente MLE, torácica	MLE, cervical y torácica
Hallazgos en la RM			
Craneal	Lesiones multifocales de pequeño tamaño, ovoideas Bordes bien definidos Localización PV, YC, CC, FP	Lesiones multifocales de gran tamaño Bordes mal definidos Localización sustancia blanca, gris profunda y NO	Normal o lesiones inespecíficas Lesión $\geq$ 1/2 NO y quiasma Afectación regiones con alta expresión de AQ4
Medular	Tamaño pequeño-mediano ($\leq$ 2 SV) Periféricas	Tamaño variable	Gran tamaño ($\geq$ 3 SV) Centrales
Estudio del LCR			
Celularidad	< 50 células/ μ L	> 50 células/ μ L	> 50 células/ μ L
BOC	Presentes en $> 85\%$	Típicamente ausentes, excepto en el 15%	Típicamente ausentes, excepto en el 10-30%

AQ4: aquaporina 4; BOC: bandas oligoclonales; CC: cuerpo calloso; CV: campimetría visual; FP: fosa posterior; LCR: líquido cefalorraquídeo; MLE: mielitis longitudinalmente extensa; NO: neuritis óptica; PV: periventricular; RM: resonancia magnética; SV: segmentos vertebrales; YC: yuxtacortical

Tabla 7. Diferencias entre la esclerosis múltiple (EM), la encefalomielitis aguda diseminada (EAD) y los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD).

4. Papel de la evaluación clínica en el diagnóstico diferencial del síndrome progresivo sugestivo de esclerosis múltiple

En un 10-15% de los pacientes, la EM comienza a manifestarse como un síndrome progresivo de afectación neurológica que principalmente implica a la médula espinal o al cerebelo, siendo menos frecuente el inicio como una pérdida progresiva de agudeza visual o un deterioro cognitivo aislado⁽⁴⁾. En estos casos, en el proceso de diagnóstico diferencial, se debe prestar especial atención a aquellos procesos que con mayor frecuencia pueden simular un cuadro progresivo de disfunción neurológica y que se resumen en la [Tabla 8](#).

4.1. Mielopatía progresiva

Es la forma más frecuente de presentación clínica de la EM primariamente progresiva. Se manifiesta como una paraparesia asimétrica (menos frecuentemente, hemiparesia) que evoluciona de forma lentamente progresiva a lo largo de meses o años, a la cual se pueden asociar alteraciones sensitivas y/o trastornos esfinterianos. Plantea un diagnóstico diferencial más amplio y complejo que las mielitis agudas, al existir un mayor número de entidades, incluidas algunas enfermedades genéticas, que pueden dar lugar a una mielopatía progresiva:

- Mielopatías inflamatorias: aunque la forma de presentación clínica más frecuente de las mielitis inmunomediadas es aguda, existen casos de NMOSD con instauración progresiva de los síntomas a lo largo de semanas que pueden plantear un diagnóstico diferencial con la EM. De igual manera, algunas de las enfermedades sistémicas que pueden afectar al SNC en forma de mielitis como el síndrome de Sjögren o el LES, y especialmente la sarcoidosis, pueden presentarse con clínica más insidiosa.
- Mielopatías vasculares: la fístula dural es la malformación arteriovenosa espinal más frecuente. El drenaje anómalo a través de venas perimedulares produce hipertensión venosa retrógrada con edema progresivo y posterior isquemia medular que conduce a una mielopatía progresiva. En el 90% de los casos afecta a la región toracolumbar. Clínicamente, se presenta con síntomas vagos de lento desarrollo como claudicación de la marcha con el ejercicio o tras bipedestación prolongada asociada a parestesias, que progresivamente pueden llegar a producir paraplejia y disfunción esfinteriana.

Al contrario que la EM, es inusual encontrarlas en pacientes menores de 50 años. La arteriografía medular confirma el diagnóstico⁽¹⁵⁾.

- Mielopatías infecciosas: de las mielopatías infecciosas, la que más frecuentemente puede simular una forma medular progresiva de EM es la infección por el retrovirus linfotrópico T humano de tipo I (HTLV-1) o paraparesia espástica tropical. Es endémica en el sur de Japón, Oriente Medio, el Caribe, América del Sur y África occidental, central y meridional. Afecta más frecuentemente a mujeres. Se caracteriza por el inicio insidioso de debilidad y espasticidad lentamente progresivas junto con dolor lumbar, parestesias y pérdida de la sensibilidad vibratoria que afectan a una o ambas extremidades inferiores⁽¹⁶⁾. A diferencia de la EM, la función cognitiva no se ve alterada y no suele haber afectación de las extremidades superiores. La presencia de HTLV-1 en el suero y el LCR confirma el diagnóstico.

Síndrome de inicio	Posibles diagnósticos alternativos	Síndrome de inicio	Posibles diagnósticos alternativos
Mielopatía progresiva	De causa inflamatoria/autoinmune: • NMOSD • Sarcoidosis De causa vascular: • Malformación arteriovenosa • Fístula dural De causa infecciosa: • Mielopatía por HTLV-1 (esp. pacientes de países tropicales) • Mielopatía por VIH • Neurosífilis De causa compresiva: • Estenosis de canal • Tumores raquímedulares De origen carencial: • Déficit de vitamina B₁₂ • Déficit de cobre De causa genética: • Adrenoleucodistrofia • Enfermedad de Krabbe • Paraparesia espástica hereditaria Esclerosis lateral primaria (esp. si ausencia síntomas sensitivos)	Neuropatía óptica progresiva	De causa inflamatoria/autoinmune: • Enfermedad de Behçet • Sarcoidosis De causa compresiva: • Compresión del NO • Hipertensión intracraneal De causa toxicocarencial: • Déficit de vitamina B₁₂ • Ambliopatía tabaco-alcohólica De causa genética: • Neuropatía óptica hereditaria de Leber Causas oculares
Síndromes progresivos de troncoencéfalo/cerebelo	De causa inflamatoria/autoinmune: • Enfermedad de Behçet • Enfermedad celiaca • Degeneración cerebelosa paraneoplásica De causa compresiva: • Tumores de tronco o cerebelo De origen carencial: • Déficit de vitamina B₁ • Déficit de vitamina E De causa genética: • Ataxias hereditarias • Enfermedad de Alexander Atrofia multisistémica	Deterioro cognitivo progresivo	De causa inflamatoria: • EAD • Vasculitis De causa vascular: • Enfermedad de Binswanger De causa infecciosa: • Encefalopatía por VIH • Meningitis tuberculosa De causa neoplásica: • Tumores primarios • Metástasis De origen carencial: • Déficit de vitamina B₁₂ De causa genética: • Leucodistrofias • CADASIL Enfermedad de Alzheimer y otras demencias

CADASIL: cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy; EAD: encefalomielitis aguda diseminada; HTLV-1: virus linfotrópico humano de células T de tipo 1; NMOSD: trastornos del espectro de la neuromielitis óptica; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

Tabla 8. Diagnóstico diferencial de la esclerosis múltiple (EM) progresiva según la sintomatología inicial y posibles diagnósticos alternativos.

- Mielopatías compresivas: en general, no suelen suponer un problema de diagnóstico diferencial con la EM porque la neuroimagen es característica, pero en ocasiones los tumores medulares primarios (ependimomas, astrocitomas) pueden requerir estudio histológico o seguimiento clínico-radiológico para establecer el diagnóstico definitivo.
- Mielopatías carenciales:
 - Mielopatía por déficit de vitamina B₁₂ o degeneración combinada subaguda: se debe a un aporte insuficiente de vitamina B₁₂ (dietas vegetarianas estrictas) o a la disminución en su absorción (déficit de factor intrínseco, gastrectomía, enfermedad del íleon terminal). La manifestación clínica más precoz suelen ser las parestesias en manos y pies, a lo cual se va asociando primero pérdida de la sensibilidad profunda con ataxia de la marcha y después pérdida progresiva de fuerza muscular con aparición de espasticidad y piramidismo⁽¹⁷⁾, aunque los reflejos pueden estar abolidos si se asocia neuropatía periférica.
 - Mielopatía por déficit de cobre: puede ocurrir en casos de cirugía gástrica previa, ingestión excesiva de zinc y malabsorción. Las características clínicas son similares a la degeneración combinada subaguda, presentándose como una marcha paratoespástica y ataxia sensorial prominente. Es posible que coexistan un déficit de cobre y de vitamina B₁₂⁽¹⁸⁾.
- Mielopatías de causa genética:
 - Paraparesias espásticas hereditarias: son un grupo de enfermedades familiares que se caracterizan por la degeneración progresiva de los tractos corticoespinales y se manifiestan con debilidad y espasticidad de las extremidades inferiores. Se diferencian clínicamente en formas “puras” si el único hallazgo clínico es la paraparesia espástica con afectación de la vejiga y en formas “complicadas” (o complejas) si existen anomalías neurológicas o sistémicas adicionales. La clasificación genética se basa en el tipo de herencia, el *locus* cromosómico y la mutación causal. El antecedente familiar hace sospechar esta entidad; el estudio genético da el diagnóstico definitivo⁽¹⁹⁾.
 - Adrenoleucodistrofia: es un trastorno peroxisómico de la betaoxidación que da como resultado el acúmulo de ácidos grasos de cadena muy larga. Es de origen genético ligado al cromosoma X, causado por mutaciones en el gen ABCD1. Consta de un espectro de fenotipos entre los que se incluye la adrenomieloneuropatía

(AMN), cuya manifestación primaria es la disfunción de la médula espinal con debilidad y espasticidad progresivas, vejiga neurógena y disfunción sexual. Las parestesias y el dolor por polineuropatía también son comunes en los hombres con AMN. La disfunción gonadal puede preceder a las anomalías motoras. La mayoría de los pacientes tiene insuficiencia suprarrenal⁽²⁰⁾.

4.2. Síndromes progresivos del troncoencéfalo y el cerebelo

Los síndromes progresivos del troncoencéfalo no suelen suponer un problema de diagnóstico diferencial con la EM porque a menudo están en relación con una causa estructural que la neuroimagen revela. Sin embargo, en el diagnóstico diferencial de un síndrome cerebeloso progresivo sugestivo de EM se deben tener en cuenta algunas entidades:

- Ataxia cerebelosa de origen carencial, como la producida por el déficit de vitamina B₁ o el déficit de vitamina E.
- Enfermedad de Whipple, producida por la bacteria *Tropheryma whipplei*, que cursa con manifestaciones principalmente articulares (poliartritis simétrica) y digestivas (dolor abdominal, diarrea y síndrome de malabsorción intestinal con pérdida de peso). Neurológicamente, puede dar demencia, alteraciones oculomotoras, mioclonías, ataxia y alteración del nivel de conciencia. La miorritmia oculomasticatoria es patognomónica.
- Ataxias cerebelosas inmunomediadas, como la ataxia del síndrome poliglandular autoinmune en pacientes con anticuerpos antiglutamato descarboxilasa, la ataxia en la enfermedad por sensibilidad al gluten o la degeneración cerebelosa paraneoplásica.
- Ataxias hereditarias: son un grupo genéticamente heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por una descoordinación motora resultante de la disfunción del cerebelo y sus conexiones. Se dividen, según su modo de herencia, en formas autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al cromosoma X y mitocondrial⁽²¹⁾. Las ataxias autosómicas dominantes más frecuentes son las ataxias espinocerebelosas, que clínicamente se caracterizan por un síndrome cerebeloso progresivo, al cual se pueden asociar signos piramidales por atrofia de los cordones posteriores y laterales de la médula; la presencia de clínica oculomotora, extrapiramidal y de neuropatía periférica sugiere el diagnóstico. Las ataxias autosómicas recesivas más comunes son la ataxia de Friedreich y la ataxia-telangiectasia; los antecedentes familiares, la edad de presentación y los síntomas asociados hacen sospechar el diagnóstico.

4.3. Neuropatía óptica progresiva

El inicio de una EM como una neuropatía óptica progresiva es muy infrecuente. En los casos en que exista una pérdida de agudeza visual progresiva y el estudio oftalmológico junto con los resultados de estudios serológicos y de neuroimagen no hagan evidente un problema ocular, infeccioso o tumoral del nervio óptico o de la órbita, deben valorarse causas tóxicas, carenciales o genéticas. De todas ellas, cabe destacar:

- La neuropatía óptica hereditaria de Leber, una neuropatía óptica subaguda bilateral causada por mutaciones en el genoma mitocondrial. Los síntomas iniciales incluyen visión borrosa y pérdida de la visión central que va progresando de forma secuencial (primero en un ojo y luego en el otro), y acaba por producir una pérdida visual grave y permanente. Afecta predominantemente a los varones y la mayoría de las veces comienza a finales de la adolescencia⁽²²⁾.
- El déficit de vitamina B₁₂ que puede producir una neuropatía óptica bilateral caracterizada por un escotoma cecocentral que aumenta progresivamente.
- La ambliopía tabaco-alcohólica y otras neuropatías tóxicas.

5. Papel de la evaluación clínica como guía en la toma de decisiones para el estudio complementario de la esclerosis múltiple

Ante cualquiera de los escenarios clínicos previamente descritos, se debe realizar:

- Análisis de sangre completo: hemograma, perfil hepático, perfil renal, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, vitamina B₁₂ y ácido fólico⁽²³⁾. La determinación de autoanticuerpos en ausencia de síntomas específicos es controvertida⁽²⁴⁾.
- Serologías del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y de sífilis.
- RM encefálica y medular: sigue siendo la prueba paraclínica más útil en el diagnóstico de la EM⁽²⁵⁾. Permite sustituir a los hallazgos clínicos en la demostración de la DIS y la DIT en pacientes con un síndrome típico⁽²⁾. Además, es fundamental en la exclusión de diagnósticos alternativos y tiene valor pronóstico. La RM encefálica debe incluir al menos las secuencias 3D FLAIR, T2 axial y T1 poscontraste, y la medular debe incluir al menos 2 de estas: secuencias sagitales ponderadas en T2, secuencias ponderadas en densidad protónica o STIR⁽²⁵⁾.
- Punción lumbar: aunque no es imprescindible en algunos casos (síndromes típicos con hallazgos característicos de RM y evidencia de DIS y DIT), la síntesis intratecal de IgG demostrada por la presencia de BOC de IgG en el LCR apoya el diagnóstico de la EM. Además, es fundamental en las siguientes situaciones⁽²⁾:
 - Cuando la evidencia clínica y de RM es insuficiente para demostrar DIT. En estos casos, la demostración de BOC en el LCR permite el diagnóstico de la EM, según los últimos criterios de McDonald de 2017⁽²⁾.
 - En formas de EM de inicio progresivo.
 - Cuando las características clínicas o de imagen son atípicas para la EM.
 - En poblaciones en las que la EM es menos común (niños, personas mayores, no caucásicos).

El estudio del LCR permite además detectar alteraciones atípicas para la EM (p. ej., una concentración elevada de proteínas > 100 mg/dL, pleocitosis con > 50 células/mm³ o la presencia de neutrófilos, eosinófilos o células atípicas).

- Potenciales evocados: aunque no se contemplan como prueba necesaria para el diagnóstico de la EM, pueden ser de utilidad para demostrar una lesión previa en un paciente que refiere un síndrome típico compatible con un brote en el pasado, si ya no hay evidencia del mismo en la exploración clínica⁽²⁶⁾.

El resto de las exploraciones complementarias irán dirigidas a descartar o confirmar sospechas diagnósticas concretas, en función de los síntomas del paciente. Por ejemplo, ante una afectación atípica del nervio óptico o la médula espinal, será necesario determinar MOG-IgG y AQP4-IgG. La tomografía de coherencia óptica podría ser de utilidad en diferenciar una NO típica de EM de NO atípicas. Ante la sospecha de una enfermedad autoinmune sistémica, deberemos determinar diferentes autoanticuerpos (ANA, antifosfolípidos, anti-Ro/anti-La). Si sospechamos una neurosarcoidosis, será necesario evaluar la posible afectación pulmonar con una tomografía computarizada (TC) de tórax o una gammagrafía con galio. En casos de úlceras de mucosas que nos hagan sospechar una enfermedad de Behçet, será de utilidad el test de patergia. En pacientes con antecedentes epidemiológicos sugestivos de una infección concreta, deberemos realizar los análisis serológicos que la confirmen (por ejemplo, *Borrelia burgdorferi* si se ha producido una picadura de garrapata, HTLV-1 si hay mielitis en un paciente natural de una región endémica).

Conclusiones

- El proceso de diagnóstico diferencial en la EM empieza por determinar si los síntomas son consistentes con una enfermedad inflamatoria del SNC y excluir aquellas que no lo son. Una vez establecido el origen inflamatorio, debemos determinar si las manifestaciones clínicas son típicas o atípicas para la EM. En caso de que sean típicas, habrá que demostrar DIS y DIT (o, en su lugar, presencia de BOC restringidas al LCR) para diagnosticar de EM.
- En la mayoría de los pacientes diagnosticados de EM, la presentación clínica inicial de la enfermedad es un episodio agudo de disfunción del SNC que suele implicar al nervio óptico, el troncoencéfalo/cerebelo o la médula espinal. También puede ser multifocal.
- En los pacientes en los que el cuadro clínico sugiere una forma progresiva de la enfermedad, se deberán tener en cuenta otras enfermedades neurológicas que también cursan con un cuadro progresivo de disfunción visual, troncoencefálica/cerebelosa, medular y/o cognitiva.
- Existen ciertas características clínicas atípicas para la EM que nos deben hacer sospechar patologías alternativas: enfermedades inflamatorias del SNC distintas a la EM, enfermedades inflamatorias sistémicas que pueden afectar al SNC y enfermedades del SNC de origen no autoinmune, como las de causa vascular, infecciosa, metabólica, genética y neoplásica.
- El proceso de diagnóstico diferencial debe ser tan exhaustivo como cada caso particular requiera antes de establecer un diagnóstico definitivo. A todos los pacientes se les debe realizar una analítica completa, serologías, RM craneomedular y punción lumbar. En casos atípicos y según la sospecha diagnóstica, se deben realizar las pruebas complementarias necesarias para confirmar o descartar las entidades que procedan.

Referencias bibliográficas

1. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. N Engl J Med. 2018;378(2):169-80. [\[PubMed\]](#)
2. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018;17(2):162-73. [\[PubMed\]](#)
3. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. Mult Scler. 2008;14(9):1157-74. [\[PubMed\]](#)
4. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. Lancet. 2017;389(10076):1336-46. [\[PubMed\]](#)
5. Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. Lancet Neurol. 2014;13(1):83-99. [\[PubMed\]](#)
6. Jacob A, Weinshenker BG. An approach to the diagnosis of acute transverse myelitis. Semin Neurol. 2008;28(1):105-20. [\[PubMed\]](#)
7. Lopez Chiriboga S, Flanagan EP. Myelitis and Other Autoimmune Myelopathies. Continuum (Minneap Minn). 2021;27(1):62-92. [\[PubMed\]](#)
8. Theodoridou A, Settas L. Demyelination in rheumatic diseases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77(3):290-5. [\[PubMed\]](#)
9. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. Lancet Neurol. 2012;11(2):157-69. [\[PubMed\]](#)
10. Hardy TA, Reddel SW, Barnett MH, Palace J, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Atypical inflammatory demyelinating syndromes of the CNS. Lancet Neurol. 2016;15(9):967-81. [\[PubMed\]](#)
11. Love S. Demyelinating diseases. J Clin Pathol. 2006;59(11):1151-9. [\[PubMed\]](#)
12. Hintzen RQ, Dale RC, Neuteboom RF, Mar S, Banwell B. Pediatric acquired CNS demyelinating syndromes: Features associated with multiple sclerosis. Neurology. 2016;87(9 Suppl 2):S67-S73. [\[PubMed\]](#)
13. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 2015;85(2):177-89. [\[PubMed\]](#)
14. Jarius S, Paul F, Aktas O, Asgari N, Dale RC, de Seze J, et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. J Neuroinflammation. 2018;15(1):134. [\[PubMed\]](#)
15. Krings T. Vascular malformations of the spine and spinal cord: anatomy, classification, treatment. Clin Neuroradiol. 2010;20(1):5-24. [\[PubMed\]](#)
16. Gotuzzo E, Cabrera J, Deza L, Verdonck K, Vandamme AM, Cairampoma R, et al. Clinical characteristics of patients in Peru with human T cell lymphotropic virus type 1-associated tropical spastic paraparesis. Clin Infect Dis. 2004;39(7):939-44. [\[PubMed\]](#)
17. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med. 2013;368(2):149-60. [\[PubMed\]](#)
18. Kumar N. Copper deficiency myelopathy (human swayback). Mayo Clin Proc. 2006;81(10):1371-84. [\[PubMed\]](#)

19. Depienne C, Stevanin G, Brice A, Durr A. Hereditary spastic paraplegias: an update. *Curr Opin Neurol.* 2007;20(6):674-80. [\[Pubmed\]](#)
20. Huffnagel IC, van Ballegoij WJC, van Geel BM, Vos JMBW, Kemp S, Engelen M. Progression of myelopathy in males with adrenoleukodystrophy: towards clinical trial readiness. *Brain.* 2019;142(2):334-43. [\[Pubmed\]](#)
21. Brusse E, Maat-Kievit JA, van Swieten JC. Diagnosis and management of early- and late-onset cerebellar ataxia. *Clin Genet.* 2007;71(1):12-24. [\[Pubmed\]](#)
22. Piotrowska A, Korwin M, Bartnik E, Tońska K. Leber hereditary optic neuropathy - historical report in comparison with the current knowledge. *Gene.* 2015 Jan 15;555(1):41-9. [\[Pubmed\]](#)
23. Calabrese M, Gasperini C, Tortorella C, Schiavi G, Frisullo G, Ragonese P, et al. "Better explanations" in multiple sclerosis diagnostic workup: a 3-year longitudinal study. *Neurology.* 2019;92(22):e2527-e2537. [\[Pubmed\]](#)
24. Negrotto L, Tur C, Tintoré M, Arrambide G, Sastre-Garriga J, Río J, et al. Should we systematically test patients with clinically isolated syndrome for auto-antibodies? *Mult Scler.* 2015;21(14):1802-10. [\[Pubmed\]](#)
25. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, et al.; Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis study group; Consortium of Multiple Sclerosis Centres; North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative MRI guidelines working group. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2021;20(8):653-70. [\[Pubmed\]](#)
26. Solomon AJ. Diagnosis, Differential Diagnosis, and Misdiagnosis of Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2019;25(3):611-35. [\[Pubmed\]](#)

Caso clínico

Motivo de consulta

Se trata de un varón de 38 años que consulta por un cuadro de unos 15 días de evolución que había comenzado como inestabilidad para la marcha con giro de objetos y náuseas, y se había ido agravando presentando vómitos incoercibles e hipo persistente, además de dificultad para la deglución de líquidos. A los 8-10 días del inicio del cuadro, había comenzado a asociar disestesias en banda a nivel inframamario y alteración de la sensibilidad en las extremidades inferiores, lo cual le había ido condicionando una mayor dificultad para caminar, llegando a sufrir una caída. Describía además episodios de incontinencia fecal.

No presentaba fiebre ni clínica sistémica en los días previos. No refería picadura de insectos, contacto con animales de granja ni viajes tropicales. Negaba sequedad de mucosas, úlceras orales o genitales, dolor o inflamación articular, lesiones cutáneas.

Antecedentes personales

- No presenta alergias medicamentosas conocidas.
- No tiene hábitos tóxicos.
- Antecedentes epidemiológicos: es natural de Madrid. No ha hecho viajes a regiones tropicales. No ha tenido contacto con animales. No ha llevado a cabo prácticas sexuales de riesgo. No refiere vacunaciones recientes.
- No presenta enfermedades médico-quirúrgicas de relevancia para el proceso actual.
- Tratamiento actual: ninguno.

Antecedentes familiares

Sin relevancia para el proceso actual.

Exploración física

- Examen físico general: normal.
- Examen neurológico:
 - Funciones superiores: conservadas.
 - Sistema visual: agudeza visual 20/20 bilateral. Campimetría por confrontación normal. Fondo de ojo con palidez papilar derecha.
 - Sistema del troncoencéfalo: no muestra alteraciones oculomotoras. No tiene déficit motor ni sensitivo facial, ni disartria. Leve disfonía. Leve disfagia para líquidos.
 - Sistema piramidal: paraparesia simétrica, con fuerza 3+/5 en la musculatura flexora de las caderas y las rodillas y 4/5 en el resto de los grupos musculares. Hiperreflexia generalizada de predominio en los miembros inferiores. Clonus aquileo bilateral agotable. Reflejo de Hoffmann presente de forma bilateral. Reflejo cutáneo-plantar indiferente bilateral.
 - Sistema sensitivo: hipoestesia tactoalgésica con nivel C6, con hiperalgesia y disestesias asociadas. Hipopalestesia en las extremidades inferiores asimétrica, mayor en el miembro inferior izquierdo con apalestesia a nivel distal. Sensibilidad artrocinética conservada en las cuatro extremidades.
 - Sistema cerebeloso: temblor fino postural y de acción de baja amplitud y predominio izquierdo en los miembros superiores. Marcha inestable con aumento de la base de sustentación. Tándem imposible. Romberg inestable sin clara lateralización.
 - Esfínteres: urgencia miccional, incontinencia fecal.

Pruebas complementarias

- Analítica completa:
 - Hemograma y bioquímica básica normales.
 - Vitamina B₁₂ y fólico normales.
 - Velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva normales.
 - Estudio de autoinmunidad:
 - Anticuerpos anti-AQP4 (mediante inmunohistoquímica convencional + inmunohistoquímica sobre células HEK transfectadas con el gen de AQP4) negativos.
 - Anticuerpos anti-MOG negativos.
 - Anticuerpos no órgano-específicos (antinucleares, anti-Ro, anti-La, antimúsculo liso, antimitocondriales, antimicrosomales) negativos.
- Serologías del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la sífilis, el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C: negativas. Anticuerpos de tipo IgG frente al virus varicela zóster y frente a *Mycoplasma pneumoniae* positivos.
- Estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR):
 - Citobioquímica: 126 leucocitos/ μ L. Proteinorraquia 141 mg/dL. Glucorraquia normal. Lactato 2,57.
 - Estudio microbiológico: negativo.
 - Estudio inmunológico: bandas oligoclonales de IgG positivas, con patrón “más qué”.
- Resonancia magnética (RM) craneal: alteración de la señal focal en la región dorsal y central del bulbo raquídeo, afectando al área postrema, hiperintensa en secuencias FLAIR y T2, hipointensa en secuencias T1 y con realce tras la administración de contraste intravenoso (**Figura 1**).

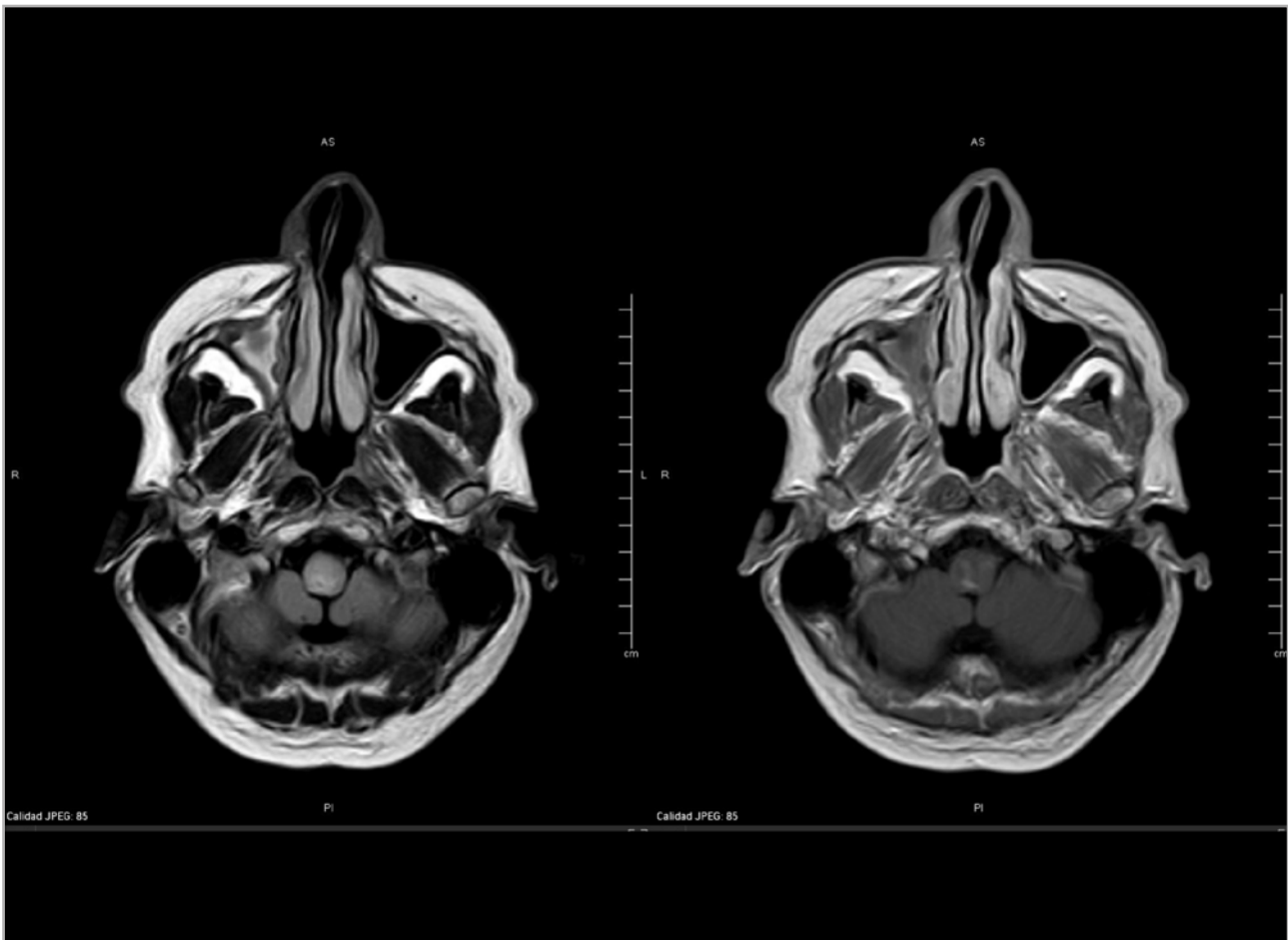


Figura 1. Resonancia magnética (RM) craneal. A: T2/FLAIR axial que muestra lesión hiperintensa periependimaria a nivel del bulbo raquídeo; B: T1 poscontraste axial que muestra captación de gadolinio.

- RM medular: extensa alteración de la señal en el cordón medular cervical de localización centromedular y posterior que se extiende desde el cuerpo vertebral de C2 hasta el nivel C6, hiperintensa en secuencias T2 y STIR, hipointensa en secuencia T1 y con realce lineal posterocentral en sentido longitudinal (**Figura 2**). No se observan alteraciones de la señal en el resto del cordón medular hasta el cono medular.
- Potenciales evocados multimodales:
 - Los potenciales evocados visuales son normales bilateralmente.
 - Los potenciales evocados somatosensoriales de nervio mediano son normales bilateralmente.

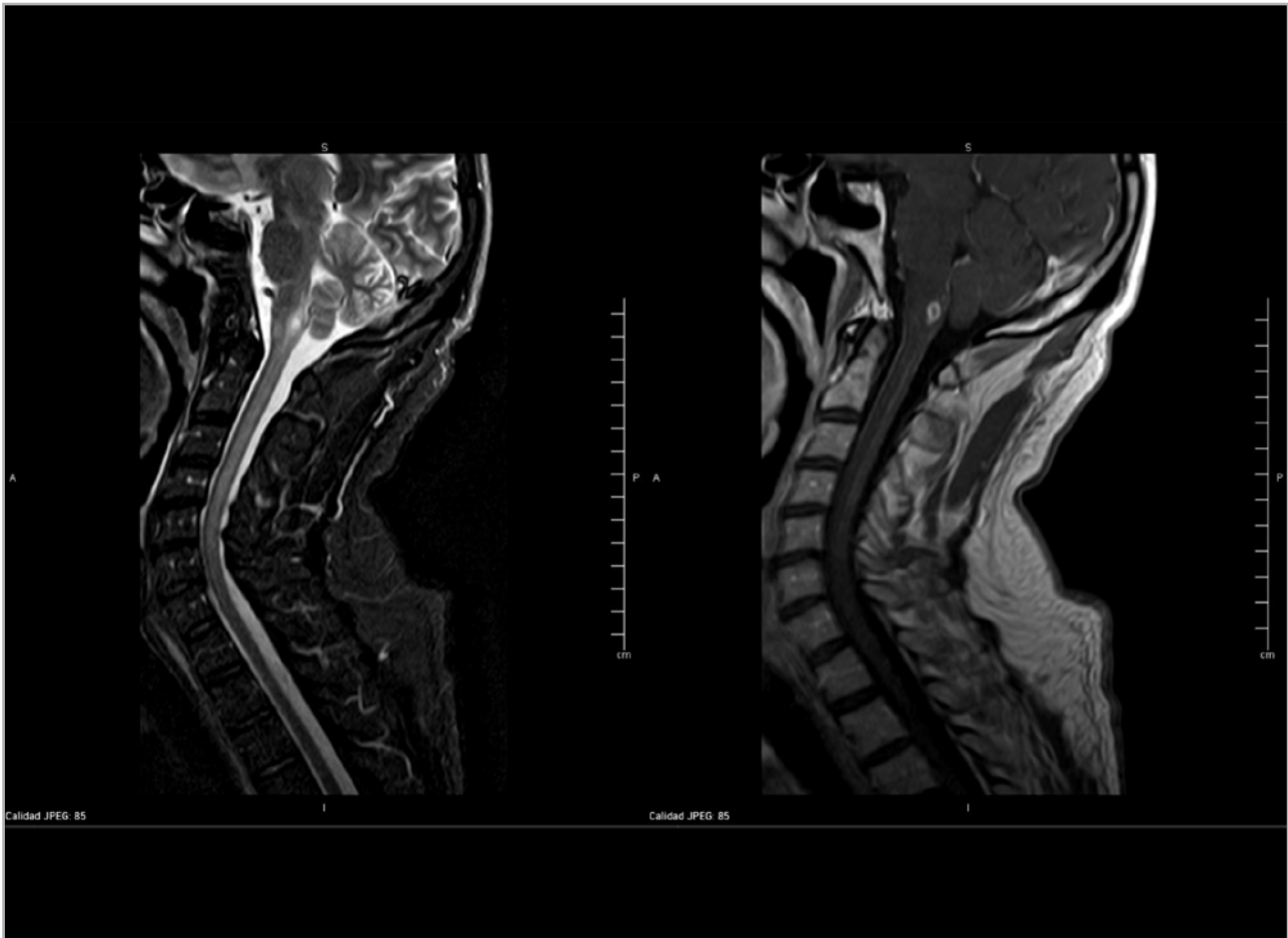


Figura 2. Resonancia magnética (RM) medular. A: T2 sagital que muestra, además de la lesión del área postrema descrita en la **Figura 1**, lesión medular que ocupa la altura de 4-5 cuerpos vertebrales a nivel cervical; B: T1 poscontraste sagital que muestra intensa captación de gadolinio en anillo de la lesión del área postrema y tenue realce en la región posterior de la lesión medular.

- Los potenciales evocados somatosensoriales de nervio tibial posterior muestran una respuesta cortical en el límite alto de la normalidad. No obstante, esta respuesta es poco valorable debido a que la respuesta periférica tiene muy baja amplitud.

Juicio clínico

Neuromielitis óptica.

Comentario

Este caso ilustra la importancia de la evaluación clínica en el proceso de diagnóstico diferencial de un paciente con una sospecha de enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central (SNC), ya que, como veremos en detalle, muchos de los síntomas y signos recogidos en la historia clínica son atípicos para la esclerosis múltiple (EM) y van guiando en la búsqueda de un diagnóstico alternativo. Además, en este caso, las manifestaciones clínicas y su correlación con los hallazgos radiológicos fueron suficientes para establecer el diagnóstico definitivo sin tener una confirmación serológica.

Nuestro paciente presenta un cuadro multifocal con afectación troncoencefálica y medular que, por la edad, la ausencia de antecedentes epidemiológicos, personales o familiares y la cronología de los síntomas, sugiere una enfermedad inflamatoria del SNC más que una causa vascular, infecciosa, toxicocarencial, compresiva o genética.

Dentro de las enfermedades inflamatorias del SNC, existen datos atípicos para la EM. En la anamnesis, el paciente refería vómitos persistentes e hipo incoercible, lo cual nos hace pensar en una afectación del área postrema y el núcleo del tracto solitario, lo cual es infrecuente en la EM y muy sugestivo de un trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD). La exploración neurológica revelaba un síndrome medular con afectación motora moderadamente grave y un nivel sensitivo simétrico, además de importante alteración esfinteriana, todo ello poco frecuente en una mielitis por EM y más sugestivo de una mielitis extensa.

El estudio etiológico analítico acabó por descartar causas infecciosas, autoinmunes sistémicas y carenciales. La RM descartó causas vasculares o compresivas, y confirmó nuestra sospecha de NMOSD, al evidenciarse una lesión inflamatoria en el bulbo raquídeo que afectaba al área postrema (y, por tanto, justificaba la clínica de vómitos e hipo incoercible) y una lesión medular longitudinalmente extensa que afectaba a la práctica totalidad de la sección medular (lo cual era concordante con el síndrome medular que presentaba el paciente).

Aun a pesar de la negatividad de los anticuerpos anti-AQP4, la evidencia clínico-radiológica de afectación de dos áreas típicas de NMOSD permitió finalmente hacer el diagnóstico, en



función de los actuales criterios (Tabla 1)⁽¹⁾. Cabe destacar, en este paciente, la presencia de bandas oligoclonales de IgG restringidas al LCR, que puede ocurrir hasta en el 30% de los pacientes con NMOSD aunque, al contrario que en la EM, desaparecen durante la evolución de la enfermedad⁽²⁾.

Criterios diagnósticos para NMOSD con AQP4-IgG positivos	Criterios diagnósticos para NMOSD con AQP4-IgG negativos o no disponibles
Al menos un síndrome clínico típico ^a	Al menos dos síndromes clínicos típicos ^a que ocurren como resultado de uno o más ataques y cumplen todos estos criterios: • Al menos uno de los síndromes es una neuritis óptica, una MLE o un síndrome del área postrema • Diseminación en el espacio (2 o más síndromes clínicos diferentes) • Requisitos adicionales de RM^b
Positividad para AQP4-IgG, utilizando el mejor método de detección disponible (se recomiendan los ensayos basados en células)	Negatividad para AQP4-IgG utilizando el mejor método de detección disponible o no disponibilidad de método de detección
Exclusión de un diagnóstico alternativo	Exclusión de un diagnóstico alternativo
^a Síndromes clínicos típicos: • Neuritis óptica • Mielitis • Síndrome del área postrema: episodio no explicado de hipo o vómitos incoercibles • Síndrome troncoencefálico agudo • Narcolepsia sintomática o síndrome diencefálico agudo con lesiones diencefálicas típicas en la RM • Síndrome cerebral sintomático con lesiones cerebrales típicas en RM	
^b Requisitos adicionales de RM: • Neuritis óptica: requiere RM que: a) sea normal o muestre lesiones inespecíficas de sustancia blanca - o b) muestre lesión hiperintensa en T2 o captante de contraste en T1 que se extiende > 1/2 longitud del nervio óptico o afecta al quiasma óptico • Mielitis: requiere RM que muestre lesión que se extiende ≥ 3 segmentos vertebrales contiguos (MLE) o que muestre atrofia medular focal ≥ 3 segmentos vertebrales contiguos en paciente con antecedentes compatibles con mielitis aguda • Síndrome del área postrema: requiere RM que muestre lesión en región dorsal del bulbo/área postrema • Síndrome troncoencefálico agudo: requiere RM que muestre lesiones en regiones peripendimarias en el tronco del encéfalo	

Adaptada de: Wingerchuk DM. Neurology. 2015⁽¹⁾

AQP4-IgG: anticuerpos IgG frente a acuaporina-4; MLE: mielitis longitudinalmente extensa; RM: resonancia magnética

Tabla 1. Criterios diagnósticos de los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD).

Conclusiones

- La anamnesis y la exploración física en un paciente con sospecha de enfermedad inflamatoria del SNC son herramientas fundamentales para el diagnóstico diferencial de la EM.
- Existen algunas características clínicas atípicas para la EM que deben hacer sospechar patologías alternativas.
- Las manifestaciones clínicas del cuadro orientan en el estudio complementario, que confirmará o descartará nuestra sospecha inicial.

Referencias bibliográficas

1. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85:177-89. [\[Pubmed\]](#)
2. Bergamaschi R, Tonietti S, Franciotta D, Candeloro E, Tavazzi E, Piccolo G, et al. Oligoclonal bands in Devic's neuromyelitis optica and multiple sclerosis: differences in repeated cerebrospinal fluid examinations. *Mult Scler*. 2004;10:2-4. [\[Pubmed\]](#)