

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 4

Esclerosis múltiple y sus fenotipos

**Dras. Celia Oreja-Guevara, Elda Alba-Suárez,
Irene Gómez-Estévez, Judit Díaz-Díaz**

CSUR de Esclerosis Múltiple. Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid



1. Introducción

En la esclerosis múltiple (EM) clásicamente existen dos formas típicas de inicio de la enfermedad. La más frecuente, que se presenta en un 85% de los casos, es la forma remitente recurrente o forma de inicio en brotes (EMRR) y, por otro lado, se encuentra la forma de inicio progresivo.

En el año 1996, Lublin *et al.* publicaron el primer consenso internacional sobre definiciones estandarizadas para los cursos clínicos más comunes de la EM. En esta descripción se incluían 4 fenotipos de la enfermedad, la forma en brotes (EMRR), que podía presentar una recuperación completa o no tras los brotes, y 3 formas progresivas: la EM primaria progresiva (EMPP), que se caracterizaba por una acumulación progresiva de discapacidad desde el inicio; la EM secundaria progresiva (EMSP), en la que había una discapacidad progresiva después de una fase inicial con brotes; y la EM progresiva recurrente (EMPR), en la que había una progresión de la discapacidad desde el inicio de la enfermedad, junto con brotes agudos. Esta clasificación se basa exclusivamente en criterios clínicos, por lo que en el año 2014 se publicó la revisión de la clasificación de la enfermedad, incluyendo también parámetros de actividad por resonancia magnética (RM) (**Figura 1**). En esta clasificación se incluye el término síndrome clínico aislado (*clinical isolate syndrome* –CIS–) para denominar una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) que no cumple criterios de EMRR. Además, se dividen los fenotipos en pacientes sin progresión (EMRR) y en pacientes en los que la progresión es la principal causa de la discapacidad (EM progresiva). Todos los fenotipos se dividen en activos y no activos, definiéndose la actividad como la presencia de brotes clínicos y/o la presencia de nuevas lesiones en secuencias ponderadas en T2 o aumento del tamaño de lesiones previas o aparición de lesiones con captación de gadolinio en secuencias T1. Las formas progresivas, a su vez, se dividen en formas con o sin progresión en el seguimiento.

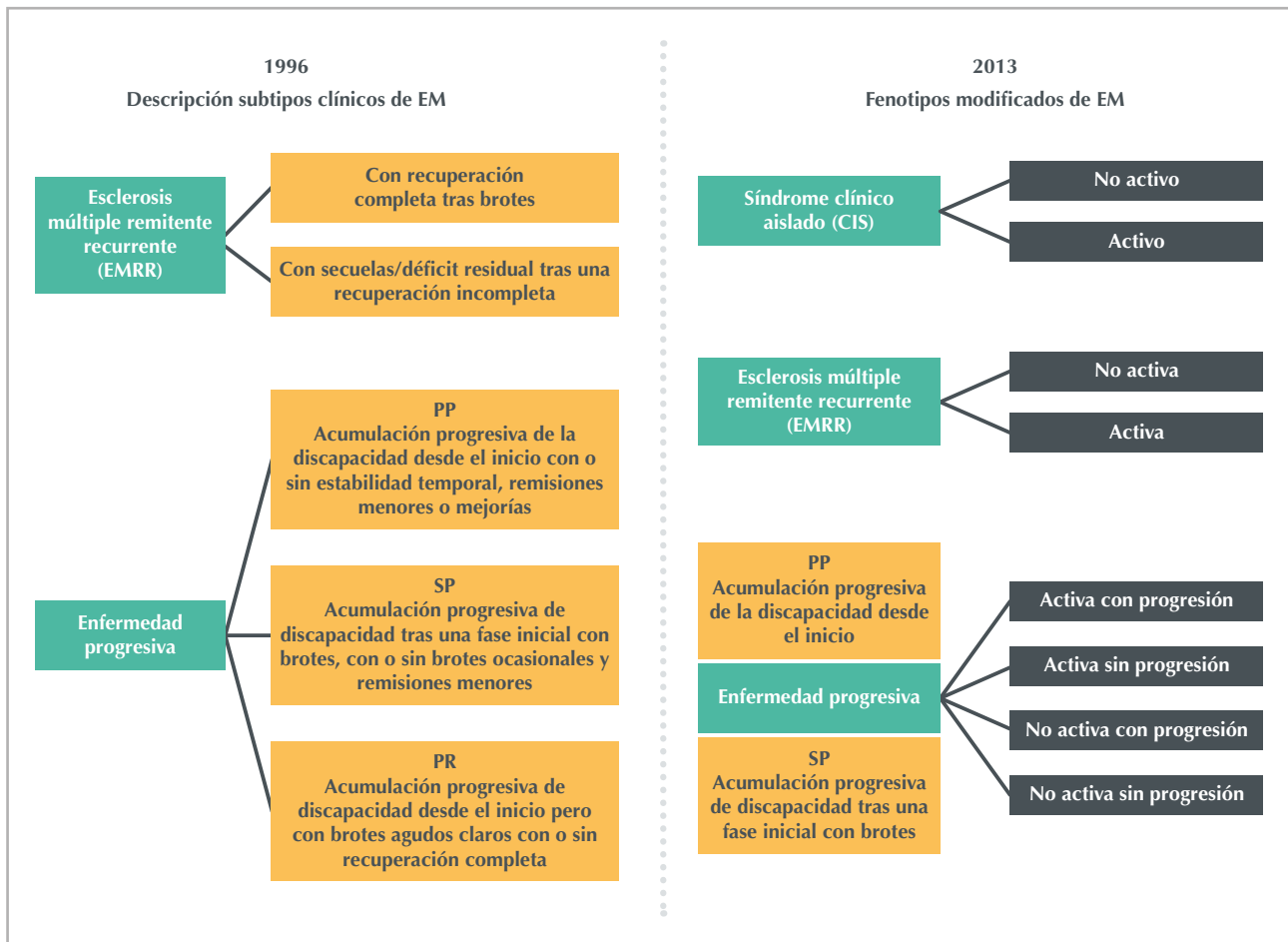


Figura 1. Comparación de la clasificación de los distintos fenotipos de esclerosis múltiple (EM) de 1996 vs. 2013 (Lublin *et al.*). SP: secundaria progresiva; PP: primaria progresiva; PR: progresiva recurrente.

2. Síndrome radiológico aislado

Se define el síndrome radiológico aislado (*radiologically isolated syndrome –RIS–*) como el hallazgo incidental de lesiones en RM altamente sugestivas de EM en pacientes asintomáticos.

El término RIS se describió por primera vez en el año 2009 por Okuda et al., en un estudio de 44 pacientes con lesiones típicas de EM, pero asintomáticos, presentando el 59% de los casos progresión radiológica y 10 pacientes convirtieron a un CIS o una EM clínicamente definida (Tabla 1).

Antes de la introducción de la RM, los hallazgos incidentales sugestivos de EM solo se encontraban en las autopsias. Los estudios *post mortem* han mostrado desmielinización asintomática inesperada en individuos sin historia de síntomas de EM en el 0,1-0,3% de las autopsias. En la actualidad, debido a la disminución del coste y la mayor accesibilidad de la RM, cada vez más pacientes con patologías muy frecuentes en la población general como la migraña, la cefalea tensional y el mareo inespecífico, se someten a RM cerebrales para descartar una causa secundaria de la cefalea, habiendo desplazado a la tomografía axial computarizada (TAC) como prueba de imagen habitual en esta patología. Por este motivo, cada vez es más frecuente el diagnóstico de RIS y estudios más recientes en grandes cohortes de individuos sanos muestran una frecuencia de RIS de entre el 0,1 y el 0,7% de la población.

Se cree que dos tercios de los pacientes con RIS presentarán progresión radiológica durante el seguimiento y la mitad presentaran síntomas neurológicos compatibles con un brote dentro de los primeros 5 años de seguimiento.

Dentro de los factores predictores de conversión a EM en pacientes con RIS se encuentran la edad (< 37 años), la presencia de lesiones en la médula espinal, la presencia de lesiones con captación de gadolinio y también la presencia de bandas oligoclonales (BOC) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y la presencia de lesiones infratentoriales en la RM.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Lesiones de la sustancia blanca del sistema nervioso central (SNC) en las imágenes de resonancia magnética (RM) ovoideas, bien circunscritas, > 3 mm y homogéneamente hiperintensas en las imágenes ponderadas en T2 con o sin afectación del cuerpo calloso	Lesiones en el SNC con patrón vascular Hallazgo en la anamnesis de síntomas clínicos remitentes compatibles con una disfunción neurológica
Lesiones del SNC que cumplen 3 de los 4 criterios de Barkhof 1. Una lesión con realce de gadolinio o 9 lesiones hiperintensas en T2 si no hay lesiones con realce de gadolinio 2. Al menos 1 lesión infratentorial 3. Al menos 1 lesión yuxtacortical y 4. Al menos 3 lesiones periventriculares	Hallazgos en RM que pueden explicarse por los efectos fisiológicos directos de sustancias (abuso de drogas recreativas, exposición a tóxicos) o por una condición médica Fenotipos de imágenes de RM que sugieren leucoaraiosis (enfermedad isquémica de pequeño vaso) o patología extensa de la sustancia blanca que no afecta al cuerpo calloso
Los hallazgos en las imágenes de RM no explican el deterioro clínicamente aparente en las áreas de funcionamiento social, laboral o generalizado	Las lesiones de la sustancia blanca se explican mejor por otra condición médica

Okuda et al. 2009

Tabla 1. Criterios diagnósticos propuestos para el síndrome radiológico aislado (*radiologically isolated syndrome* –RIS–)



3. Síndrome clínico aislado

Se define CIS como un primer episodio de etiología desmielinizante con clínica de presentación típica, pero que no cumple los criterios de RM de diseminación en el tiempo (DIT) o en el espacio (DIS) de la EM. Este término apareció por primera vez dentro de los fenotipos de EM en la clasificación de Lublin de 2013. La forma de presentación más frecuente del CIS en pacientes que van a desarrollar una EM es la neuritis óptica, seguida de un síndrome medular incompleto y un síndrome troncoencefálico/cerebeloso (**Tabla 2**).

La definición de CIS ha ido cambiando con los años y las actualizaciones de los criterios diagnósticos.

Con la actualización de los criterios de McDonald de 2017, un paciente con un primer episodio desmielinizante que en la RM cerebral cumple criterios de DIS y DIT o DIS y presencia de BOC en el LCR tendría el diagnóstico de EMRR. Numerosos estudios han demostrado que, de forma global, los criterios de McDonald de 2017 tienen mayor sensibilidad para el diagnóstico de la EM, con una menor especificidad, en comparación con los criterios de 2010. Además, los criterios de McDonald de 2017 disminuyen el tiempo hasta el diagnóstico desde el CIS. Por este motivo, con la incorporación de estos criterios, el número de pacientes con un CIS ha disminuido, ya que en un alto porcentaje de los pacientes se puede hacer el diagnóstico de EM ante un primer brote con solo una RM. Este hecho es de gran importancia, ya que el inicio precoz del tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (*disease modifying therapies* –DMT–) mejora el pronóstico a largo plazo y disminuye el riesgo de conversión a EM clínicamente definida (EMCD).

Se consideran CIS de alto riesgo, es decir, con mayor probabilidad de conversión a una EMCD, aquellos CIS que cumplen criterios de DIS. Sin embargo, los pacientes con un CIS sin lesiones en la RM tienen un riesgo de conversión del 20% durante el seguimiento. Otro de los factores de riesgo para la conversión a EM en pacientes con CIS que no cumplen DIS ni DIT es la presencia de BOC en el LCR.

Nervio óptico	
Características típicas • Unilateral • Dolor leve con los movimientos oculares • Disminución de la agudeza visual y de la visión de los colores • Disco normal o con leve inflamación • La mejoría comienza en 3 semanas desde el inicio • Defecto pupilar aferente	Características atípicas • Bilateral • Indolora o con dolor muy intenso • No hay percepción de la luz • Hemorragias y exudados graves • Pérdida de visión prolongada • Vitritis y neurorretinitis • Fotofobia
Tronco del encéfalo o cerebelo	
Características típicas • Oftalmoplejia internuclear bilateral • Ataxia y nistagmo evocado por la mirada • Parálisis del VI par craneal (en pacientes de 20 a 40 años) • Fenómenos paroxísticos (durante al menos 24 horas) • Signos multifocales (por ejemplo, pérdida de la sensibilidad facial y vértigo)	Características atípicas • Oftalmoplejia externa completa • Signos del territorio vascular • Neuralgia del trigémino aislada • Neuropatía sensorial progresiva del trigémino • Trastornos del movimiento • Debilidad ocular o bulbar fluctuante, o ambas
Médula espinal	
Características típicas • Mielitis transversal incompleta • Síndrome de Lhermitte • Afectación de esfínteres • Debilidad asimétrica de las extremidades • Mano desaferentizada • Recuperación progresiva entre 4 horas y 21 días	Características atípicas • Mielitis transversal completa • Síndrome de Brown-Séquard completo • Síndrome de cauda equina • Lesión del territorio de la arteria espinal anterior • Dolor espinal localizado o radicular • Paraparesia espástica progresiva y simétrica o ataxia sensorial progresiva (por afectación de cordones posteriores) • Nivel sensitivo agudo en todas las modalidades • Arreflexia
Hemisferios cerebrales	
Características típicas • Hemiparesia • Síndrome hemisensitivo	Características atípicas • Encefalopatía • Epilepsia • Ceguera cortical

La ausencia de recuperación es una característica atípica para todos los CIS

Tabla 2. Características del síndrome clínico aislado (CIS) típicas y atípicas de esclerosis múltiple (EM).

4. Esclerosis múltiple remitente recurrente

Como se ha comentado anteriormente, en 1996 el Comité Asesor de Ensayos Clínicos en EM de la National Multiple Sclerosis Society (NMSS) elaboró la primera definición de los fenotipos de la EM. Estos criterios iniciales se basaron únicamente en aspectos clínicos de la enfermedad para su elaboración.

En la publicación de 2014, los autores incluyeron los marcadores radiológicos y se definieron los subtipos como:

- Formas recurrentes:
 - CIS, que sería la forma inicial de presentación de una enfermedad desmielinizante del SNC de tipo EM, pero en la que no se ha demostrado aún DIT.
 - EMRR, que cursa con brotes y donde se ha demostrado la presencia DIT.
- Formas progresivas:
 - EMSP, donde la progresión ocurriría tras un periodo inicial de brotes.
 - EM primariamente progresiva (EMPP), donde la progresión ocurriría desde el inicio de la enfermedad.

La EMRR representa el fenotipo de EM más prevalente, presente entre el 80-85% de los pacientes. La EMRR cursa con episodios de disfunción neurológica o brotes y cumple criterios de DIS y DIT.

La edad media del comienzo de los síntomas es alrededor de los 28 años y la relación mujer/hombre es aproximadamente de 3/1.

Los brotes, también denominados recaídas o recidivas, son la característica definitoria de este fenotipo. Se trata de síntomas neurológicos que duran más de 24 horas en ausencia de factores como fiebre, infección o incremento de la temperatura corporal.

Los síntomas son atribuibles a la aparición de una o más nuevas lesiones desmielinizantes-inflamatorias en el SNC. Aunque la semiología es muy amplia, dado que la EM puede afectar



a cualquier zona del SNC, no todos los síntomas neurológicos son causados por un brote. Los síntomas más frecuentes secundarios a un brote son los recogidos en la **Tabla 3**.

Los brotes pueden ser unifocales o multifocales. Según la sintomatología que producen las nuevas lesiones, el brote también se puede clasificar como monosintomático (un único síntoma) o multisintomático (más de un síntoma).

Los síntomas asociados a los brotes se instauran habitualmente de manera subaguda, en un espacio de horas a días, y **se mantienen durante un periodo de tiempo** (días, semanas o incluso meses) para **posteriormente comenzar la mejoría, pudiendo llegar a desaparecer la sintomatología**. Cuando aparecen nuevos síntomas neurológicos en los siguientes 30 días, se considera que forman parte de la misma recaída.

Los brotes van seguidos de periodos denominados remisiones. Durante las remisiones, los brotes pueden desaparecer completamente o bien permanecer en forma de secuela (recuperación parcial), pero no hay una progresión de la enfermedad en este periodo.

La tasa anualizada de brotes (TAB) en pacientes no tratados inicialmente se estima en un promedio de 2-2,5 y posteriormente disminuye poco a poco con el paso de los años.

La EMRR se caracteriza por ser **“activa”** (presencia de un nuevo brote o aparición de nuevas lesiones en T2 o lesiones captantes de gadolinio) o **“no activa”** (sin actividad clínica ni actividad radiológica).

En la RM cerebral de esta fase se suelen apreciar lesiones múltiples de pequeño tamaño (casi siempre menores de 25 mm) no confluentes, de morfología típica nodular u ovoidea. Las lesiones tienen predisposición a situarse en la sustancia blanca periventricular, el cuerpo calloso, la sustancia blanca yuxtacortical y el parénquima infratentorial.

Los estudios de historia natural han demostrado que tras 15-20 años, aproximadamente el 80% de los pacientes con una EMRR pasarán a una fase progresiva de la enfermedad denominada EMSP, la cual será tratada más adelante en esta lección.

Gracias a la introducción en los años noventa de los DMT, la historia natural se ha modificado, viéndose un retraso o incluso no llegando a ocurrir la transición a esta nueva fase.



Nervio óptico	Neuritis óptica retrobulbar
Medula espinal	Mielitis aguda parcial o incompleta
Tronco del encéfalo y cerebelo	Diplopía, oscilopsia, vértigo, ataxia, disartria y disestesias, parestesias o hipoestesias faciales
Hemisferios cerebrales	Hemihipoestesia o hemiparesia facio-braquio-crural

Tabla 3. Síntomas frecuentes en un brote.

5. Esclerosis múltiple secundaria progresiva

Este fenotipo de EM siempre se inicia como EMRR y se considera que la van a desarrollar a lo largo del tiempo (con una media de 10-15 años desde el inicio de la enfermedad) más de la mitad de los pacientes.

La progresión se define como un empeoramiento objetivo de la discapacidad independientemente de los brotes y actualmente se cree que esta se desarrolla desde el inicio de la enfermedad, pudiendo ser silente.

La progresión de la EM tiene un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes en el ámbito personal, social y laboral, implicando una pérdida de productividad y la necesidad de cuidados que implican costes tanto directos e indirectos.

La progresión implica, desde un punto de vista clínico, un deterioro neurológico consistente en un aumento de la discapacidad física y/o cognitiva, existiendo diferentes variaciones en su definición en el momento actual, basándose en el empeoramiento medido mediante la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (Kurtzke's Expanded Disability Status Scale –EDSS–) y teniendo que ser confirmada a lo largo del tiempo. Se habla de EMSP si hay un aumento en 1 punto si la EDSS basal es menor o igual a 5,5 o un aumento en 0,5 puntos si la EDSS basal es mayor o igual a 6 persistente en el tiempo confirmada a 12 meses.

La EMSP se diagnostica de manera retrospectiva, no existiendo por el momento marcadores clínicos o paraclínicos establecidos de transición de EMRR a EMSP.

Actualmente, cada vez está más aceptado que la EMSP más que un fenotipo clínico se trata de un *continuum* de la enfermedad que se inicia desde fases muy tempranas, aunque pudiendo cursar de manera silente.

Se distinguen dos tipos de EMSP:

- EMSP no activa: sin brotes clínicos y sin actividad radiológica. Una notable proporción de los pacientes presenta progresión independientemente de la actividad, denominándose este concepto PIRA (*progression independent of relapse activity*).
- EMSP activa: presencia de brotes o de actividad evidenciada por RM, considerándose esta como la aparición de nuevas lesiones en T2 o lesiones captantes de gadolinio respecto a la RM basal independientemente de cuándo se haya realizado.



La prevención de la conversión a EMSP debería ser una diana fundamental en el tratamiento de la EM, ya que el principal problema, además del aumento de la discapacidad, es la ausencia de respuesta a DMT en esta fase.

Se han establecido varios factores de riesgo de progresión a EMSP, entre los que cabe destacar (confirmados en varios estudios): el género masculino, mayor edad al diagnóstico de la enfermedad, número de brotes en los primeros años de la enfermedad (mayor riesgo a mayor número de brotes) y tiempo de evolución desde el diagnóstico.

Otros factores de riesgo considerados recientemente, aunque no consistentes en todos los estudios, son el hábito tabáquico activo o inactivo, los síntomas al inicio de la enfermedad, presentando un mayor riesgo de progresión aquellos pacientes que debutan con sintomatología cerebelosa o medular, y la TAB los primeros 5 años de enfermedad, así como la recuperación de estos, presentando mayor riesgo de progresión aquellos pacientes que no tienen una recuperación completa.

Existen, además, factores de riesgo radiológicos implicados en la progresión, aunque estos están menos consolidados. Entre ellos se encuentran: la carga lesional, el número de lesiones corticales, la presencia de lesiones medulares y la presencia de atrofia cerebral y/o medular.

La investigación cada vez se centra más en el desarrollo de posibles biomarcadores de progresión que permitan realizar un diagnóstico de EMSP de manera precoz. Entre ellos, cabe destacar el papel de los neurofilamentos de cadena ligera (NfL) medidos en sangre y la CHI3L1 (*chitinase 3 like 1*) medida en el LCR.. Los NfL son un marcador de daño axonal, mientras que la CHI3L1 es un marcador de microglía activada, objetivándose que la elevación de ambos al diagnóstico de la enfermedad podría considerarse como factor predictor de riesgo de progresión.

Los DMT actualmente aprobados por la European Medicines Agency (EMA) para la EMSP activa son: interferón (IFN) beta 1b y siponimod.

6. Esclerosis múltiple primaria progresiva

En este fenotipo de EM, la progresión ocurre desde el inicio de la enfermedad, no existiendo el antecedente de curso con brotes.

En el 80% de los casos se inicia como un trastorno de la marcha (paraparesia espástica) con o sin síntomas concomitantes (sensitivos, cerebelosos, disfunción esfinteriana o deterioro cognitivo).

El diagnóstico de EMPP se realiza con la progresión de la discapacidad independiente de brotes durante un año o más comprobada de manera prospectiva o retrospectiva, además de 2 o más de los siguientes:

1. Presencia de 1 o más lesiones en una de las siguientes localizaciones:
 - Córtico-yuxtacortical.
 - Periventricular.
 - Infratentorial.
2. Presencia de 2 o más lesiones medulares (sintomáticas o asintomáticas).
3. BOC positivas en el LCR.

En la revisión de los criterios diagnósticos más reciente (revisión de McDonald de 2017) se añade la presencia de lesiones corticales (córtico-yuxtacorticales) para poder establecer la presencia de DIS y se incluyen las lesiones sintomáticas para poder establecer DIS y/o DIT.

Este fenotipo de la enfermedad también se clasifica actualmente en EMPP activa o no activa y con o sin progresión, siendo la definición de actividad y progresión igual que para los demás fenotipos clínicos.

El único tratamiento actualmente aprobado por la EMA para el tratamiento de la EMPP activa es el ocrelizumab.

Conclusiones

- Los 4 fenotipos clásicos de esclerosis múltiple son: esclerosis múltiple remitente-recurrente o forma en brotes (EMRR); la EM primaria progresiva (EMPP), que se caracteriza por una acumulación progresiva de discapacidad desde el inicio; la EM secundaria progresiva (EMSP), en la que hay una discapacidad progresiva después de la fase de EMRR; y la EM progresiva recurrente (EMPR), en la que había una progresión de la discapacidad desde el inicio de la enfermedad junto con brotes agudos.
- Según la clasificación de Lublin del 2013: todos los fenotipos se dividen en activos y no activos, definiéndose la actividad como la presencia de brotes clínicos y/o la presencia de nuevas lesiones en secuencias ponderadas en T2 o aumento del tamaño de lesiones previas o aparición de lesiones con captación de gadolinio en secuencias T1. Las formas progresivas se dividen, a su vez, en formas con o sin progresión en el seguimiento.
- El síndrome radiológico aislado (*radiologically isolated syndrome –RIS–*) se define como el hallazgo incidental de lesiones en RM altamente sugestivas de EM en pacientes asintomáticos. Se describió por primera vez en 2009.
- El síndrome clínico aislado (*Clinical Isolate Syndrome, CIS*) es definido como un primer episodio de etiología desmielinizante con clínica de presentación típica, pero que no cumple los criterios de resonancia magnética de diseminación en tiempo o en espacio de EM.
- La progresión se define como un empeoramiento objetivo de la discapacidad, independientemente de los brotes, y actualmente se cree que esta se desarrolla desde el inicio de la enfermedad pudiendo ser silente y tiene un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Filippi M, Preziosa P, Meani A, Dalla Costa G, Mesaros S, Drulovic J, et al.; MAGNIMS Study Group. Performance of the 2017 and 2010 Revised McDonald Criteria in Predicting MS Diagnosis After a Clinically Isolated Syndrome: A MAGNIMS Study. *Neurology*. 2022 Jan 4;98(1):e1-e14. [\[Pubmed\]](#)
2. Lebrun-Frenay C, Kantarci O, Siva A, Sormani MP, Pelletier D, Okuda DT; 10-year RISC study group on behalf of SFSEP, OFSEP. Radiologically Isolated Syndrome: 10-Year Risk Estimate of a Clinical Event. *Ann Neurol*. 2020 Aug;88(2):407-17. [\[Pubmed\]](#)
3. Lebrun-Fréney C, Rollot F, Mondot L, Zephir H, Louapre C, Le Page E, et al.; RISC, SFSEP, and OFSEP Investigators. Risk Factors and Time to Clinical Symptoms of Multiple Sclerosis Among Patients With Radiologically Isolated Syndrome. *JAMA Netw Open*. 2021 Oct 1;4(10):e2128271. [\[Pubmed\]](#)
4. Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, Spelman T, Havrdova E, Horakova D, et al.; MSBase Study Group. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 2016 Sep;139(Pt 9):2395-405. [\[Pubmed\]](#)
5. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278-86. [\[Pubmed\]](#)
6. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996 Apr;46(4):907-11. [\[Pubmed\]](#)
7. Meca-Lallana V, Berenguer-Ruiz L, Carreres-Polo J, Eichau-Madueño S, Ferrer-Lozano J, Forero L, et al. Deciphering Multiple Sclerosis Progression. *Front Neurol*. 2021 Apr 7;12:608491. [\[Pubmed\]](#)
8. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol*. 2012 Feb;11(2):157-69. [\[Pubmed\]](#)
9. Novotna M, Paz Soldán MM, Abou Zeid N, Kale N, Tutuncu M, Crusan DJ, et al. Poor early relapse recovery affects onset of progressive disease course in multiple sclerosis. *Neurology*. 2015 Aug 25;85(8):722-9. Erratum in: *Neurology*. 2015 Oct 13;85(15):1355. [\[Pubmed\]](#)
10. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2009 Mar 3;72(9):800-5. Erratum in: *Neurology*. 2009 Apr 7;72(14):1284. [\[Pubmed\]](#)
11. Scafari A, Neuhaus A, Daumer M, Muraro PA, Ebers GC. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Jan;85(1):67-75. [\[Pubmed\]](#)
12. Siva A. Common Clinical and Imaging Conditions Misdiagnosed as Multiple Sclerosis: A Current Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*. 2018 Feb;36(1):69-117. [\[Pubmed\]](#)
13. 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 Feb;17(2):162-73. [\[Pubmed\]](#)
14. Tintore M, Cobo-Calvo A, Carbonell P, Arrambide G, Otero-Romero S, Río J, et al. Effect of Changes in MS Diagnostic Criteria Over 25 Years on Time to Treatment and Prognosis in Patients With Clinically Isolated Syndrome. *Neurology*. 2021 Oct 26;97(17):e1641-e1652. [\[Pubmed\]](#)



15. Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple Sclerosis: Epidemiologic, Clinical, and Therapeutic Aspects. *Neuroimaging Clin N Am*. 2017 May;27(2):195-204. [\[Pubmed\]](#)
16. Vollmer TL, Nair KV, Williams IM, Alvarez E. Multiple Sclerosis Phenotypes as a Continuum: The Role of Neurologic Reserve. *Neurol Clin Pract*. 2021 Aug;11(4):342-51. [\[Pubmed\]](#)
17. Yamout B, Al Khawajah M. Radiologically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 Oct;17:234-7. [\[Pubmed\]](#)

CASO CLÍNICO

Motivo de consulta

Mujer de 24 años, remitida a las consultas de enfermedades desmielinizantes tras ser valorada en urgencias por alteración visual y dolor en el ojo izquierdo.

Antecedentes personales

- No presenta enfermedades médicas de interés.
- No: HTA, DM, DL. Fumadora de 1 paquete de cigarrillos al día. Bebedora social los fines de semana.
- Miopía.
- No señala antecedentes quirúrgicos de interés.

Antecedentes familiares

- Niega padecer enfermedades autoinmunes.
- Padre con neuralgia del trigémino.
- Sin otras enfermedades familiares de interés.

Historia actual

Mujer de 24 años que acude a la consulta tras ser valorada en urgencias por un cuadro que inicia 2 semanas antes de su visita con dolor ocular a la movilización del ojo izquierdo y cefalea periocular izquierda de predominio vespertino.

Tras una semana con esta clínica comienza con pérdida de agudeza visual del mismo ojo, con visión borrosa monocular, más en el centro y en la parte superior del campo visual, que ha aumentado progresivamente. Sin No otra clínica asociada. Niega episodios previos similares o episodios previos de focalidad neurológica.

Exploración. TA: 120/80, FC: 63lpm, SatO₂ 99%, temperatura: 36,5°C.

Exploración física general por aparatos y sistemas sin alteraciones significativas.

Exploración neurológica

Funciones superiores conservadas.

Pares craneales: pupilas isocóricas. Reflejo fotomotor asimétrico OD>OS, sin claro DPAR. Agudeza visual: OD 20/25 OS 20/50. Ishihara: OD 14/14, OI 5/14. Sensibilidad al contraste: OD 13 tripletes. OS 6 tripletes. Resto sin alteraciones.

Motor: fuerza global y conservada 5/5. REM +++/++++. RCP flexor bilateral.

Sensibilidad: tacto-algésica, posicional y vibratoria sin alteraciones.

Coordinación y cerebelo: normal.

Marcha sin restricciones, incluyendo marchas complejas.

Pruebas complementarias. Analítica urgente: hemograma, bioquímica y coagulación sin alteraciones significativas.

Juicio clínico

Neuritis óptica de ojo izquierdo.

Plan

Ante el diagnóstico de neuritis óptica de ojo izquierdo se instauró un tratamiento con metilprednisolona 1 g intravenoso durante 5 días y se solicitó RM cerebral y cervical ambulatoria, una tomografía de coherencia óptica (OCT) y potenciales evocados visuales (PEV).

Pruebas complementarias

- Hemograma: sin alteraciones significativas.
- Bioquímica: perfil hepatorenal normal. Perfil lipídico y tiroideo normales. ANCAs, ANAs, ENA negativos.
- Serología: VIH, lúes y Lyme negativos.
- RM cerebral con CIV: alteración de la señal del nervio óptico y realce tras administración de gadolinio en ojo izquierdo. En el parénquima cerebral se identifican cuatro pequeñas lesiones hiperintensas en T2 en sustancia blanca, sin realce poscontraste, una de ellas periventricular periatrinal derecha y otra yuxtacortical parasagital frontal izquierda. Resto sin alteraciones (**Figura 1**).
- RM cervical con CIV: lesión hiperintensa en T2 intramedular de bordes no nítidos, situada a la altura de los cuerpos vertebrales C1-C2, sin realce tras la administración de gadolinio; el resto sin alteraciones significativas (**Figura 2**).
- Tomografía de coherencia óptica (OCT): grosor de la capa peripapilar de fibras de la retina (RNFL) media OD 94 OS 92. Adelgazamiento de la RNFL en cuadrante temporal de OS (**Figura 3**).
- Potenciales evocados visuales (PEV): P100 (OD: P100 103 ms; OS: P100 135,94 ms) (**Figura 4**).

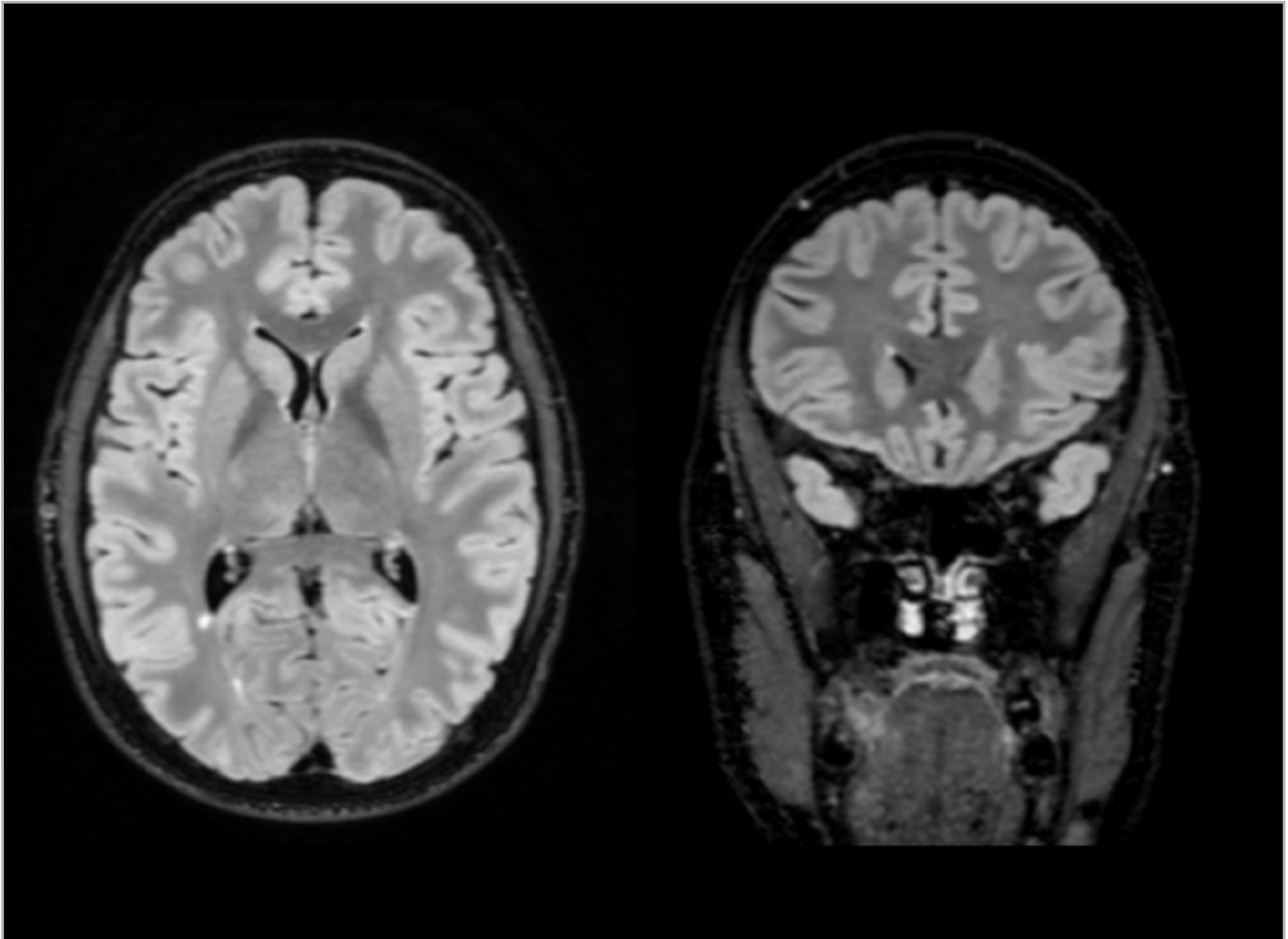


Figura 1. RM cerebral en secuencias FLAIR. Corte axial que muestra una lesión hiperintensa periventricular periatrinal derecha. Corte sagital que muestra una lesión hiperintensa yuxtacortical parasagital frontal izquierda.



Figura 2. RM cervical en secuencias T2 que muestra una lesión hiperintensa situada a la altura de los cuerpos vertebrales C1-C2.

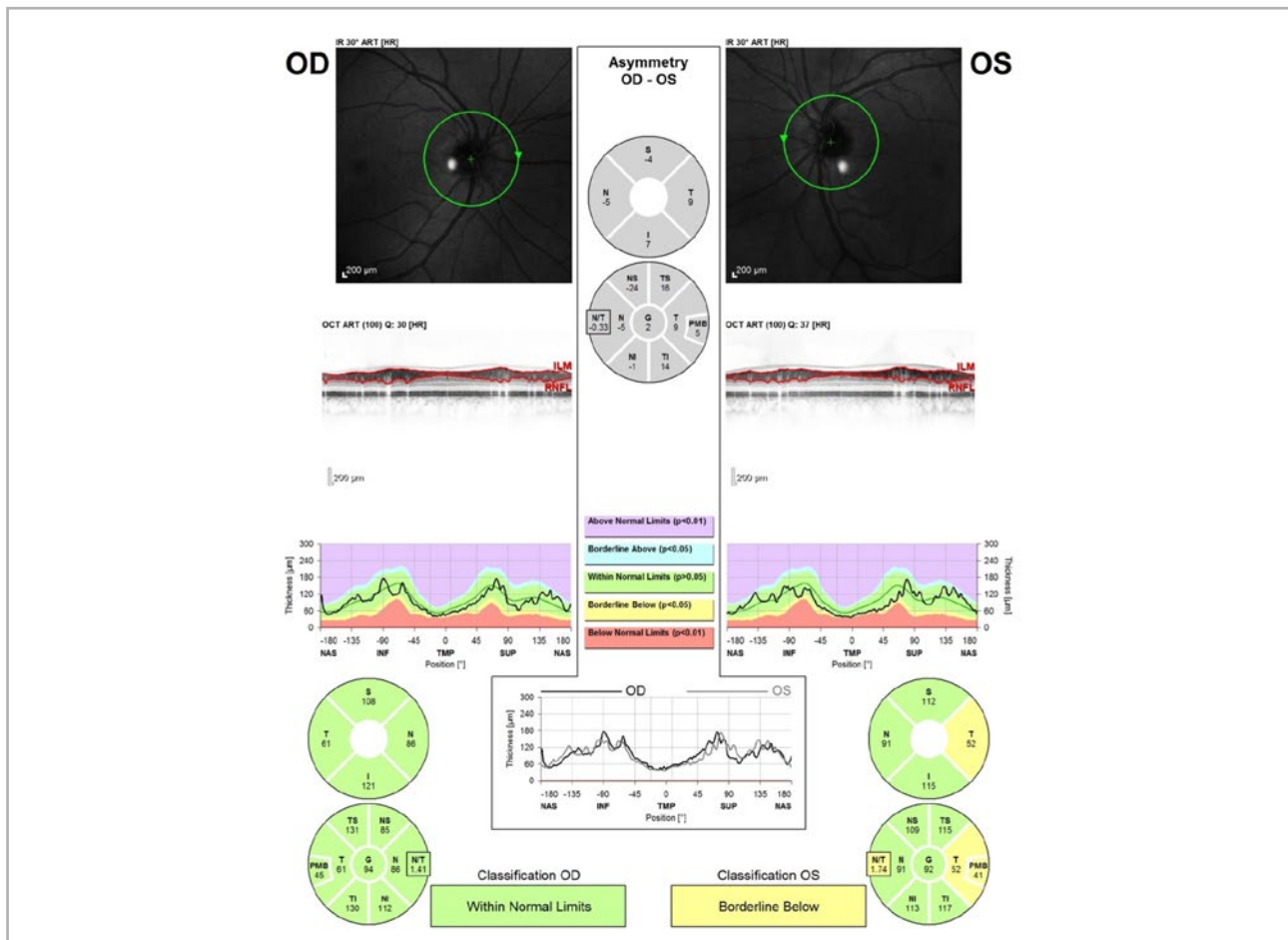


Figura 3. OCT que muestra un grosor de la capa peripapilar de fibras de la retina (RNFL) media dentro de parámetros normales en ambos ojos, pero con un adelgazamiento de la RNFL en cuadrante temporal de OS.

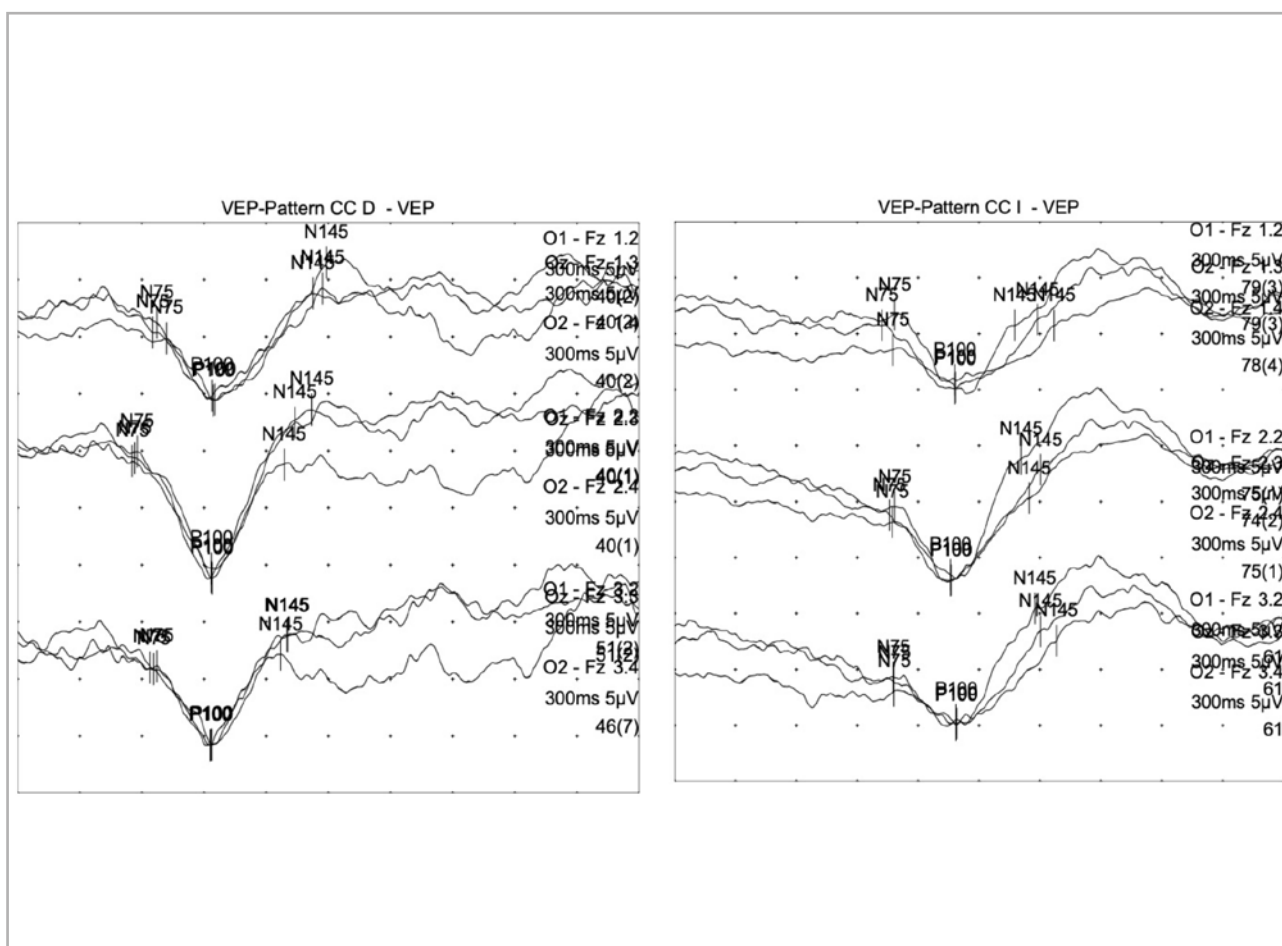


Figura 4. Potenciales evocados visuales.

Evolución

Acude a consulta 1 mes después de la administración de metilprednisolona y con el resultado de las pruebas solicitadas ambulatoriamente.

La paciente refiere mejoría significativa de la sintomatología, con recuperación del 90%, presentando en la consulta leve discromatopsia con agudeza visual normal.

Se revisan las pruebas complementarias. Analizando la RM cerebral y cervical la paciente cumple criterios McDonald 2017 de diseminación en espacio (DIS) (1 lesión periventricular, 1 lesión yuxtacortical y 1 lesión medular). Sin embargo, no cumple los criterios de diseminación en tiempo (DIT), ya que solo existe captación de gadolinio en el nervio óptico, y con los criterios actuales el nervio óptico no se considera para los criterios DIT.

Por este motivo, se le diagnostica inicialmente de síndrome clínico aislado.

Dado que la sospecha de EM es alta, se le realizó una punción lumbar, 3 meses después de la administración de la metilprednisolona con presencia de bandas oligoclonales (BOC) IgG positivas en LCR, sin presencia de BOC IgM ni IgM lipidoespecíficas.

Los resultados de inmunología y serologías descartan un LES y enfermedades infecciosas como la sífilis, VIH y borreliosis.

La OCT muestra un adelgazamiento en el cuadrante temporal del OI y los PEVs un aumento de la latencia de la P100.

Con estos resultados, la paciente fue diagnosticada de esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR), iniciándose tratamiento modificador de la enfermedad.



Comentario

Ante un primer episodio de neuritis óptica hay que pensar en causas infecciosas, enfermedades autoinmunes, enfermedades oftalmológicas y enfermedades desmielinizantes. Para ello se realizan las siguientes pruebas: analítica, serologías, ANAs, resonancia magnética cerebral y medular, punción lumbar y si es factible tomografía de coherencia óptica y potenciales evocados visuales.

En ocasiones, si existe una alta sospecha clínica de etiología desmielinizante, en los servicios de urgencias se inicia tratamiento con corticoterapia antes de la realización de una resonancia magnética. La administración de corticoides puede disminuir la captación de contraste de las lesiones en RM y puede ser causa de falsos negativos en el análisis de la presencia de BOC en LCR.

Con la actualización de los criterios de McDonald de 2017, el diagnóstico de EM ante un primer brote y con solo una RM ha aumentado, sin embargo, debido a lo anterior, en pacientes en los que se ha iniciado tratamiento corticoideo, pueden no observarse lesiones captantes de gadolinio ni BOC en LCR.

En nuestro caso, la paciente presentaba captación en el nervio óptico, pero actualmente el nervio óptico no está incluido dentro de las localizaciones para DIS ni DIT, por lo que no pudo ser diagnosticada sólo con la RM. Sin embargo, las lesiones en pruebas de imagen eran típicas de EM.

En la OCT se muestra un adelgazamiento de la RNFL en el cuadrante temporal del OI típico de EM, y no se muestran alteraciones en los cuadrantes superior e inferior que serían más típicos de NMO.

Los potenciales evocados visuales muestran un alargamiento de la latencia de la P100 en el OI que indican desmielinización y no daño axonal. Por este motivo, inicialmente la paciente fue diagnosticada de CIS, pero dada la alta sospecha, pasados 3 meses de la administración de corticoides, se realizó una punción lumbar que confirmó el diagnóstico, sin necesidad de esperar a la aparición de un segundo brote o actividad en RM.

Conclusiones

- La afectación del nervio óptico es una de las formas de presentación más frecuentes de la EM. Sin embargo, actualmente el nervio óptico no se incluye dentro de una de las localizaciones típicas para DIS en los criterios de McDonald 2017, aunque fue propuesto como quinta localización típica en los criterios MAGNIMS 2016.
- La OCT es una técnica de gran utilidad para objetivar afectación del nervio óptico en pacientes con antecedentes de neuritis óptica, pero también en pacientes que no han presentado clínica ocular.
- La actualización de los criterios de McDonald de 2017 aumenta la sensibilidad, pero disminuyen la especificidad diagnóstica.
- Ante un paciente con un CIS que no cumple criterios de DIT por RM, es fundamental la realización de una punción lumbar para realizar un diagnóstico de EMRR de forma precoz.
- El tratamiento corticoideo puede disminuir la captación de contraste de las lesiones y puede ser causa de falsos negativos en el análisis de la presencia de BOC en LCR.