

Diagnóstico de la esclerosis múltiple (en niños y adultos)

El diagnóstico de la esclerosis múltiple, los diferentes diagnósticos diferenciales, en especial otras enfermedades inflamatorias idiopáticas

Autor: Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller H *Lancet*. 2017 Apr 1; 389(10076):1336-1346.

Página 1



Resumen

- El diagnóstico de esclerosis múltiple se basa sobre los signos y síntomas neurológicos, junto con evidencia de la diseminación de las lesiones del SNC en el espacio y el tiempo. La RM suele ser suficiente para confirmar el diagnóstico, pero en algunos pacientes se debe obtener más información del examen del LCR y las pruebas neurofisiológicas.
- Es importante diferenciar la esclerosis múltiple de otras enfermedades que se caracterizan por desmielinización (por ej, el trastorno del espectro de la neuromielitis óptica y la encefalomiелitis diseminada aguda) y de enfermedades no desmielinizantes como la enfermedad crónica de los pequeños vasos y otras causas inflamatorias, granulomatosas, infecciosas, metabólicas y genéticas semejantes a la esclerosis múltiple.
- Los adelantos en la RM y las pruebas serológicas y genéticas aumentaron mucho la precisión para distinguir la esclerosis múltiple de estas enfermedades.

► INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple es una enfermedad crónica, desmielinizante, del sistema nervioso central (SNC) en la que interviene la inmunidad. Se puede manifestar con cambios en la sensibilidad, la movilidad, el equilibrio, la función esfinteriana, la vista y la función cognitiva.

Aunque el curso de la enfermedad es muy variable, muchas personas llegan a sufrir discapacidad irreversible y la esclerosis múltiple es una de las principales causas de discapacidad neurológica en adultos jóvenes. La enfermedad se clasifica en recurrente-remitente o primaria progresiva según su curso inicial.

La forma recurrente-remitente es más frecuente, afecta al 85–90% de los pacientes y se caracteriza por recurrencias (episodios de disfunción neurológica que duran un mínimo de 24 hs ¹) seguidos por períodos de remisión. La recuperación de las recurrencias es variable y puede ser incompleta.² Esta forma de esclerosis múltiple afecta a adultos jóvenes (media de edad al inicio 30 años) y afecta 3 veces más a las mujeres que a los hombres.³

||| *El diagnóstico precoz y certero de la esclerosis múltiple es esencial porque en la actualidad hay tratamientos eficaces*

La evidencia sugiere que esta forma podría estar en aumento, especialmente en las mujeres.³ La esclerosis múltiple primaria progresiva (10–15% de los pacientes) se caracteriza por el aumento insidioso, de progreso lento, de la discapacidad neurológica, habitualmente sin recurrencias.² Esta forma se manifiesta a mayor edad que la esclerosis múltiple recurrente-remitente (media de edad al inicio 40 años) y no hay diferencias según el sexo.

El diagnóstico precoz y certero de la esclerosis múltiple es esencial porque en la actualidad hay tratamientos eficaces para la forma recurrente-remitente. El diagnóstico se basa sobre la presencia de síntomas y signos clínicos y los datos de la RM, que es muy sensible para detectar las lesiones características del SNC.¹

► DIAGNÓSTICO

◆ Síntomas iniciales

Las manifestaciones iniciales de la esclerosis múltiple varían según la ubicación de las lesiones y la forma de la enfermedad (recurrente o progresiva). Según sus síntomas, los pacientes pueden consultar a una amplia gama de médicos, desde generalistas a oftalmólogos o traumatólogos y si se sospecha esclerosis múltiple será necesaria la rápida derivación a un neurólogo.

El cuadro 1 muestra algunos síntomas y signos iniciales frecuentes y otros menos frecuentes que sugieren otro diagnóstico

Cuadro 1: Manifestaciones iniciales típicas de la esclerosis múltiple recurrente-remitente y algunas manifestaciones atípicas que sugieren otro diagnóstico

Manifestaciones típicas
<ul style="list-style-type: none">• Neuritis óptica aguda unilateral• Diplopia debida a oftalmoplegia internuclear o parálisis del sexto par craneal*• Pérdida sensitiva facial o neuralgia del trigémino*• Ataxia cerebelosa y nistagmo• Mielopatía parcial• Síntomas sensoriales• Síntoma de Lhermitte• Debilidad asimétrica de los miembros• Tenesmo o disfunción eréctil
Manifestaciones atípicas
<ul style="list-style-type: none">• Neuritis óptica bilateral o neuritis óptica unilateral con escasa recuperación visual• Parálisis oculomotora total u oftalmoparesia fluctuante• Náuseas, vómitos o hipo intratables• Mielopatía transversa total con compromiso motor y sensitivo bilateral• Encefalopatía• Disminución cognitiva subaguda• Cefalea o meningismo• Cansancio o astenia• Síntomas constitucionales

*En un adulto joven (<40 años)

Un primer episodio de disfunción neurológica, presumiblemente debido a esclerosis múltiple **recurrente-remitente**, se denomina como síndrome clínicamente aislado.^{2,5} Las manifestaciones más comunes de este síndrome son la neuritis óptica unilateral aguda, una mielitis parcial o un síndrome del tronco encefálico.⁵ Las características que sugieren desmielinización como causa son la edad <40 años, el comienzo agudo o subagudo en horas o días, la deficiencia máxima dentro de las 4 semanas del inicio y la remisión espontánea.

En cambio el inicio de la esclerosis múltiple **primaria progresiva** se caracteriza por síntomas de progreso lento, con frecuencia una paraparesia asimétrica que evoluciona en meses o años,⁶ o, con menor frecuencia una hemiparesia progresiva o ataxia cerebelosa o, muy raras veces, insuficiencia visual o demencia.⁶

Cuando se estudia al paciente con esclerosis múltiple, es importante determinar el inicio y la evolución de sus síntomas, así como detalles de síntomas neurológicos previos que podrían indicar un episodio precoz no detectado y contribuir a determinar el diagnóstico y el curso de la enfermedad. El examen neurológico es importante para detectar las zonas involucradas del sistema nervioso central y proporcionar evidencia de otras lesiones

◆ Enfoques de investigación

En el paciente con sospecha de esclerosis múltiple, se recomienda efectuar una resonancia magnética (RM), ya que las alteraciones cerebrales se encuentran en casi todos los pacientes con esclerosis múltiple comprobada.⁷ La RM también es útil para descartar otras patologías (una lesión compresiva en un paciente con mielopatía progresiva) o identificar alteraciones que sugieren otro diagnóstico.

La RM cerebral muestra lesiones hiperintensas multifocales T2 de la sustancia blanca en zonas características: periventriculares (incluyendo el cuerpo calloso), juxtacorticales (corteza cerebral) e infratentoriales.⁹ Las lesiones de la médula espinal se observan en el 80–90% de los pacientes con esclerosis múltiple comprobada y hasta en la mitad de los que tienen síndrome aislado, generalmente en la médula cervical.^{10,11} Las lesiones se extienden sobre uno o dos segmentos vertebrales. Las lesiones se hacen más evidentes si se emplea el realce con gadolinio.

La red MAGNIMS propuso un protocolo estandarizado de RM a fin de contribuir al diagnóstico de la esclerosis múltiple.¹² Junto con las imágenes cerebrales con orientación axial MAGNIMS recomienda la secuencia recuperada de inversión de flujo atenuado T2 sagital, para detectar lesiones juxtacorticales y del cuerpo calloso y para diferenciar la esclerosis múltiple de otras enfermedades.^{12,13}

Se recomiendan imágenes ponderadas en T1 poscontraste en pacientes con lesiones cerebrales en la RM para el diagnóstico diferencial.^{12,13} Se recomienda la RM de la médula espinal en pacientes con mielopatía o cuando los datos de la RM cerebral no son diagnósticos de esclerosis múltiple.

En la mayoría de los pacientes con hallazgos típicos clínicos y de RM, no es necesario el examen del líquido cefalorraquídeo (LCR), pero contribuye al diagnóstico. Se pueden hallar aumento leve de los glóbulos blancos y las proteínas, aumento del índice de IgG y presencia de IgC con bandas oligoclonales que están ausentes en el suero.¹⁴ También se recomiendan pruebas neurofisiológicas de potenciales evocados en las vías visuales o auditivas.¹⁶

◆ Criterios diagnósticos y su aplicación clínica

El diagnóstico de esclerosis múltiple exige evidencia objetiva de las lesiones del sistema nervioso central diseminadas en tiempo y espacio y que no haya una mejor explicación para las manifestaciones clínicas y que se hayan considerado y descartado otros diagnósticos.¹⁸ Con el empleo de los criterios McDonald 2010, el diagnóstico de esclerosis múltiple se puede realizar solo con la clínica, sin embargo la RM se emplea para aportar evidencia de la diseminación en tiempo y espacio. Aquí habría que incluir el Panel 2

Cuadro 2: Criterios diagnósticos McDonald 2010 para la esclerosis múltiple. Las viñetas muestran que se necesita más evidencia

Por lo menos dos episodios con evidencia clínica objetiva de por lo menos dos lesiones

Ninguno

Por lo menos dos episodios con evidencia clínica objetiva de una lesión

La diseminación en el espacio se evidencia por:

- Por lo menos una lesión T2 en por lo menos dos de cuatro zonas del SNC afectadas en la desmielinización: periventricular, juxtacortical, infratentorial, y médula espinal.

- Otro episodio clínico en un lugar diferente

Un episodio con evidencia clínica objetiva de por lo menos dos lesiones

Diseminación en el tiempo evidenciada por:

- Presencia simultánea de lesiones asintomáticas con realce de gadolinio y sin él en una sola RM o una nueva lesión T2 y/o con realce de gadolinio en la RM de seguimiento.

- Segundo episodio clínico

Un episodio con evidencia clínica objetiva de una lesión

Diseminación en el espacio evidenciada por:

- Por lo menos una lesión T2 en por lo menos dos de cuatro zonas del SNC típicamente afectadas en la desmielinización: periventricular, juxtacortical, infratentorial y médula espinal.

- Segundo episodio clínico en un lugar diferente

Diseminación en el tiempo evidenciada por:

- Presencia simultánea de lesiones asintomáticas con realce con gadolinio y sin él en una sola RM o una nueva lesión T2 y/o con realce de gadolinio en la RM de seguimiento.

- Segundo episodio clínico

1 año de progresión de la enfermedad

Presencia de dos de:

- Por lo menos una lesión cerebral T2 en por lo menos un zona característica de esclerosis múltiple: periventricular, juxtacortical, o infratentorial.

- Por lo menos dos lesiones T2 de la médula espinal.

- LCR positivo (por lo menos dos bandas oligoclonales no presentes en el plasma, aumento del índice IgG o ambos).

Para la recaída de la esclerosis múltiple debe haber evidencia de diseminación en la RM, con un mínimo de una lesión T2 en por lo menos dos de cuatro sitios de las siguientes regiones: periventricular, yuxtacortical, infratentorial y medular.¹ La diseminación en el tiempo exige mayor definición con gadolinio en el paciente asintomático y lesiones sin gadolinio en la misma RM o una nueva lesión en la RM de seguimiento.¹

Los criterios de McDonald 2010 se aplican fácilmente y permiten el diagnóstico más temprano.¹⁹ Sin embargo, hay advertencias importantes cuando se emplean los criterios de la RM. Estos son para el diagnóstico de pacientes en los que se sospecha esclerosis múltiple, más que para diferenciar la esclerosis múltiple de otras enfermedades neurológicas.

La RM en pacientes con enfermedad cerebrovascular de los pequeños vasos y otros trastornos inflamatorios y no inflamatorios que afectan la sustancia blanca, e incluso en personas sanas, especialmente en ancianos, puede mostrar lesiones cerebrales que cumplen con los criterios de RM para esclerosis múltiple.²¹⁻²⁴

Los criterios de McDonald se crearon y se probaron según un síndrome clínicamente aislado en pacientes con síntomas típicos de esclerosis múltiple y no se deben aplicar a pacientes con síntomas neurológicos inespecíficos, como parestesias, mareos o cefalea, en los que el diagnóstico es mucho menos probable.

◆ El síndrome radiológico aislado

Debido al empleo extendido de la RM ocasionalmente se detectan signos radiológicos de esclerosis múltiple en personas asintomáticas. Estas lesiones desmielinizantes se deben diferenciar cuidadosamente de las lesiones inespecíficas de la sustancia blanca en la enfermedad cerebrovascular de los pequeños vasos y de las lesiones inespecíficas de la sustancia blanca, siendo esta última frecuente en pacientes con migraña.^{21,24}

La tercera parte de los pacientes con síndrome radiológico aislado se volverán sintomáticos en un seguimiento de 5 años (ya sea recaída o síntomas progresivos).²⁹ La juventud, el sexo masculino y la presencia de lesiones corticales o de la médula espinal evidenciadas con realce de gadolinio pueden ser signos de futura esclerosis múltiple.²⁹⁻³¹ Estos pacientes deben recibir recomendaciones adecuadas y un seguimiento apropiado.

► ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN POBLACIONES ESPECIALES

◆ Niños

Hasta el 5% de los pacientes sufre esclerosis múltiple en la infancia, del tipo recurrente-remite. ³² En niños < 12 años la enfermedad puede tener manifestaciones diferentes de las de los adolescentes y adultos, como encefalopatía, deficiencias neurológicas multifocales (generalmente con compromiso del tronco encefálico o el cerebelo) y convulsiones.³² La RM puede tener lesiones T2 hiperintensas extensas y confluentes que muestran llamativa resolución en las RM.³³ El cuadro clínico y los datos de la RM pueden ser sugestivos de encefalomielitis aguda diseminada.

Los niños de ≥ 12 años, generalmente presentan características clínicas y de RM similares a los adultos con síndrome clínico aislado.^{32,34} Los criterios McDonald 2010 poseen la misma sensibilidad y especificidad que para los adultos, pero no se deben aplicar cuando hay encefalopatía.

◆ Adultos mayores

Las personas de ≥ 50 años con esclerosis múltiple se consideran como de comienzo tardío de la enfermedad.³⁶ En este grupo etario predominan los hombres. El diagnóstico es más difícil porque las lesiones de la sustancia blanca secundarias a enfermedad cerebrovascular de los pequeños vasos son frecuentes en las RM del cerebro.^{7,37} En estos casos es de gran ayuda la RM de la médula espinal, porque en los ancianos sanos no hay lesiones a este nivel.¹¹ También son útiles la detección de bandas oligoclonales en el LCR y los potenciales evocados.

◆ Lesiones desmielinizantes atípicas

En la esclerosis múltiple, las lesiones cerebrales son pequeñas (< 1 cm de diámetro), ovoides con señal homogénea en secuencias de T2.⁹ Ocasionalmente, las lesiones desmielinizantes son atípicas, de mayor tamaño (> 2 cm de diámetro), con edema alrededor o de morfología diferente que sugieren neoplasia (glioma o linfoma primario del sistema nervioso central) o infección (absceso, leucoencefalopatía multifocal progresiva) y puede ser necesaria la biopsia. Las lesiones desmielinizantes atípicas también se observan en trastornos del espectro de la neuromielitis óptica y la encefalomielitis diseminada aguda.⁴¹

► DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial depende del cuadro clínico, con diferentes consideraciones en los pacientes con la forma recurrente-remite o la progresiva.

El diagnóstico diferencial incluye varias enfermedades inflamatorias idiopáticas del SNC y otras afecciones que comprometen la sustancia blanca (leucodistrofias hereditarias, vasculopatías y trastornos metabólicos) y otras enfermedades neuroinflamatorias (sarcoidosis, vasculitis y enfermedad de Behcet).

◆ Encefalomielitis aguda diseminada

Se trata de una enfermedad inflamatoria desmielinizante del SNC que afecta principalmente a los niños. Se caracteriza

por deficiencias neurológicas multifocales y encefalopatía. Los hallazgos de RM incluyen lesiones bilaterales de gran tamaño (> 1–2 cm) de la sustancia blanca. El LCR muestra linfocitosis y aumento de proteínas. Las características clínicas, los estudios por imágenes y los análisis de la encefalomiелitis aguda diseminada y de la esclerosis múltiple se superponen y para el diagnóstico de la encefalomiелitis debe haber alteraciones en el nivel de conciencia, cambios de conducta y de las funciones cognitivas.

◆ Trastornos del espectro de neuromielitis óptica

Esta infrecuente enfermedad se confunde fácilmente con la esclerosis múltiple y el mejor método para identificarla es la presencia de anticuerpos IgG patogénicos contra acuaporina 4 (AQP4-IgG). Afecta casi exclusivamente a mujeres a partir de los 39 años. Su identificación es importante porque el pronóstico y el tratamiento difieren sustancialmente de los de la esclerosis múltiple y cuanto más pronto se la trate mayores son las posibilidades de reducir la gravedad del cuadro.^{44,48}

El cuadro clínico se caracteriza por neuritis óptica bilateral, a diferencia de la esclerosis múltiple que es unilateral y se asocia con escasa recuperación de la vista. Incluye además miелitis transversa. Las lesiones características comprometen más de la mitad de la longitud del nervio óptico. El curso de la enfermedad en la mayoría de los pacientes es recurrente con acumulación de discapacidad en el tiempo. Los episodios de miелitis se asocian con lesiones longitudinalmente extensas de la médula espinal en la RM (por lo menos tres cuerpos vertebrales) con compromiso de la médula central.⁴⁹ En cambio en la esclerosis múltiple las lesiones comprometen solo uno o dos cuerpos vertebrales y son periféricas.

⇒ Controversias y dudas

Si bien se efectuaron progresos importantes en el diagnóstico de la esclerosis múltiple, aún persisten dudas. La importancia de los estudios por imágenes⁶⁵ y el análisis del LCR⁶⁶ son lo más discutido. Las recomendaciones aconsejan la RM de la médula espinal en pacientes con síntomas de miелopatía o cuando los datos de la RM cerebral no son diagnósticos de esclerosis múltiple.¹²

Sin embargo, las lesiones de la médula espinal pueden ser muy útiles para diagnosticar la esclerosis múltiple (las lesiones de la médula espinal no se producen con el envejecimiento saludable ni con la enfermedad cerebrovascular¹¹ y proporcionan más evidencia de diseminación en el espacio¹⁰) y podrían proporcionar importante información pronóstica.⁶⁷

Por ello se propuso el estudio por imágenes de toda la médula espinal en todos los pacientes con presunta esclerosis múltiple.⁶⁸ Los criterios de McDonald 2010 no exigen un examen del LCR.⁶⁶ La sensibilidad de las bandas oligoclonales es inferior al 100% y podría ser mucho más baja en personas con un primer episodio desmielinizante,¹⁵ que suele ser cuando se efectúa la punción lumbar. Sin embargo, las bandas oligoclonales podrían brindar más información¹⁵.

El realce de las lesiones con gadolinio proporciona evidencia de la diseminación y también puede ayudar en el diagnóstico diferencial.^{1, 12} Las recomendaciones aconsejan obtener imágenes ponderadas T1 poscontraste.¹²

Los criterios de RM para la esclerosis múltiple exigen un equilibrio entre la sensibilidad (diagnóstico precoz) y la especificidad (diagnóstico correcto). El equilibrio óptimo entre sensibilidad y especificidad con el empleo de los criterios de la RM es incierto. El empleo de los criterios de McDonald brinda el diagnóstico de la esclerosis múltiple considerablemente antes que con los criterios clínicos solos y facilita así un tratamiento más temprano.¹⁹

Los datos tradicionales de la RM cerebral son solo modestamente pronósticos de discapacidad a largo plazo.⁸ Los criterios de McDonald identifican un subgrupo de pacientes con un episodio único y evidencia en la RM de diseminación en tiempo y espacio, que no experimentan otras recurrencias aún con seguimiento alejado.⁷¹

Anteriormente se hubiera considerado que este grupo sufría el síndrome clínicamente aislado en lugar de esclerosis múltiple. Los cambios en el criterio diagnóstico podrían estar cambiando favorablemente el pronóstico aparente de la esclerosis múltiple (el llamado fenómeno de Will Rogers), independientemente de cualquier efecto de los tratamientos de la enfermedad y aunque el curso de la misma no haya cambiado.⁷²

⇒ Conclusiones y perspectivas a futuro

Los criterios diagnósticos actuales para la esclerosis múltiple integran los datos clínicos y los de la RM y permiten un diagnóstico más temprano y fiable de la enfermedad que los datos clínicos solos, lo que puede facilitar el tratamiento más temprano. La mejor forma de aplicar los criterios es en cada paciente que tiene síntomas y signos típicos de esclerosis múltiple y una vez descartados los diagnósticos diferenciales pertinentes. Si persiste la incertidumbre

diagnóstica se puede obtener más información con el examen del LCR y con los potenciales evocados.

A pesar de la utilidad de los criterios de McDonald, la red MAGNIMS propuso recientemente varias modificaciones, como la inclusión de las lesiones del nervio óptico, las lesiones corticales y las sintomáticas en la diseminación en el espacio y la estandarización de los criterios de diseminación en el espacio para la esclerosis múltiple recurrente-remitente, la esclerosis múltiple primaria progresiva y el síndrome radiológico aislado.⁶⁸ Algunas de estas recomendaciones se basan en la evidencia^{73,74} y otras en el consenso de especialistas.

Nuevas versiones de los criterios de McDonald podrían permitir la inclusión de nuevas técnicas de RM con mejor especificidad patológica.^{12, 68} La materia gris cortical con frecuencia es afectada por la esclerosis múltiple, pero las lesiones corticales raras veces se ven en las secuencias habituales de la RM. Se ven mejor con la secuencia de doble inversión recuperación (DIR) o las técnicas de recuperación de la inversión sensible a la fase.^{73,75} Las lesiones de la materia gris cortical podrían ser útiles para diagnosticar esclerosis múltiple y no se hallan en el trastorno del espectro de la neuromielitis óptica⁷⁶ o la migraña.²⁴

Las lesiones de la esclerosis múltiple tienen una distribución perivenular y al emplear T2* o estudios por imágenes ponderados por susceptibilidad de RM se puede detectar una vena central en la mayoría de las lesiones de esclerosis múltiple.⁷⁷ La presencia del signo de la vena central podría ayudar a diferenciar la esclerosis múltiple del trastorno del espectro de la neuromielitis óptica⁷⁸ y las lesiones de la sustancia blanca debidas a enfermedad de los pequeños vasos, la migraña y el envejecimiento saludable.⁷⁷

Las investigaciones también se centran en nuevos **biomarcadores** del LCR y de los líquidos corporales que se asocian con la aparición de esclerosis múltiple en pacientes con el síndrome clínico aislado, aunque aún se debe determinar su utilidad para diferenciar la esclerosis múltiple de otras enfermedades.⁷⁹

La evidencia de que el adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas del nervio retiniano se observa en la esclerosis múltiple significa que la tomografía de coherencia óptica se podría emplear para el pronóstico de la progresión desde el síndrome clínico aislado a la esclerosis múltiple y podría contribuir a diferenciar a esta del espectro de la neuromielitis óptica⁸⁰ y del síndrome de Susac.⁸¹

Los criterios diagnósticos para la esclerosis múltiple y los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica cambiaron en los últimos años a medida que fueron surgiendo nuevos datos anatomopatológicos, inmunológicos, de estudios por imágenes, clínicos y terapéuticos. Cabe esperar cambios a futuro en los criterios diagnósticos para la esclerosis múltiple y otras enfermedades inflamatorias del SNC a medida que los conocimientos y la experiencia clínica evolucionan.

Resumen y comentario objetivo: Dr. Ricardo Ferreira

Referencias bibliográficas:

- 1 Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; **69**: 292–302.
- 2 Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; **83**: 278–86.
- 3 Hirst C, Ingram G, Pickersgill T, Swingle R, Compston DA, Robertson NP. Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in South East Wales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; **80**: 386–91.
- 4 Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; **85**: 177–89.
- 5 Brownlee WJ, Miller DH. Clinically isolated syndromes and the relationship to multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 2014; **21**: 2065–71.
- 6 Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2007; **6**: 903–12.
- 7 Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R, et al. Assessment of MRI criteria for a diagnosis of MS. *Neurology* 1993; **43**: 905–09.
- 8 Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008; **131**: 808–17.
- 9 Fazekas F, Barkhof F, Filippi M, et al. The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* 1999; **53**: 448–56.
- 10 Sombekke MH, Wattjes MP, Balk LJ, et al. Spinal cord lesions in patients with clinically isolated syndrome: a powerful tool in diagnosis and prognosis. *Neurology* 2013; **80**: 69–75.
- 11 Bot JC, Barkhof F, Lycklama a Nijeholt G, et al. Differentiation of multiple sclerosis from other inflammatory disorders and cerebrovascular disease: value of spinal MR imaging. *Radiology* 2002; **223**: 46–56.
- 12 Rovira A, Wattjes MP, Tintore M, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process. *Nat Rev Neurol* 2015; **11**: 471–82.

13 Garg N, Reddel SW, Miller DH, et al. The corpus callosum in the diagnosis of multiple sclerosis and other CNS demyelinating and inflammatory diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; **86**: 1374–82.

14 Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol* 2005; **62**: 865–70.

15 Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; **84**: 909–14.

16 Leocani L, Comi G. Clinical neurophysiology of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol* 2014; **122**: 671–79.

17 Negrotto L, Tur C, Tintore M, et al. Should we systematically test patients with clinically isolated syndrome for auto-antibodies? *Mult Scler* 2015; **21**: 1802–10.

18 Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;**13**: 227–31.

19 Brownlee WJ, Swanton JK, Altmann DR, Ciccarelli O, Miller DH. Earlier and more frequent diagnosis of multiple sclerosis using the McDonald criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; **86**: 584–85.

20 Montalban X, Sastre-Garriga J, Filippi M, et al. Primary progressive multiple sclerosis diagnostic criteria: a reappraisal. *Mult Scler* 2009;**15**: 1459–65.

21 Liu S, Kullnat J, Bourdette D, et al. Prevalence of brain magnetic resonance imaging meeting Barkhof and McDonald criteria for dissemination in space among headache patients. *Mult Scler* 2013;**19**: 1101–05.

22 Nielsen JM, Korteweg T, Barkhof F, Uitdehaag BM, Polman CH. Overdiagnosis of multiple sclerosis and magnetic resonance imaging criteria. *Ann Neurol* 2005; **58**: 781–83.

23 Selchen D, Bhan V, Blevins G, et al. MS, MRI, and the 2010 McDonald criteria: a Canadian expert commentary. *Neurology* 2012;**79**: S1–15.

24 Absinta M, Rocca MA, Colombo B, et al. Patients with migraine do not have MRI-visible cortical lesions. *J Neurol* 2012; **259**: 2695–98.

25 Montalban X, Tintore M, Swanton J, et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2010;**74**: 427–34.

26 Patrucco L, Rojas JI, Miguez JS, Cristiano E. Application of the McDonald 2010 criteria for the diagnosis of multiple sclerosis in an Argentinean cohort of patients with clinically isolated syndromes. *Mult Scler* 2013; **19**: 1297–301.

27 Huh SY, Kim SH, Kim W, et al. Evaluation of McDonald MRI criteria for dissemination in space in Korean patients with clinically isolated syndromes. *Mult Scler* 2014; **20**: 492–95.

28 Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009; **72**: 800–05.

29 Okuda DT, Siva A, Kantarci O, et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One* 2014;**9**: e90509.

30 Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, et al. Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: follow-up of 70 patients. *Arch Neurol* 2009; **66**: 841–46.

31 Giorgio A, Stromillo ML, Rossi F, et al. Cortical lesions in radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2011; **77**: 1896–99.

32 Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler* 2013; **19**: 1261–67.

33 Chabas D, Castillo-Trivino T, Mowry EM, Strober JB, Glenn OA, Waubant E. Vanishing MS T2-bright lesions before puberty: a distinct MRI phenotype? *Neurology* 2008; **71**: 1090–93.

34 Peche SS, Alsheklee A, Kelly J, Lenox J, Mar S. A long-term follow-up study using IPMSSG criteria in children with CNS demyelination. *Pediatr Neurol* 2013; **49**: 329–34.

35 Sadaka Y, Verhey LH, Shroff MM, et al. 2010 McDonald criteria for diagnosing pediatric multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2012; **72**: 211–23.

36 Tremlett H, Devonshire V. Is late-onset multiple sclerosis associated with a worse outcome? *Neurology* 2006; **67**: 954–59.

37 de Seze J, Delalande S, Michelin E, et al. Brain MRI in late-onset multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2005; **12**: 241–44.

38 Wallner-Blazek M, Rovira A, Fillippi M, et al. Atypical idiopathic inflammatory demyelinating lesions: prognostic implications and relation to multiple sclerosis. *J Neurol* 2013; **260**: 2016–22.

39 Seewann A, Enzinger C, Filippi M, et al. MRI characteristics of atypical idiopathic inflammatory demyelinating lesions of the brain: A review of reported findings. *J Neurol* 2008; **255**: 1–10.

40 Lucchinetti CF, Gavrilova RH, Metz I, et al. Clinical and radiographic spectrum of pathologically confirmed tumefactive multiple sclerosis. *Brain* 2008; **131**: 1759–75.

41 Hardy TA, Reddel SW, Barnett MH, Palace JDM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Atypical inflammatory demyelinating syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2016; **15**: 967–81.

42 Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008; **14**: 1157–74.

- 43 Schwarz S, Mohr A, Knauth M, Wildemann B, Storch-Hagenlocher B. Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study of 40 adult patients. *Neurology* 2001; **56**: 1313–18.
- 44 Trebst C, Jarius S, Berthele A, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol* 2014; **261**: 1–16.
- 45 Zekeridou A, Lennon VA. Aquaporin-4 autoimmunity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; **2**: e110.
- 46 Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, et al. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: a review. *Mult Scler* 2015; **21**: 845–53.
- 47 Kitley J, Leite MI, Nakashima I, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain* 2012; **135**: 1834–49.
- 48 Kimbrough DJ, Fujihara K, Jacob A, et al. Treatment of Neuromyelitis Optica: Review and Recommendations. *Mult Scler Relat Disord* 2012; **1**: 180–87.
- 49 Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology* 2015; **84**: 1165–73.
- 50 Ramanathan S, Prelog K, Barnes EH, et al. Radiological differentiation of optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, aquaporin-4 antibodies, and multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016; **22**: 470–82.
- 51 Matthews L, Marasco R, Jenkinson M, et al. Distinction of seropositive NMO spectrum disorder and MS brain lesion distribution. *Neurology* 2013; **80**: 1330–37.
- 52 Jarius S, Paul F, Franciotta D, et al. Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: results from 211 lumbar punctures. *J Neurol Sci* 2011; **306**: 82–90.
- 53 Waters PJ, McKeon A, Leite MI, et al. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology* 2012; **78**: 665–71.
- 54 Pittock SJ, Lennon VA, Bakshi N, et al. Seroprevalence of aquaporin-4-IgG in a northern California population representative cohort of multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2014; **71**: 1433–36.
- 55 Kister I, Paul F. Pushing the boundaries of neuromyelitis optica: does antibody make the disease? *Neurology* 2015; **85**: 118–19.
- 56 Kitley J, Woodhall M, Waters P, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. *Neurology* 2012; **79**: 1273–77.
- 57 Kitley J, Waters P, Woodhall M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study. *JAMA Neurol* 2014; **71**: 276–83.
- 58 Kim SM, Woodhall MR, Kim JS, et al. Antibodies to MOG in adults with inflammatory demyelinating disease of the CNS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; **2**: e163.
- 59 Hacohen Y, Absoud M, Deiva K, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies are associated with a non-MS course in children. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; **2**: e81.
- 60 Reindl M, Rostasy K. MOG antibody-associated diseases. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; **2**: e60.
- 61 Flanagan EP, Weinshenker BG, Krecke KN, et al. Short myelitis lesions in aquaporin-4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *JAMA Neurol* 2015; **72**: 81–87.
- 62 Costa C, Arrambide G, Tintore M, et al. Value of NMO-IgG determination at the time of presentation as CIS. *Neurology* 2012; **78**: 1608–11.
- 63 Solomon AJ, Weinshenker BG. Misdiagnosis of multiple sclerosis: frequency, causes, effects, and prevention. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; **13**: 403.
- 64 Solomon AJ, Klein EP, Bourdette D. "Undiagnosing" multiple sclerosis: the challenge of misdiagnosis in MS. *Neurology* 2012; **78**: 1986–91.
- 65 Hutchinson M. Spinal cord MRI should always be performed in clinically isolated syndrome patients: Commentary. *Mult Scler* 2014; **20**: 1690–91.
- 66 Hutchinson M. CSF oligoclonal bands are important in the diagnosis of multiple sclerosis, unreasonably downplayed by the McDonald criteria 2010: Commentary. *Mult Scler* 2013; **19**: 719–20.
- 67 Swanton JK, Fernando KT, Dalton CM, et al. Early MRI in optic neuritis: The risk for disability. *Neurology* 2009; **72**: 542–50.
- 68 Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGN MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol* 2016; **15**: 292–303
- 69 US Food and Drug Administration. FDA evaluating the risk of brain deposits with repeated use of gadolinium-based contrast agents for magnetic resonance imaging (MRI). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm455386.htm> (accessed Nov 8, 2016).
- 70 European Medicines Agency. EMA reviewing gadolinium contrast agents used in MRI scans. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Gadoliniumcontaining_contrast_agents/human_referral_prac_000056.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f (accessed Nov 8, 2016).
- 71 Chard DT, Dalton CM, Swanton J, et al. MRI only conversion to multiple sclerosis following a clinically isolated syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; **82**: 176–79.
- 72 Sormani MP, Tintore M, Rovaris M, et al. Will Rogers phenomenon in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2008; **64**: 42–43.

73 Filippi M, Rocca MA, Calabrese M, et al. Intracortical lesions: relevance for new MRI diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Neurology* 2010; **75**: 1988–94.

74 Brownlee WJ, Swanton JK, Miszkiet KA, Miller DH, Ciccarelli O. Should the symptomatic region be included in dissemination in space in MRI criteria for MS? *Neurology* 2016; **87**: 680–83.

75 Sethi V, Yousry TA, Muhlert N, et al. Improved detection of cortical MS lesions with phase-sensitive inversion recovery MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; **83**: 877–82.

76 Sinnecker T, Dorr J, Pfueller CF, et al. Distinct lesion morphology at 7-T MRI differentiates neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Neurology* 2012; **79**: 708–14.

77 Tallantyre EC, Morgan PS, Dixon JE, et al. A comparison of 3T and 7T in the detection of small parenchymal veins within MS lesions. *Invest Radiol* 2009; **44**: 491–94.

78 Kister I, Herbert J, Zhou Y, Ge Y. Ultrahigh-Field MR (7 T) Imaging of Brain Lesions in Neuromyelitis Optica. *Mult Scler Int* 2013; **2013**: 398259.

79 Teunissen CE, Malekzadeh A, Leurs C, Bridel C, Killestein J. Body fluid biomarkers for multiple sclerosis—the long road to clinical application. *Nat Rev Neurol* 2015; **11**: 585–96.

80 Bennett JL, de Seze J, Lana-Peixoto M, et al. Neuromyelitis optica and multiple sclerosis: Seeing differences through optical coherence tomography. *Mult Scler* 2015; **21**: 678–88.

81 Ringelstein M, Albrecht P, Kleffner I, et al. Retinal pathology in Susac syndrome detected by spectral-domain optical coherence tomography. *Neurology* 2015; **85**: 610–18.

