CAPÍTULO 12

ASPECTOS CLÍNICOS DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE: EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA, NOMENCLATURA Y MODALIDADES EVOLUTIVAS

CAMILO ARRIAGADA R., JORGE NOGALES-GAETE, JORGE GONZÁLEZ V. y JACQUELINE SHERPENISSE I.

INTRODUCCIÓN

Desde las descripciones originales de Cruveilhier y Carswell en lo patológico (citados por Marburg [48]) y de Charcot [9] y sus discípulos en los aspectos histopatológicos y clínicos, los criterios diagnósticos en la Esclerosis Múltiple (EM) han sido delimitados a través de las primeras décadas del siglo XX por clínicos notables como Oppenheim[64], Marburg[48], Wilson[96], L´Hermitte[41] y Mc Alpine[52]. Actualmente, series clínicas extensas, con centenares de casos, han enriquecido notablemente el conocimiento en el tema [1, 6, 11, 21, 25, 39, 41, 43, 49, 52, 59, 66, 90, 91], aún cuando debemos tener presente que aportes clínicos fundamentales, como los de Marburg[48] y Wilson[96], fueron edificados sobre poco más de 100 casos.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

La necesidad de criterios diagnósticos uniformes ha llevado a elaborar normas por calificados comités de expertos [45, 51b, 72, 77, 79]. Esto ha hecho posible efectuar estudios epidemiológicos, con ellos se ha definido mejor la historia natural de la afección y se han podido realizar y evaluar ensayos terapéuticos. En 1970 Kurtzke, en su excelente artículo en el Handbook of Neurology de Winken & Bruyn [39], recomendaba calurosamente los criterios propuestos por Schumacher [79] en 1965, que establecía la categoría de EM segura, cierta o definida ante a) una afección recurrente-remitente (RR), con alteraciones por más de 24 horas y al menos dos brotes, con intervalos de un mes o más ó b) ante un cuadro polifocal con progresión continua o en escalones por seis o más meses. En ambos casos, los signos neurológicos debían indicar claramente dos o más localizaciones en el eje longitudinal, o bien en el plano transverso con intervalos y remisiones apropiadas, compromiso preferente de sustancia blanca, afección de inicio entre los 10 y 50 años y adecuada exclusión de otras alternativas etiológicas.

El comité de Rose [77] en 1976, mantiene los criterios de Schumacher basados en la disociación o dispersión de las alteraciones en el tiempo y el espacio, ratificados como la regla de oro por múltiples autores [10, 15, 16, 25, 33, 49, 51-54, 66, 68, 77] y define las categorías de EM probable y posible. Categoriza como EM probable los casos RR con evidencias objetivas de sólo una localización o los casos con sólo un brote, aunque sean claramente polilocalizados. Declara como EM posible los casos RR sin signos neurológicos o los progresivos con una sola focalización, en los cuales se han excluido otras alternativas causales. Con el advenimiento de la imagen de Resonancia Magnética (IRM) estas categorías mantienen aún su vigencia, pero con una fuerza y frecuencia bastante menor. La validez de los criterios

Esclerosis Múltiple. Una Mirada Ibero-Panamericana - Capítulo 12
Camilo Arriagada R. - Jorge Nogales-Gaete (Editores)
Arrynog - Ediciones. Santiago de Chile. 2002

diagnósticos enumerados está refrendada por la comprobación anatomopatológica en dos series necrópsicas [18, 27].

En 1983, el comité de Poser [72] agrega como criterios adicionales las evidencias aportadas por los métodos paraclínicos y en especial el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR). Se define entonces como EM segura apoyada por laboratorio a) los casos RR con un foco clínico, evidencias de otro foco en potenciales evocados (PE) y bandas oligoclonales (BOC) en LCR, b) los casos con un brote polifocal con BOC ó c) los brotes únicos con signos clínicos de un foco, evidencia de otra localización por PE y además BOC.

En la esquematización expuesta, la presencia de BOC aparece implícitamente como un sustituto de tiempo de evolución y los PE como evidencia de polilocalización, lo que permitiría considerar el diagnóstico de la afección ante brotes aislados o solitarios, clínicamente uni o polifocales. En el capítulo precedente de este volumen, Poser y Brinas hacen explícito que los métodos paraclínicos constituyen una simple expansión del examen neurológico y que la dispersión temporal de las evidencias es necesaria para configurar la categoría EM definida, extendiendo además los límites de edad de 10 a 59 años.

De acuerdo con los conceptos actuales [19, 73, 88], la actividad plasmocitaria y la producción local de inmunoglobulinas es un atributo relativamente tardío [42], aunque persistente [54, 63, 73] en la enfermedad. Sin embargo, debe insistirse en la concienzuda exclusión de otras alternativas etiológicas, habida cuenta [50, 54, 62, 68] de la presencia de BOC en encéfalomielitis diseminada aguda (ADEM; acute disseminated encephalomyelitis), neurolúes, neuroborreliosis, mielopatía por HTLV-1, encefalitis esclerosante subaguda, otras meningoencefalitis virales, colagenosis sistémicas, afecciones paraneoplásicas y condiciones tan diversas como las malformaciones vasculares intrarraquídeas.

La importancia diagnóstica del estudio del LCR en la EM se ha desdibujado con el advenimiento de la imagen de resonancia magnética. Una pléyade de autoridades [3, 14, 19, 32, 63, 68, 69, 72, 88] destacan su importante contribución, no desvirtuada [54, 68] por la positividad de las BOC en otras condiciones y Wekerle [94] aboga por no abandonar tan importante ventana de estudio a los aspectos inmunológicos de la afección, un punto también enfatizado en este volumen en el capítulo 24 sobre Exploración del LCR por Oehninger.

En nuestro medio, por razones no definidas –sin excluir aspectos metodológicos– la contribución al diagnóstico de las BOC es baja (50%), aún en casos de larga evolución, una situación similar a la reportada en países asiáticos [97].

A. Miller [54] puntualiza su reticencia a la categoría de LSD MS (laboratory supported diagnosis multiple sclerosis), en casos con solo un brote y delimita como la indicación precisa de la punción lumbar a aquellos casos con dos brotes y demostración de sólo un foco anatómico, para pasar de la categoría de EM probable a la de LSD MS.

Incorporando la imagenología moderna al procesamiento diagnóstico, los requisitos para aceptar como EM segura una sola localización lesional clínicamente expresiva (vg. neuritis óptica, mielitis segmentaria, rombencefalitis) o un primer brote polifocal son: IRM [28, 29, 31, 56, 69] con múltiples localizaciones, signos categóricos de distintas edades lesionales y grados variables de actividad, además de LCR compatible y la consabida exclusión de otras alternativas etiológicas.

Aún así, la formulación diagnóstica no puede sobrepasar el nivel de Esclerosis Múltiple probable y se hace necesario (vide

infra) el seguimiento clínico y/o imagenológico para la categoría EM definida o segura.

En el capítulo pertinente de este volumen, Terra y cols. comentan los hallazgos de IRM, los patrones que le confieren tanto sensibilidad como especificidad diagnóstica [20, 51, 61, 67, 69] y la importante contribución al conocimiento de la dinámica evolutiva de la afección. El aporte sobresaliente de la IRM al diagnóstico justifica [26, 31, 56, 67] la creación de la categoría EM definida respaldada por imagen de resonancia magnética. Debe, no obstante, quedar explícito que muchos expertos [28, 51, 56, 82, 83, 85], en una visión que compartimos, no consideran que la simple demostración de lesiones múltiples (sugerentes de desmielinización), en una afección localizada monofásica sea aceptable como indicio de disociación o dispersión en el tiempo a no ser que así lo demuestren exámenes seriados con aparición de nuevas lesiones, la presencia de "hoyos negros" [86] o alteraciones atróficas.

Paty [69] ha evaluado el aporte diagnóstico de los métodos paraclínicos en dos alternativas topográficas y evolutivas contrapuestas, como son los casos con un brote monosintomático de Neuritis Optica (NO) y otros con mielopatía crónica progresiva (MCP). En las NO cuya IRM tenía caracteres fuertemente sugerentes de EM (66% de la serie), la positividad tanto de las BOC como de los potenciales evocados somatosensoriales (PESS) fue de 47% y con IRM negativa, las BOC estuvieron presentes en el 31% y los PESS alterados en el 22%. En la MCP con IRM encefálica fuertemente sugerente (60%), cuyo tiempo de evolución era apreciablemente mayor, la positividad fue de 77% para BOC y de 75% para potenciales evocados visuales (PEV) alterados, lo que se redujo a 51% y 38% respectivamente cuando la IRM fue negativa.

McDonald [51b], ha liderado el más reciente esfuerzo del Panel Internacional de Expertos sobre Diagnostico de la EM, (publicado en el 2001, cuando nos encontrábamos en la etapa final de la edición de la presente monografía) actualizando los criterios diagnósticos publicados por el panel en 1983 [72]. Dentro de las relevantes contribuciones de este trabajo, destacan: la explicitación del "síndrome sugerente de EM" de presentación monosíntomatica; la integración en plenitud de la IRM, la clarificación de algunas definiciones y la caracterización de la forma progresiva primaria.

MODALIDADES EVOLUTIVAS

Las alternativas evolutivas de la afección son extremadamente caprichosas. Marburg [48], en 1936, comentaba que el patrón más frecuente es el RR y que uno de cada siete casos (14,2%) eran progresivos desde el inicio. Ulteriormente, en 1955, Mc Alpine y Compston [52] representan las modalidades de evolución con esquemas que han sido difundidos en muchas otras publicaciones, aquí los mantenemos como referentes y se presentan con algunas modificaciones en ilustraciones ad hoc.

La evolución clásica es la recurrente-remitente (RR) en la cual alternan brotes o recurrencias con remisiones inicialmente completas (Figura 1 A - C) (Caso Clínico I, ver al final de este Capítulo), para empezar a acumular alteraciones defectuales luego de cierta latencia (Figura 1 C y D) (Casos Clínicos II y III).

La sumatoria de estos defectos clínicos permanentes pasa con frecuencia por una fase de estabilización de variada duración, que algunos pueden interpretar erróneamente como fase crónica progresiva secundaria [39].

La modalidad evolutiva RR, con prolongada mantención de validez en actividades de la vida cotidiana (AVC) y de

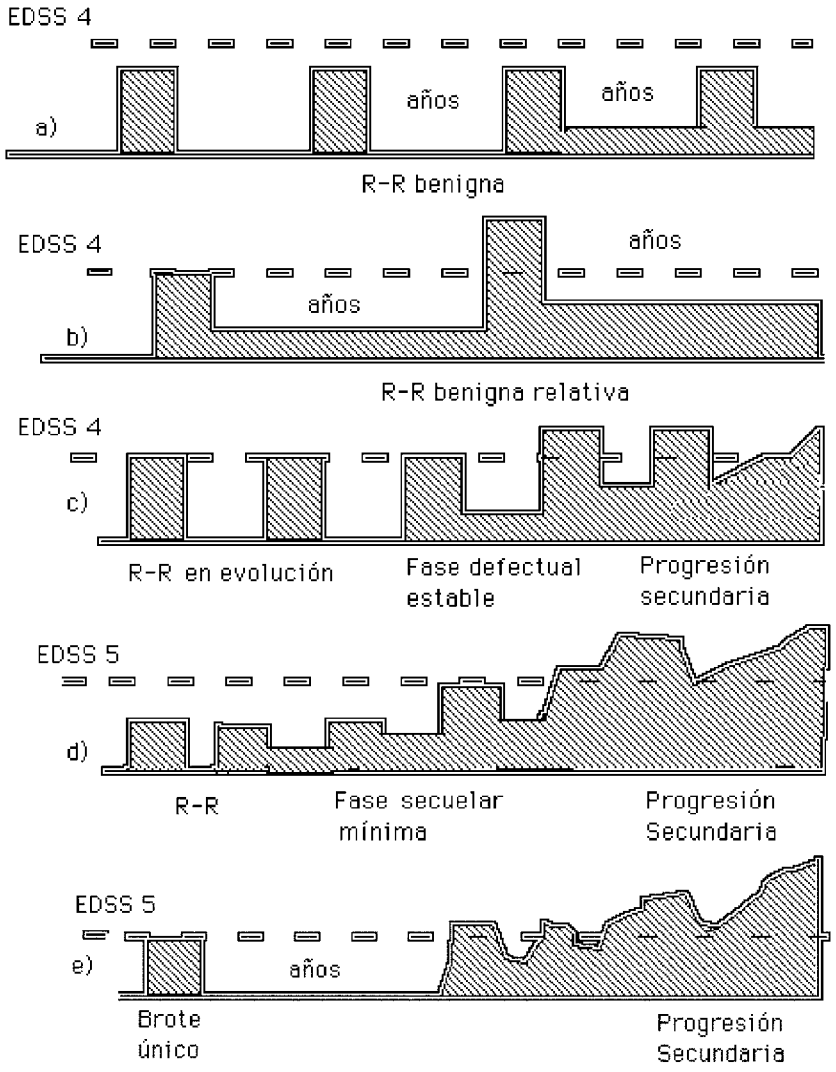


Figura 1. Formas recurrentes de la esclerosis múltiple.

capacidad laboral, configura la forma RR benigna (Caso Clínico II). En los períodos de remisiones completas y cuando no se dispone de información fidedigna acerca de los hallazgos neurológicos en los brotes previos, el diagnóstico quedaría solo al nivel de Esclerosis Múltiple posible de no contar con el respaldo de IRM.

El riesgo de progresión crónica ha sido estimado por McAlpine [52] en 10% después de los primeros tres brotes y en 7% por cada brote ulterior, alcanzando a 40% al cabo de 10 años. Los estudios en terreno de Weinschenker [89-91, 93] y Ebers [15, 16] dan cifras de progresión crónica de 12% en los primeros cinco años, 41% a 10 años, 57% a los 15 años y 90% sobre 26 años, lo que significa además que el 10% de los casos RR no se hacen progresivos aún después de prolongada evolución. Hemos tenido la oportunidad de seguir casos de EM benigna con 45 años de evolución, que acumularon defectos neurológicos importantes hasta el nivel EDSS 6,5 (EDSS - expanded disability status scale) para presentar entonces un brote con cuadriplejía y cefaloplejía por extensa

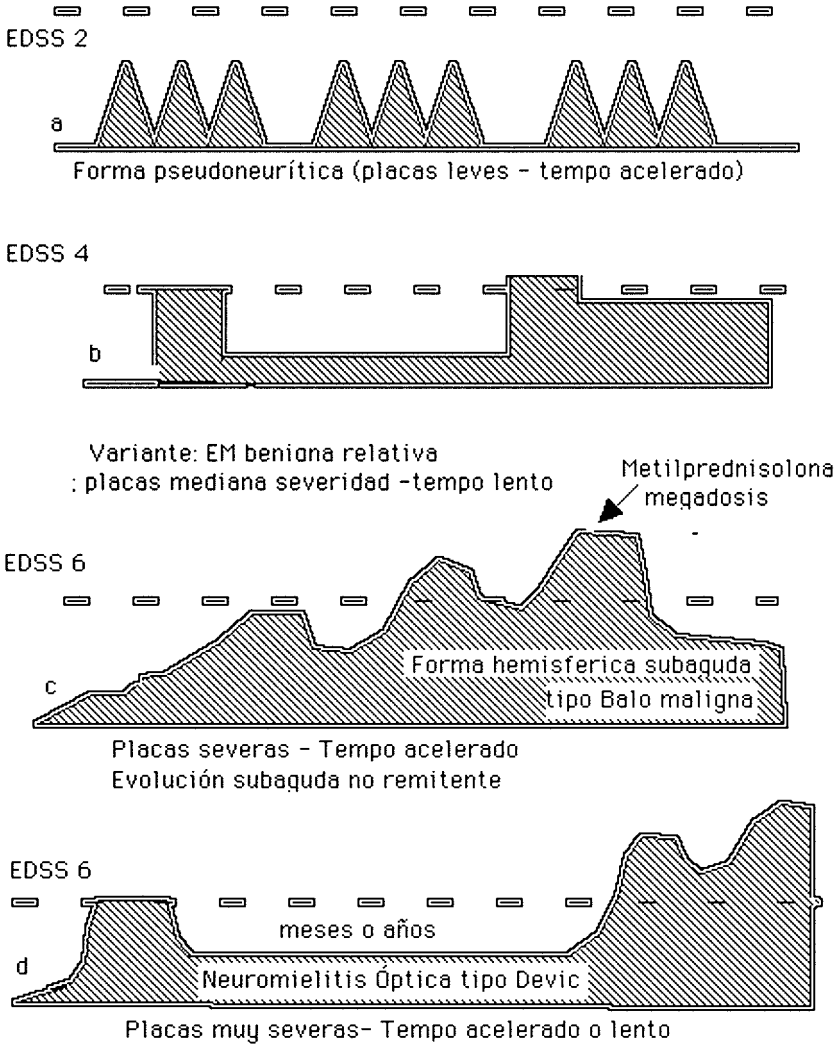


Figura 2. Conceptos de severidad y tempo en EM de Lumsden.

placa en la unión bulboespinal, de la cual recupera con tratamiento esteroidal hasta el nivel 7.

McAlpine y Compston [52] comentan especialmente los casos en los que un brote inicial único con remisión completa es seguido (Figura 1 E), después de larga fase latente o quiescente, de un rebrote con remisión parcial y evolución progresiva importante (progresión severa secundaria de tipo recurrente progresiva) y nos advierten de la inevitable cuota de incertidumbre de las formulaciones pronósticas en esclerosis múltiple. Esta misma situación, de curso recurrente progresivo, puede darse (Figura 1 D) después de 15 años de evolución RR benigna [83] o aún después de 25 años (Caso Clínico II).

En EM existen también casos de forma RR (Figura 1 B) en los cuales cada brote deja algunas alteraciones secuelares, pero el reducido número de brotes con largos intervalos quiescentes, el compromiso moderado en cada oportunidad y la recurrencia en distintos sistemas funcionales configuran un panorama catalogable como be-

nigno relativo y con capacidad laboral prolongada. (Forma "RR benigna relativa") (Caso Clínico III). En nuestra casuística se incluyen pacientes con 33 y 40 años de evolución en nivel EDSS 6.

Al evaluar la evolución de la Esclerosis Múltiple, es pertinente reiterar los conceptos de Lumsden [46], de que las características clínicas de la enfermedad dependen de la severidad de la placa y del tempo o patrón temporal de dispersión espacial de las placas. Como se ha mencionado antes, caben muchas combinaciones de esas dos variables que se ilustran en la Figura 2. Brotes con alteraciones muy severas, caracterizan a la maligna neuromielitis óptica de tipo Devic (Figura 2 D), cuyo tempo puede ser acelerado o lento. Numerosos brotes con manifestaciones sensitivas, sin defectos funcionales remanentes (Figura 2 A), caracterizan a las formas pseudo-neuríticas sensitivas, transitoriamente benignas. Pocos brotes con largos intervalos, pero defectos secuelares no invalidantes en cada uno de ellos, es la situación de patrón RR benigno relativo ilustrada en la Figura 2 B y un curso subagudo, poco o nada remitente, con severas manifestaciones motoras, sensitivas y psíquicas caracteriza [13] a las formas hemisféricas de tipo Balò maligno (Figura 2 C) (Caso Clínico IV), o a las progresivas subagudas pseudotumorales [22, 34, 60]. En estos casos las placas, con cierto espectro de severidad, ocurren con una aglomeración topográfica peculiar y con un tempo de aparición continuado por semanas o meses.

Cuando las alteraciones neurológicas son sólo de mediana intensidad, hasta 5 en EDSS, catalogamos a esos casos como brote subagudo.

Las formas agudas y subagudas espontáneamente no remitentes tienen una confusa nomenclatura, designándose a muchas de ellas como EM tipo Marburg, con tiempos de evolución muy variables y una abigarrada topografía. Los atributos compartidos en las comunicaciones (muchas de ellas antiguas) son: la severidad de las alteraciones, la refractariedad a los recursos terapéuticos (que no existían antes de 1950), el carácter no remitente de la evolución y el desenlace fatal de la enfermedad. Marburg [48] insistía en que el sustrato neuropatológico no se diferenciaba de las formas clásicas; Lassmann [42] le asigna un carácter severo –incluyendo daño axonal relevante– y Johnson [30] relata en la categoría Marburg un caso con típicas lesiones necrotizantes de Neuromielitis óptica, de curso subagudo en días y ausencia de remisión, pero con inicio por un foco rombencefálico. De hecho, podrían calificarse como formas agudas todos los primeros brotes polisintomáticos de la Esclerosis Múltiple cuando la severidad de la afección alcanza o sobrepasa el puntaje 6.5 en la EDSS y el calificativo será especialmente justificado cuando el cuadro configura amenaza vital.

Los ejemplos más caracterizados de modalidades agudas o subagudas, en días o semanas y espontáneamente no remitentes, son las localizaciones rombencefálicas y medulares cervicales, combinadas o no [46], las cuales son potencialmente letales pero que pueden remitir de modo notable al tratar con megadosis de corticoides (Figura 3 A). Las formas encefalomielíticas diseminadas símiles de la EM evolucionan en forma subagudas, en semanas o meses y provocan alteraciones polisintomáticas muy importantes (Figura 3 B). En nuestra experiencia, las formas más agudas en días o un par de semanas son generalmente encefalomielitis diseminadas propiamente tales y no EM, pero igualmente hemos visto ADEM de evolución en escalones por 5 meses (Caso Clínico V) y los expertos, como Hallpike [25] y Kesselring [36] y los comi-

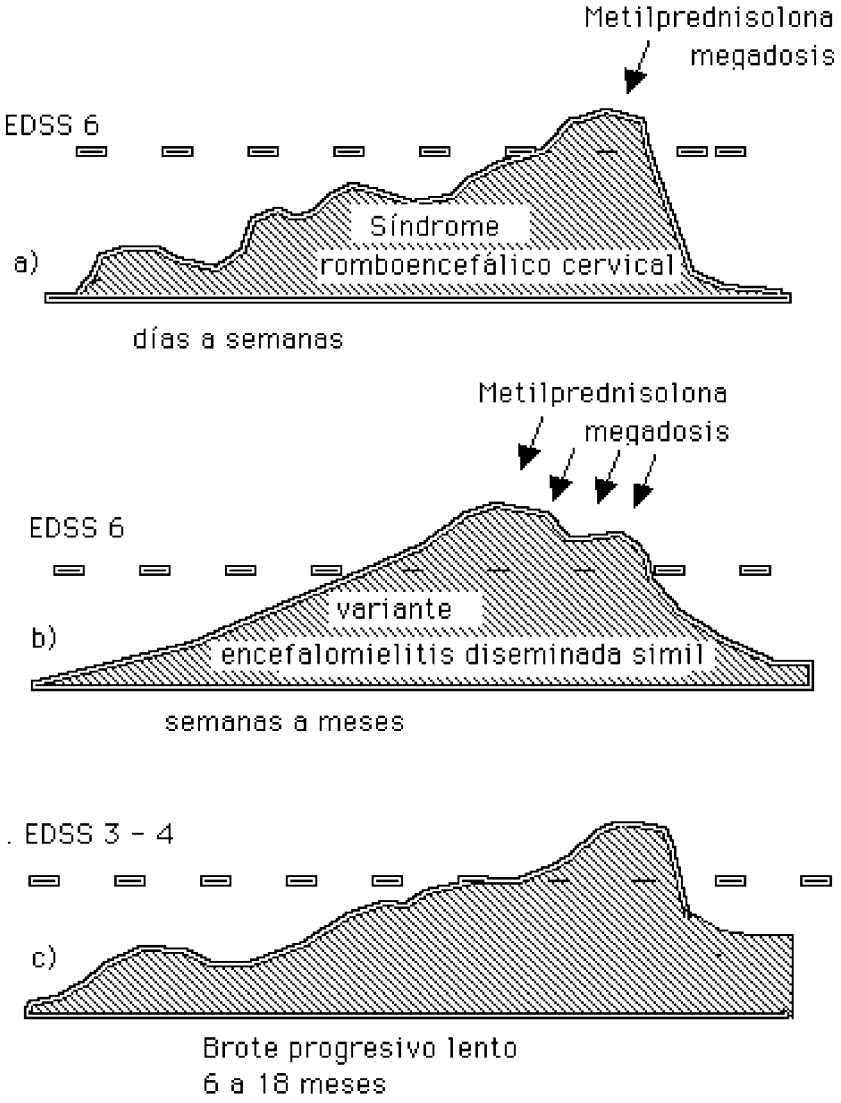


Figura 3. Formas agudas y subagudas de la esclerosis múltiple.

tés diagnósticos, vg Schumacher[79], requieren también para el diagnóstico de EM que la evolución progresiva exceda de 6 meses. Paty y Ebers[66] sin embargo aceptan plazos bastante menores.

Las conceptualizaciones de Poser y Brinar (ver capítulo previo en este volumen), respecto a la encefalomielitis diseminada aguda recurrencial y a la encefalomielitis diseminada multifásica, deben tenerse presentes. En ambos casos la afección cumple los requisitos de dispersión en el espacio y en el tiempo, a veces con intervalos de años, pero su particularidad es la recuperación clínica ad integrum y la casi total ausencia de lesiones secuelares en IRM, efectuados años después (Caso Clínico VI).

Es posible que algunos de los casos de EM aguda relatados por Lumsden[46], con predilección romboencefálica, pertenezcan a otra categoría de afección inflamatoria desmielinizante aguda, potencialmente recuperables sin secuelas.

Los puntos de controversia, en estos

casos, son: la dosificación y duración de las megadosis de corticoides, las secuelas clínicas, los defectos residuales después de un año en IRM y si estos hechos, sin prescindir de la decisiva evolución ulterior, tiene valor diagnóstico diferencial. En nuestra opinión, casos reportados como ADEM, por ejemplo por Mader et al [47], corresponden muy probablemente a EM agudas recuperadas con defectos secuelares clínicos e imagenológicos. Aunque parezca vaga o imprecisa, la denominación de casos de este tipo como "Afección inflamatoria desmielinizante aguda o subaguda", resguarda mejor los intereses de los pacientes ante los seguros de salud en Chile, que la designación precipitada de "Brote polisintomático inicial de Esclerosis Múltiple". En todo caso, debe tenerse presente, en el diagnóstico diferencial de estas modalidades evolutivas, la eventualidad de leucoencefalopatía por virus Herpes simple tipo 6 [7] y por VIH [5, 24]. Reder y Antel [74] enfatizan que la severidad del brote inicial no predice que la evolución ulterior sea severa o maligna pero siempre que, de acuerdo con las observaciones de Runmarker [78], se considere el atributo de remisión completa o importante.

Existen formas progresivas lentas en 6, 12, 18 o más meses que determinan alteraciones focales, sea medulares o de hemisferios cerebrales, de moderada intensidad (Figuras 3 C y 4 D) y que introducen el concepto de brote progresivo lento que se discute más abajo y que se reconoce como tal por presentar una significativa remisión clínica.

Las modalidades progresivas sin recurrencias configuran la forma primaria progresiva (PP) (Figura 4 A), relativamente infrecuente (6.2%) en la serie de Fernández [21], 7% en la de Anderson [4], aunque Marburg [48] la estimaba en 14% y Rodríguez [76] da incidencias aún mayores (17%), pero para el conjunto PP y PS. La modalidad progresiva primaria se caracteriza [52, 66] por curso progresivo de al menos 6 meses, aunque actualmente algunos autores [4, 12] exigen un año y otros [84] alargan el plazo a 2 años de evolución, la cual no debe ser precedida ni seguida de brotes o recurrencias, pudiendo sí presentar fluctuaciones menores y períodos de estabilización. Debe, además, considerarse como requisito la ausencia de remisiones, cuya existencia caracteriza una modalidad de evolución progresiva remitente no considerada en las clasificaciones actuales [45] y que ocurre en el 1% de las formas progresivas de Ellison [17]. Mac Alpine [52], Thompson [84] y Cothrell [12] han destacado que en algunos casos han habido brotes menores previos no valorados inicialmente y que configuran así formas transicionales entre las progresivas primarias y las secundarias.

Thompson [84], Kermode [35] Kidd [37] Wiebe [95] y otros han precisado que las formas progresivas primarias se caracterizan imagenológicamente a nivel encefálico por carga lesional modesta, lesiones pequeñas no confluentes, escasos focos que se refuerzan con Gadolinio y por presentar a menudo progresión clínica en ausencia de nuevas lesiones en IRM, atributos que, sin embargo, son inconstantes. Su localización preferente es medular [25, 50, 66] (Caso Clínico VII), y la extensión longitudinal con confluencia de las lesiones y/o de la atrofia puede ser importante (Caso Clínico VIII). Esta modalidad ocurren también en localizaciones tronco encefálicas - cerebelosas y con menor frecuencia [81, 84] en otras ubicaciones como hemisferios cerebrales (Caso Clínico IX) y aún en nervios ópticos [65]. Excepcionalmente, la modalidad progresiva ocurre simultáneamente a nivel medular, hemisférico, tronco encefálico y nervios ópticos.

La mediana hasta el nivel 6 en la EDSS es de aproximadamente 6 años para

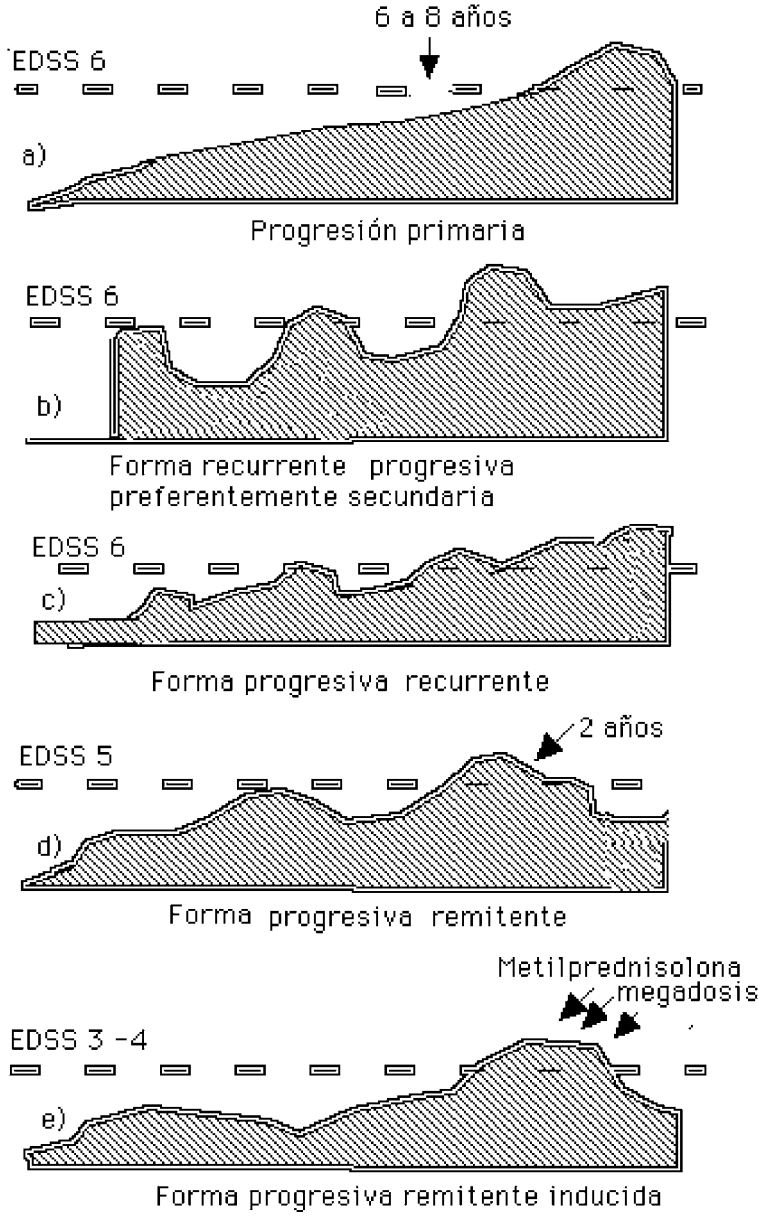


Figura 4. Formas progresivas de esclerosis múltiple.

Cothrell [12] y 4.5 años para Anderson [4]. Las evidencias patológicas establecen [75, 84] que la patología de estas formas es también inflamatoria (como las otras) pero con diferencias de grados.

Las formas progresivas secundarias (PS) ocurren (Figura 1 C, D y E) en las modalidades recurrentes - remitentes y comparten con ellas [66, 81] una carga lesional importante, un porcentaje significativo de lesiones que se refuerzan con Gadolinio y correlación positiva entre el deterioro funcional y el aumento de la carga lesional, con focos de alteración de BHE. En ocasiones, el perfil clínico es de estricta progresión, sin fluctuaciones, a pesar de tener numerosas

lesiones en actividad inflamatoria simultánea[81] y esto puede ocurrir sin presentar manifestaciones previas recurrentes- remitentes (Caso Clínico X).

En ensayos terapéuticos recientes (SPECTRIMS), la progresión secundaria fue definida por acentuación progresiva de la discapacidad por seis o más meses con deterioro de un punto completo en EDSS para pacientes hasta 5.5 y 0.5 puntos sobre nivel 6 en la escala de Kurtzke.

En una reciente reunión de consenso[45], se propusieron como variantes de las formas progresivas la forma recurrente-progresiva, supuestamente secundaria (Figura 4 B), en la cual la fase progresiva se inicia con un brote que remite parcialmente, seguido de recurrencias y progresión agregadas (Caso Clínico XI). Las interpretaciones alternativas de los expertos[55] fueron progresión escalonada de brotes sucesivos con recuperación incompleta o bien progresión secundaria y esta discrepancia motivó la supresión de la expresión recurrente-progresiva, que es mantenida no obstante en la notable monografía de Paty y Ebers[66, 67] de 1998 y que en la experiencia de Krementchutzky[38] identifica a un grupo de pacientes con tendencia progresiva más agresiva que otros grupos. En los pacientes con placas severas múltiples, la evolución recurrente progresiva parece una consecuencia lógica del sustrato patológico.

En la práctica clínica, la mayoría de estos casos, según Krementchutzky et al[38] encuadra en las formas progresivas secundarias. Se postulan[45] diferencias con la modalidad progresiva con recurrencias (Figura 4 C) que resulta también ser, en algunos casos, variaciones de las formas progresivas secundarias, aunque Anderson[4] y Krementchutzky[38] identifican la progresión con recurrencias con las formas progresivas primarias, tomando como criterio la evolución similar hasta los niveles 3 - 6 y 8 de la EDSS. Es llamativo que, aunque ambas series tenían documentación al menos parcial de IRM, los autores no hicieron estudio sistemático de ella y no consideraron para nada los postulados imagenológicos de Thompson[82, 83].

Kremenchutzky et al[38] hacen notar que un 28% de los casos progresivos primarios presentan recurrencias, a veces después de 2 o 3 décadas y que este hecho difumina los límites entre las formas recurrentes-remitentes y las progresivas. Una constatación semejante por Goodkin en 1989[23] fue interpretada como la sugerencia de variabilidad del patrón evolutivo en el tiempo, sin que pueda dejarse de lado la posibilidad de que distintas áreas topográficas en un mismo paciente tengan patrones evolutivos diferentes. La delimitación de las formas progresivas no es fácil y a las observaciones de Thompson[82, 83] hay que agregar las observaciones críticas de Kurtzke[39]. Este destaca que, en muchos casos, se trata de una condición simplemente estacionaria y que en otros es difícil evaluar rebrotes en un sistema funcional con alteraciones defectuales importantes y definir adecuadamente una línea base en ascenso continuo. Krementchutzky[38] consigna que en 8 casos, de una serie de 367 pacientes calificados como progresivos (poco menos del 2%), se verificó la acumulación de defectos no remitentes pero sin real progresión de la línea base de discapacidad. Debe considerarse, además, la interferencia de mecanismos de ajuste como la negación y la intercurrencia de depresión en pacientes crónicos e invalidados. De lo anterior, se deduce la falta de validez de la simple evaluación clínica del perfil evolutivo de los pacientes progresivos, siendo necesario complementar el enfoque clínico con IRM que incluya el uso de T1 Gd, y considerar la eventual respuesta al uso de corticoides.

Es de destacar también que en pacientes

con progresión originalmente secundaria, por ejemplo, a nivel de cerebelo y tronco, y con prolongada inmunomodulación con interferon beta 1a puede asistirse al deterioro del equilibrio sin que estudios prolijos de imágenes demuestren nuevas lesiones ni componente inflamatorio, como si se tratara de daño axonal no inflamatorio [10, 85] y remedando estrictamente un patrón de progresión primaria, lo cual demuestra una vez más los límites difusos de nuestras clasificaciones actuales.

Por otra parte, existen casos (Figura 4 D) de curso progresivo en los cuales ocurrieron remisiones espontáneas bien definidas luego de dos años, configurando una modalidad progresiva remitente que nos ilustra la dificultad para reconocer los brotes progresivos lentos, que remedan progresión crónica primaria.

NOMENCLATURA

A continuación, presentamos el núcleo central de la nomenclatura propuesta por Poser [72], adaptadas en algunos casos de los comités de expertos dirigidos por Schumacher[79], ya que continúan siendo referentes de gran consenso. Creemos importante mantener en mente qué entendemos por estos términos de cotidiano empleo clínico.

Inicio: la manifestación única o múltiple de alteración neurológica, de cualquier duración (aún breve de minutos u horas), que marca en evaluación retrospectiva el inicio de la afección. No corresponde al criterio "oficial" de brote, pero es validable actualmente por IRM.

Brote: las alteraciones o evidencias de disfunción neurológica con comprobación objetiva y que duran más de 24 horas y que ocurren en ausencia de intercurrencia febril. Los síntomas episódicos o paroxísticos, de minutos u horas (Figura 5b), no se consideran brotes, pero sí el período de días o semanas durante los cuales se presentan (ej: el fenómeno de L'Hermitte, parestesias serpiginosas, paresias leves o contracturas focalizadas). Debe sin embargo, quedar establecido que los síntomas paroxísticos [12, 84] pueden ocurrir tanto en las formas recurrentes-remitentes como en casos de

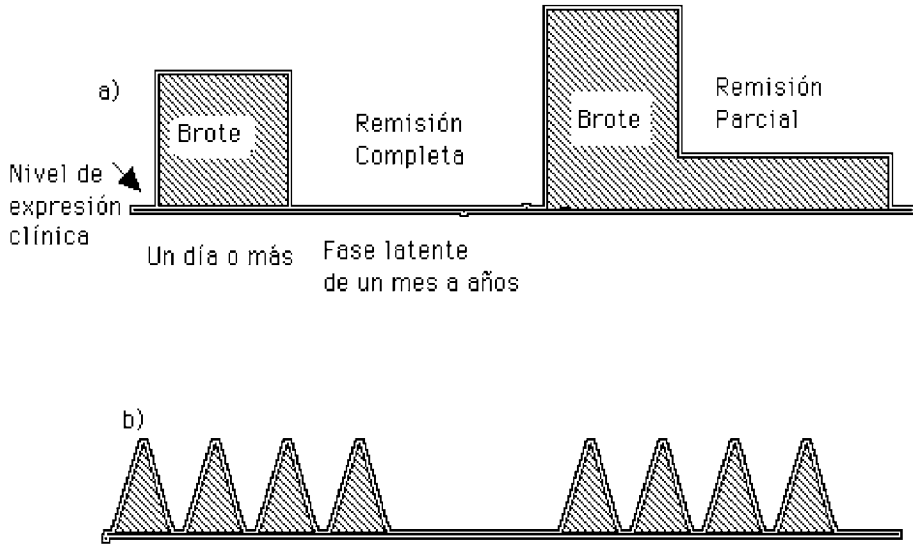


Figura 5. Evolución de la esclerosis múltiple.

evolución progresiva primaria. El brote no necesariamente dura más de 24 horas y, ocasionalmente la IRM demuestra el sustrato lesional de síntomas que duraron incluso menos de 60 minutos. No obstante estas constataciones, debe mantenerse el plazo mínimo de 24 horas para no hacer aún más nebulosa la definición de los patrones evolutivos.

Fase latente o *período quiescente* es el intervalo entre brote inicial o entre cualquier brote y el siguiente.

Remisión: es la resolución total o parcial (Figura 5a) de las alteraciones provocadas por un brote. Debe durar al menos un mes para estimarse significativa y las alteraciones nuevas que aparezcan dentro de ese período se contabilizan dentro del mismo brote, definiéndolo como polisintomático y/o polifocal en escalones. La recaída puede corresponder al mismo foco original que reanuda su actividad (recrudescencia) o corresponder a otro foco. Aún cuando la remisión es tanto más probable cuanto menos han durado las alteraciones, no es excepcional observar remisiones de un punto completo en la EDSS después de dos años o aún de cuatro años de evolución progresiva. Esto último, incluso en formas medulares con atrofia medular cervical segmentaria.

Queda aún por definir si las remisiones inducidas por corticoides, que impliquen cambio categórico en la EDSS y que persistan por más de 30 días, constituyen respaldo suficiente para cambiar la tipificación de un caso progresivo -remitente- inducido, a la condición o categoría de recurrente-remitente para fines de inmunomodulación con interferón beta.

Evidencia clínica de lesión: son los signos neurológicos, protocolizados por observador competente, que indican una alteración focal. A falta de evidencias persistentes, se acepta como constancia de un brote previo el protocolo clínico de un médico calificado.

Evidencia paraclínica de lesión: es la demostración de una o varias localizaciones lesionales por imágenes (generalmente IRM y pocas veces Tomografía Computada -TC) o por potenciales evocados (visuales, auditivos, somatosensitivos). Si no ha habido síntomas ni signos, la localización se denomina silente o subclínica. Si hay signos pero no síntomas o tan solo manifestaciones breves ó evanescentes, la lesión se denomina oligosintomática, p.ej.: hallazgo de oftalmoplejía internuclear (OIN) en paciente que niega diplopía y oscilopsia. Esta situación ocurre frecuentemente en las modalidades evolutivas primarias progresivas.

EVOLUCIÓN NATURAL DE LA ENFERMEDAD Y PRONÓSTICO

Actualmente con la IRM, resulta cada vez más frecuente encontrar lesiones desmielinizantes periventriculares inactivas como evidencia de brotes silentes previos al sintomático actual.

Se han realizado múltiples estudios [8, 43, 58, 70-72, 78, 87, 89, 91] para definir el significado pronóstico o trascendencia de diversos elementos o parámetros clínicos, por ej: edad de comienzo, sexo, fase latente, frecuencia de los brotes, etc. Mc Alpine [52] analizó la duración de la fase latente después del primer brote y agrupó los casos según tuvieran o no neuritis óptica (NO) inicial. Demostró una tasa global de recurrencia al año de 31%; a los 4 años los casos con NO recaían en el 60% y sin NO en el 75%, diferencia apenas sugerente de discreta mejor evolución con NO inicial. Mucho más expresivo fue, sin embargo, el hecho que los casos de larga latencia (sobre 15 años) ocurrían en el 17% de los casos con NO y sólo en el 5% sin NO.

El período de invasión de un brote es

variable, Mc Alpine[52] encuentra que, por lo común, es de algunas horas en el 22%, aunque con más frecuencia alcanza el cenit en 1 a 7 días (29%). Obviamente, la duda diagnóstica con enfermedad vascular es inevitable en todos los casos con perfil abrupto de instalación de las alteraciones, incluyendo la eventualidad de alteraciones focales hemisféricas al despertar. Los brotes polisintomáticos, con varios sistemas funcionales comprometidos, evolucionan en escalones en días o semanas sucesivas. Existen, sin embargo, formas monosintomáticas de evolución muy lenta en más de tres meses (17% según Kurtzke [39]). Nos parece necesario agregar, que diagnóstico diferencial de la EM con la patología vascular, se extiende a otras modalidades de evolución, como es comentado en el capítulo de IRM, en la sección "Diagnóstico Diferencial: acápite Vasculitis" e ilustrado en el Caso Clínico XII.

La tasa anual de recurrencia es un fenómeno reportado con datos conflictivos. Como comenta Kurtzke[39], debe considerarse la distinta confiabilidad de las encuestas basadas en brotes relatados respecto a los observados y de los estudios retrospectivos respecto a los prospectivos. En general, los casos controlados con cierta frecuencia –como en los ensayos terapéuticos– permiten detectar más brotes. Las observaciones de Weinshenker [90, 91, 93], Paty [66], Ebers [15, 16], Petzold [70], y Mathews [49] muestran que el promedio de brotes es claramente mayor en el primer año y que disminuye en los años siguientes. Weinshenker et al [90-93] demuestran que esto ocurre tanto en las formas RR puras como en las RR en evolución progresiva y en las progresiones con recurrencias. Utilizando la información de varias series y en períodos de varios años desde el inicio, se llega a tasas de recurrencia de 0,4 a 0,6 por año. De esto se deduce una latencia de recurrencia de 1.2 a 2.2 años después de un brote. Por ello, hay autores como Weinshenker [89], Ebers1 [5, 16] y Paty [66] que usan intervalos de 2 años al estudiar la frecuencia de los brotes u otros como Confavreux [11] y Runmarker [78] que eligen períodos de 5 años al analizar la significación pronóstica del número de brotes. Weinshenker [89], Paty [66] y Ebers [15] describen la frecuencia de los brotes en los primeros dos años como baja si está entre 0 y 1, intermedia entre 2 y 4 y alta cuando es igual o mayor de 5 brotes.

Aunque hay opiniones discrepantes, parece demostrado el valor pronóstico del número de brotes en los primeros dos años. Weinshenker et al [89] estudiaron su relación con el tiempo hasta el nivel 6 de la EDSS (en que se compromete seriamente la capacidad de marcha) y demuestran que con menos de dos brotes el intervalo es de 18 años, entre 2 y 4 brotes es de 13 años y sobre 5 brotes de 7 años. Sin embargo, Confavreux [11] y Runmarker [78] no encuentran relación entre el número de brotes en los primeros 2 y 5 años y el grado de discapacidad ulterior.

El parámetro más significativo de la evolución es la progresión de la discapacidad, como lo señala Jacobs en este volumen, y otros autores [15, 16, 66], tal como ella se mide en la escala de Kurtzke (ver más adelante). Weinshenker [90, 91] Paty y Ebers [66] consignan que la mediana para alcanzar el nivel EDSS 3: es de 7.7 años y el EDSS 6: de 15 años. Si se analiza con Kurtzke [39, 40] la progresión de la discapacidad a los 5 años se encuentra que hay un 18% de pacientes con alteraciones leves (bajo nivel 3 EDSS) y que en ellos se comprueba discapacidad severa 5 años después sólo en el 7% y a los 10 años en el 11.4%. El tiempo para llegar al nivel 6 u 8 en DSS [15, 16, 91] es tanto menor cuanto más breve haya sido el plazo para llegar al nivel 3 de la escala.

En resumen [16, 66, 89-91], el número de

TABLA 1

EVOLUCIÓN EN BROTES

	Mejora	*Igual*	*Peor*
Brote inicial	2/3	1/3	—
Rebrote	1/3	1/2	1/6
Brote prolongado			
6 meses	1/3	1/2	1/6
2 años	0	NE	NE

Ref.: Kurtzke [39]

TABLA 2

REPERCUSIÓN MOTORA EN LOS BROTES

	Brote inicial	*Brote polisintomático*	*6 años*	*16 años*
No marchan				
EDSS 7 ó más	0	5%	28%	64%
Marcha alterada				
EDSS 5-6	12%	28%	40%	22%

Ref: Kurtzke 1970[39]

brotes en los dos primeros años, la duración de fase latente y el plazo para la consolidación estable interbrotes de un grado moderado de discapacidad (EDSS 3) predice [39, 40] la restricción o invalidez futura expresada en los niveles 6 y 8 de la escala de Kurtzke.

Kurtzke [39] ha estudiado las expectativas de remisión en los brotes hospitalarios y encuentra que la tasa de remisión es inversamente proporcional a la duración de los síntomas, con 86% de remisión a los 7 días, 64% a las dos semanas y 38% al mes. Cuando las alteraciones se prolongan por 6 a 12 meses remite el 16% y entre uno y dos años solo el 7%. Rose [77] estima que el 75% de los brotes se recupera en 6 semanas.

En forma global, Kurtzke [39] establece el pronóstico de los brotes como se expone en la Tabla 1.

Ellison et al [17], en un estudio sobre la historia natural de la enfermedad, encuentran que en un período de dos años el 72% de los pacientes recurrentes-remitentes permanecen iguales (sin cambios en la EDSS), 25% tiene deterioro y un 3% muestran mejoría. En ese mismo período, los pacientes progresivos aparecen estables en el 82%, 17% muestra deterioro y en un 1% hay mejoría. De donde se deduce que, en el corto plazo, las alternativas evolutivas son recurrencia-remitencia, progresión o estabilidad, con esta última como el patrón dominante.

La creciente discapacidad provocada por los brotes en función del tiempo se expresa muy bien en la estadística de Kurtzke [39], que correlaciona la repercusión motora (EDSS: 5-6 y 7 ó más) en brote inicial mono y polisintomático, a los 6 y 16 años (Tabla 2).

Esto demuestra que el compromiso fun-

cional, importante al inicio, es más frecuente en los brotes polisintomáticos y que en los brotes tardíos ocurre con mayor gravedad en función del tiempo. Runmarker y Andersen [78] destacan como elementos pronósticos importantes de un brote: el compromiso de varios sistemas funcionales, su reversibilidad y la latencia al próximo episodio, haciendo explícito que el brote polisintomático es una contingencia potencialmente grave durante toda la evolución de la enfermedad.

También en las formas progresivas primarias, el compromiso de 3 o más sistemas funcionales y el tiempo en alcanzar el nivel 3 en la EDSS augura evolución más rápida a la invalidez y una expectativa vital considerablemente menor [4, 12, 38].

Se supone que series como las de Kurtzke [39] configuran una cohorte hospitalaria seleccionada, exclusivamente masculina y de casos de severidad superior al promedio, y que por ello sobrestimaría el grado de discapacidad esperable en la evolución, que debiera ser mejor representada en los estudios en terreno. Por las observaciones de Rodríguez [76], de Ebers [15] y Weinshenker [90-93], se comprueba que a los 18 años de evolución no caminan o han fallecido del 15 al 30% de los casos, 10 a 25% requieren ayudas en la marcha, pero que del 50 al 65% marchan aún en forma independiente. En la serie de Kurtzke [40], el 54% de los pacientes con 15 años de evolución está bajo score 6 y bajo el score 5 el 14% de los casos con 16 años [39]. Miller el al [57] en Nueva Zelandia, encuentran que sólo el 14% de los casos con 25 años de evolución tiene discapacidad leve o moderada.

De aquí surge la definición de las formas benignas de la EM recurrente-remitente. Thorpe [85] en 1996, en un estudio de 10 casos RR controlados con IRM mensual por un año, encuentra 2 casos sin actividad clínica ni imagenológica. Stone [80], en EM de tipo RR con alteraciones moderadas, encuentra 15 pacientes sin actividad lesional en IRM seriadas y sin rebrotes clínicos y acuña el concepto de grupos de alta y baja actividad.

En el capítulo de IRM, en la sección "Formas Evolutivas" se comentan algunos elementos imagenológicos que podrían tener correlación pronóstica. Al respecto, nos parece interesante destacar, la aparente carencia de significado pronóstico del número de lesiones con alteración de BHE y refuerzo en T1 Gd, en el corto o mediano plazo, ilustrado en los Casos Clínicos XIII y XIV, así como el eventual valor de predicción positiva de progresión, que sugiere la topografía del compromiso subependimario, en el ángulo lateral de los ventrículos, rostrum y esplenio del cuerpo calloso, ilustrado en los Casos Clínicos XV y XVI.

La baja actividad prolongada en el tiempo es la base de la condición de benignidad, ratificada en buena condición funcional, con alteraciones piramidales y cerebelosas leves o moderadas a los 5, 10 y 15 años. En general, en las formas recurrentes-remitentes ocurre que, a mayor deterioro funcional hay mayor frecuencia de lesiones activas con Gd y tendencia creciente al menoscabo funcional (forma progresiva secundaria).

Para orientar el pronóstico en EM, se pueden enumerar como los factores favorecedores de una evolución potencialmente benigna [44, 52, 71, 78, 87] los siguientes:

– Inicio temprano: adulto joven,
  Brote inicial monosintomático.
– Inicio con neuritis óptica o alteraciones sensitivas.
– Pocos brotes en los 2 años iniciales.
– Larga fase latente.
– Patrón evolutivo RR.
– Pocas alteraciones motoras paréticas o cerebelosas.
– Pocas alteraciones residuales post-

TABLA 3

SINTOMAS INICIALES EN ESCLEROSIS MULTIPLE*

Autor	Mc Alpine	Paty
Casos	1848 **	1702
Año	1954	1998
Paresia una o más extremidades	42%	14 %
- Desarrollo lento		8.9%
- Desarrollo abrupto		4.3%
- Síndrome transverso		0,7%
Parestesia - Hipoestesia extremidades	18%	30 %
L`Hermitte	—	1.8%
Neuritis Optica	21%	16 %
Parestesias Hipoestesia facial	2%	2.8%
Alteración Marcha		4,8%
Desequilibrio	(0,5-10-25%)	2,9%
Diplopia	13%	6,8%
Vértigos	7%	1,7%
Alteración esfinteriana	4%	1 %
Inicio polisintomático	NE	13,7%

* Recopilación 3 series.

* Con algunas modificaciones de las referencias.

brotes (por remisión completa o muy importante).
- Bajo nivel de actividad en IRM seriadas.
- Puntaje en EDSS menor o igual a 3 a los 5 años.

Kurtzke [39] definió el plazo de 5 años como un hito significativo para valorar la condición en la EDSS, demostrando que en esa época un puntaje bajo en la escala global o en las alteraciones motoras y cerebelosas predecía una condición funcional buena 5 o 10 años después, en lo cual coinciden también Runmarker y Andersen [78], Hallpike [25] y Weinshenker [89]. Los intentos de prolongar el plazo de evaluación a los 10 o 15 años, quita valor práctico a las formulaciones pronósticas y no significa que no pueda haber invalidez 10 años más tarde.

Los elementos pronósticos sugerentes de la posibilidad de evolucionar como formas severas son:

- Inicio tardío sobre los 45 o 50 años.
- Brotes iniciales con alteraciones paréticas, cerebelosas o tronco-encefálicas restrictivas o invalidantes (EDSS sobre 5, 6 ó más).
- Alteraciones sensitivas invalidantes (propioceptivas).
- Brote prolongado ó progresivo recurrente.
- Brotes frecuentes en los 2 años iniciales.
- Defectos secuelares acumulativos postbrotes por remisión incompleta.
- Varios sistemas funcionales comprometidos.
- Inicio temprano de la fase crónica progresiva (tanto secundaria como primaria).
- Condición restrictiva o invalidante en la EDSS a los 5 años.
- Alto nivel de actividad en controles de IRM.

Las variedades consideradas y denominadas como malignas en la Esclerosis Múltiple son las siguientes :

– Formas neuromielíticas tipo Devic.
– Formas hemisféricas subagudas, a menudo tipo Baló clásico.
– Formas mielíticas necrotizantes.
– Formas romboencefalíticas.
– Formas Agudas de EM.

Los síntomas iniciales de la afección, al igual que los que se presentan a lo largo de la evolución, son muy variados y destacan (Tabla 3): las alteraciones motoras paréticas, las fallas de coordinación, variada gama de parestesias, hipoestesias y de alteraciones visuales. La evolución del enfoque clínico, entre 1955 y 1998, se expresa en el mayor porcentaje de alteraciones sensitivas y de formas polisintomáticas en las series recientes.

Las cifras de diversas publicaciones indican claramente que con frecuencia hay combinaciones de síntomas y es digno de mención que hay considerable discrepancia [39] entre los síntomas y los signos, de suerte que en series seleccionadas por su expresividad clínica en el ejército de USA, los síntomas se expresaban en signos correlativos en menos del 50% y que, con frecuencia (56%), habría habido síntomas previos, cuyas evaluaciones no llegaron a conclusión alguna. Cabe anotar que en los brotes polisintomáticos, la corroboración por signos de los síntomas es más próxima o estrecha. Reder y Antel [74] comentan que el promedio de evolución entre síntomas y diagnóstico alcanza a 2.7 años y en el estudio de Olmsted (en Rodríguez[76]) había una media de 7 años entre la época de inicio y de diagnóstico.

Hay cierta correspondencia o paralelismo entre diversas publicaciones acerca de los síntomas iniciales. Las alteraciones motoras, con frecuencia, están referidas a una extremidad y con cierta frecuencia se expresan en inusitada fatigabilidad. Marburg [48] relata haber seguido casos en los cuales, la fatigabilidad de extremidades inferiores tardó un par de años en definirse como paraparesia objetiva y Achiron y col[2], en un estudio reciente, demuestran la inequívoca relación entre la fatigabilidad y el compromiso piramidal. Por otra parte, es llamativo que en la serie de Olmsted, en Rodríguez[76], 19% presentaba importante fatigabilidad como causa de discapacidad y Mathews [49], A. Miller [54] y Paty [66] estiman que esto debe considerarse un síntoma de actividad en la afección, homologable a las parestesias serpiginosas y recurrenciales de las presentaciones sensitivas.

Kurtzke [39] enfatiza la frecuencia de la cefalea, que en los brotes polisintomáticos llegó al 25%, constituyéndose en un síntoma desorientador o perturbador desde el punto de vista etiológico, porque suele desplazar a segundo término como posibilidad diagnóstica a la EM.

En el avalúo de las diversas alteraciones se harán mayores precisiones, sin embargo, es conveniente destacar [39, 49, 62] como excepcional la aparición inicial de ciertas manifestaciones: afasia, alteraciones psíquicas (confusión, psicosis, desajuste conductual), convulsiones, alteraciones esfinterianas, síndrome motor braquial medular central, monoplejía braquial aislada, hemisíndrome cerebeloso.

SELECCIÓN DE CASOS CLÍNICOS

CASO CLÍNICO I.

FORMA RR INICIAL

Paciente masculino de 31 años. Primer brote hace seis meses, se expresó en: restricción hemianóptica izquierda, remisión espontánea en un mes. Estando asintomático, consultó al tercer mes, lo que motivó primera IRM (Figura A-D). Conducta clínica expectante, a los tres meses siguientes presentó parestesias bibraquiales, sin alteraciones defectuales. Se realizó nueva IRM espinal (Figura E y F). Desde entonces, dos años, en inmuno modulación con Interferon B-1a, sin nuevas manifestaciones clínicas.

FLAIR: Fluid attenuated invertion recovery
Gd: Gadolinio
IR: invertion recovery

Figura A. Caso clínico I. **FLAIR Axial:** Placa gigante frontal izquierda y placas menores en ángulo anterior del cuerpo calloso y región frontal a derecha. Placas yuxtatrigonales, la derecha aún con efecto de masa, tres meses después de haber provocado transitoria restricción homónima izquierda del campo visual.

Figura B. Caso clínico I. **T1W Gd axial:** Refuerzo en anillo de placa frontal izquierda, hipointensidad de placa yuxtatrigonal derecha.

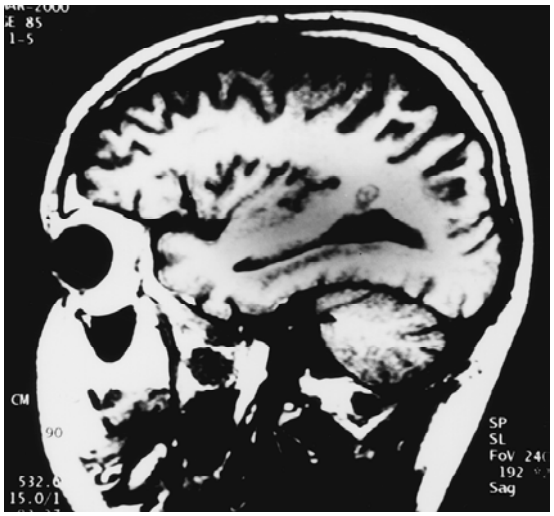


Figura C. Caso clínico I. **IR Sagital en hemisferio derecho:** Muestra estructura en anillos concéntricos (tipo Balo) de la placa yuxtatrigonal derecha, sin connotaciones evolutivas especiales.

Figura E. Caso clínico I. **T2W sagital cervical:** (tres meses después de las imágenes anteriores), placa extensa algo edematosa frente a cuerpos de C2 y C3.

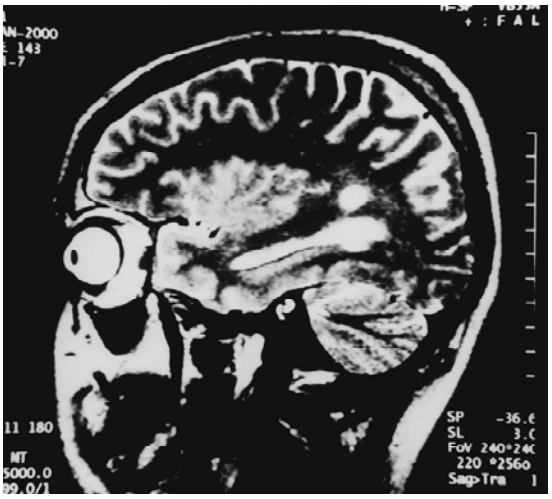


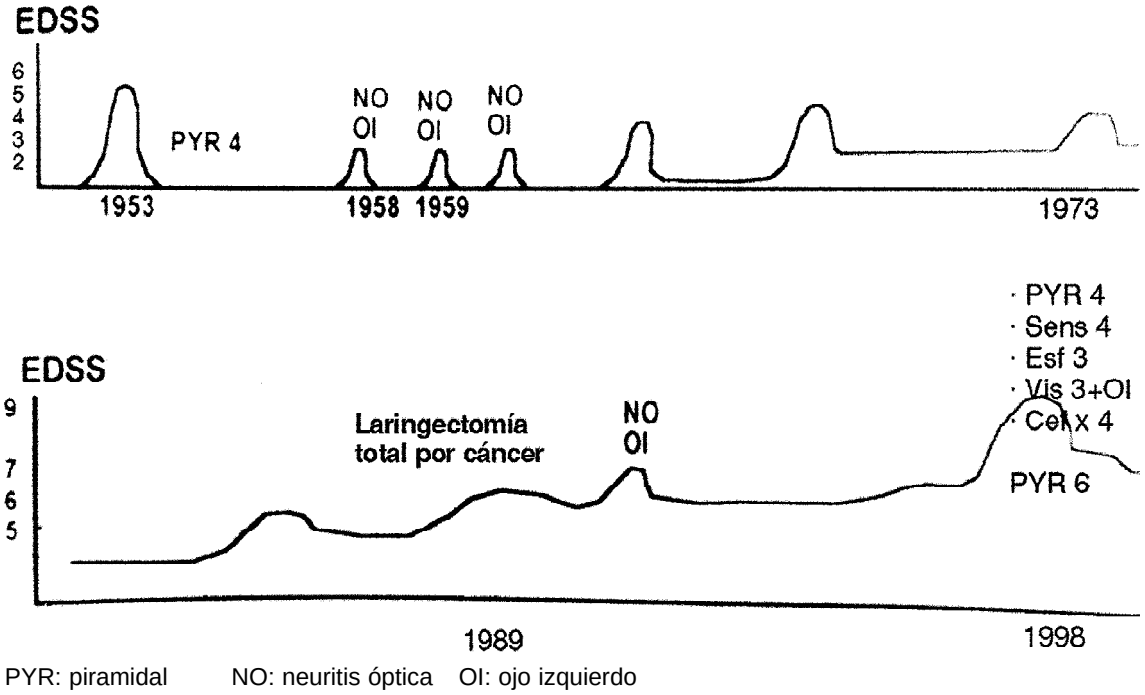
Figura D. Caso clínico I. **T2W sagital:** Muestra hiperintensidad homogénea y mayor de la placa ilustrada en C.

Figura F. Caso clínico I. **T1WGd sagital cervical:** Muestra denso refuerzo anular, con tamaño ligeramente menor que la placa ilustrada en E. Expresión clínica oligosintomática con parestesias bibraquiales. Ninguna restricción funcional.

CASO CLÍNICO II.

FORMA RR BENIGNA POR 20 AÑOS

Paciente femenina de 61 años. EM RR 48 años de evolución. Curso benigno por 20 años, neuritis óptica recurrencial ojo izquierdo 4 veces, defectos ulteriores en acumulación hasta EDSS 6.5, sin progresión secundaria. Brote cuadripléjico con cefaloplejía a los 59 años. (IRM de Figura B - D corresponde a ese momento) Mejoría con metilprednisolona (MTP) a EDSS 7.



PYR: piramidal NO: neuritis óptica OI: ojo izquierdo

Figura A. Caso clínico II. **Curva evolutiva:** Inicio a los 14 años con hemiparesia derecha brusca investigada en 1953 con angiografía carotídea, neumoencefalografía y LCR normales, marcadores de vasculitis siempre negativos. EDSS: 4, después de 20 años con brotes múltiples espinales, de tronco cerebral y de hemisferios cerebrales.

B

Figura B. Caso clínico II. **T1W Gd coronal:** dilatación de ventrículos, atrofia del cuerpo calloso, atrofia cortical. Tenue hipointensidad en centro semioval izquierdo y en ambas transiciones de cápsulas internas a centros semiovales. Gran placa activa bulbo espinal. (Imágenes en T2 típicas de EM hemisférica, callosa y tronco encéfalo cerebelosa).

Figura C. Caso clínico II. **T2W sagital medio cervical:** gran placa bulbo espinal ventral, placa dorsal C3-C4 con atrofia medular parcial C4.

Figura D. Caso clínico II. **T1W Gd: Sagital cervical:** con placa gigante activa bulbo espinal.

C

D

Esclerosis Múltiple. Una Mirada Ibero-Panamericana - Capítulo 12
Camilo Arriagada R. - Jorge Nogales-Gaete (Editores)
Arrynog - Ediciones. Santiago de Chile. 2002

CASO CLÍNICO III.

FORMA RR BENIGNA RELATIVA

Paciente femenina de 56 años. EM RR preferentemente espinal, 33 años de evolución benigna relativa. Brotes con paraparesia, asimétrica, parcialmente remitente, ocasionalmente con alteraciones propioceptivas y algunos brotes menores con manifestaciones de tronco pontino. Un brote cada dos o tres años. Tratamiento de brotes con corticoides. Situación a los 33 años: independiente en actividades de la vida cotidiana (AVC), marcha con un bastón (EDSS: 6). Evolución prolongada permite evidenciar en imágenes componentes de daño axonal.

Figura A. Caso clínico III. **T2W sagital cervical:** compromiso difuso a focos múltiples no totalmente confluentes, sin atrofia.

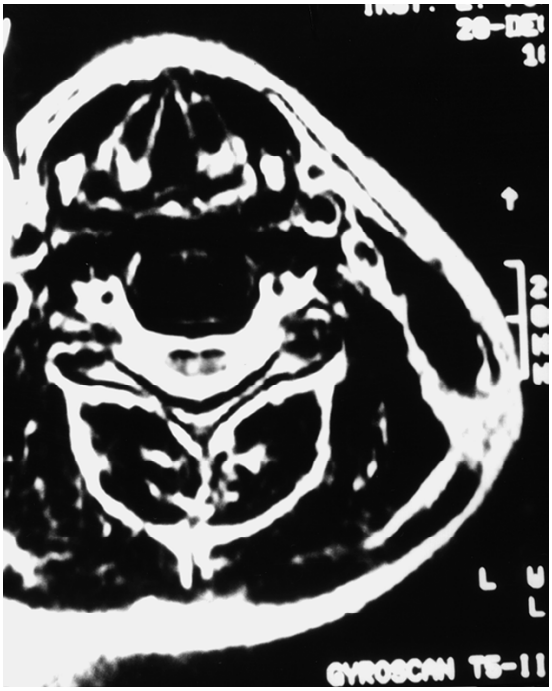


Figura B. Caso clínico III. **T2W axial cervical media:** placas múltiples en mitad dorsal de la médula.

Figura C. Caso clínico III. **FLAIR axial:** focos hiperintensos adyacentes a cuernos frontales y trígonos, atrofia cuerpo calloso y dilatación trígonos.

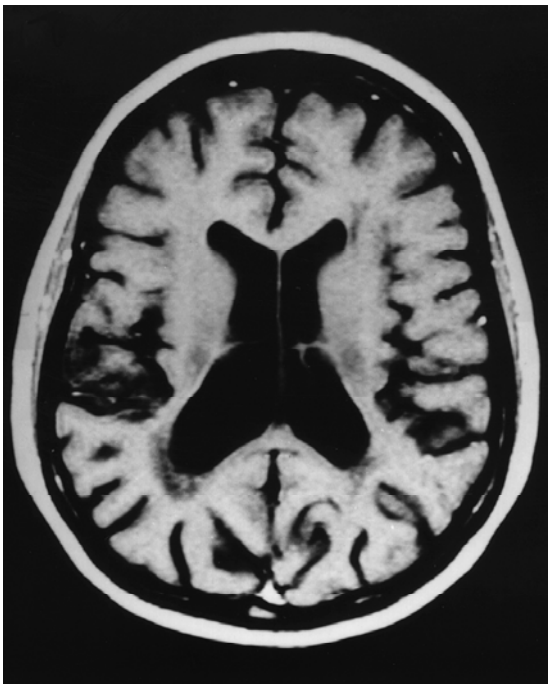


Figura D. Caso clínico III. **T1W Gd axial:** hipointensidad frontal izquierda transición capsular interna a centros semiovales y yuxtatrigonal mayor a derecha, sin actividad inflamatoria actual.

CASO CLÍNICO IV.

FORMA HEMISFÉRICA SUBAGUDA NO REMITENTE, TIPO BALO MALIGNO

Paciente femenina de 53 años. Evolución progresiva gradual en 18 meses hasta diciembre 1993, con desarrollo secuencial y gradual de: torpeza y paresia extremidades izquierdas, Deterioro Orgánico Cerebral (DOC), desequilibrio, embotamiento creciente y finalmente disartria, disfagia, nistagmus multidireccional hasta llegar a sopor permanente. EDSS:9.5. La paciente tuvo exámenes negativos para enfermedades sistémicas (vasculitis, infecciosas, endocrinas) se trató con MTP 1 gramo día por 10 días. Situación al alta al mes del tratamiento: DOC, signos focales de hemisferio derecho (motores, sensitivos y de campo visual), desequilibrio, síntomas pseudobulbares y dismetría extremidades derechas. EDSS 8. Evolución posterior: lenta recuperación (dos años) de condición mental quedando en condiciones próximas a su basal premórbida, sin disartria ni disfagia. Hemiparesia izquierda y dismetría derecha persistentes, limitada a silla de ruedas. Recibe tratamiento anticonvulsivante, por crisis cerebrales parciales motoras secundariamente generalizadas con convulsiones tónico clónicas. En los 8 años posteriores, no ha experimentado manifestaciones neurológicas clínicas que puedan interpretarse como brotes o progresión de su discapacidad. No tiene controles imagenológicos.

Imágenes de ingreso: TC, A y B. Todas las siguientes (IRM) son en el día 6 de tratamiento con MTP.

TC: Tomografía Computada

Figura A. Caso clínico IV. **TC axial con contraste**: Extensa área de refuerzo radiada 15 mm. Desde el ventrículo en cuerno frontal derecho y en trígono con extensa hipodensidad parietotemporal.

Figura B. Caso clínico IV. **TC axial con contraste:** Hipodensidad parietal derecha con múltiples focos de refuerzo nodular. Ligera restricción de ventrículo lateral (VL) derecho y refuerzo ependimario en VL izquierdo.

Esclerosis Múltiple. Una Mirada Ibero-Panamericana - Capítulo 12
Camilo Arriagada R. - Jorge Nogales-Gaete (Editores)
Arrynog - Ediciones. Santiago de Chile. 2002.

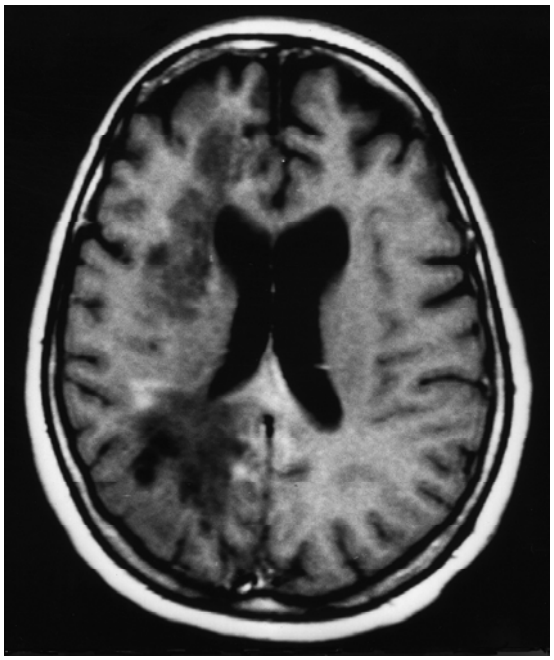


Figura C. Caso clínico IV. **T1W Gd axial:** (08.01.94) Extensa hipointensidad frontal y especialmente parietal derecha con sectores sugerentes de necrosis cavitaria, refuerzos lineales en periferia, en especial en sector parietal anterior. Sin el refuerzo yuxtaventricular observado en A.

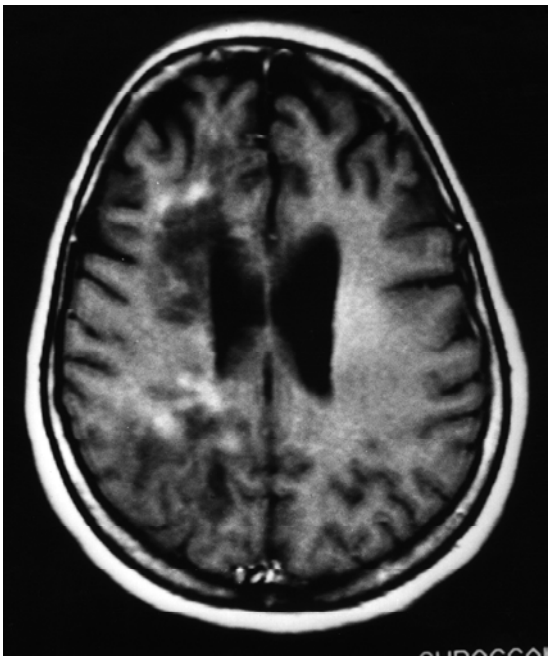


Figura D. Caso clínico IV. **T1W Gd axial:** Lesiones hipointensas frontales y parietal a derecha, con denso refuerzo marginal y en techo de VL derecho. Apreciable mejoría de las alteraciones parietales del mes previo.

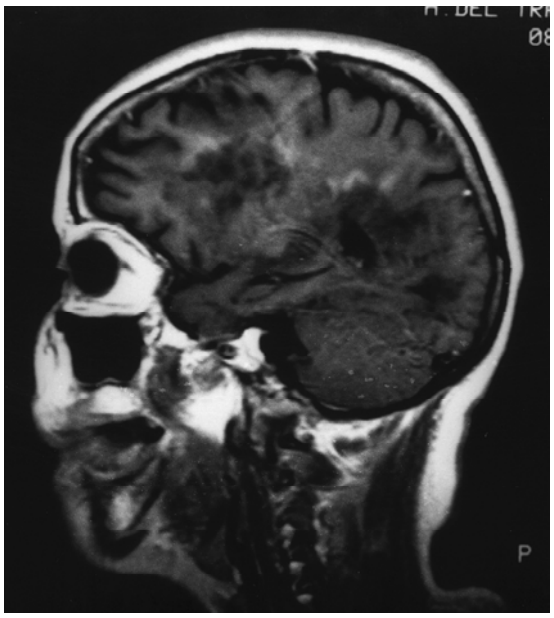


Figura E y F. Caso clínico IV. **T1W Gd sagital:** Extensas lesiones frontales y parietales con hipointensidad que irradia desde el ventrículo, con refuerzo periférico e hipointensidades en núcleos grises centrales (NGC)
.

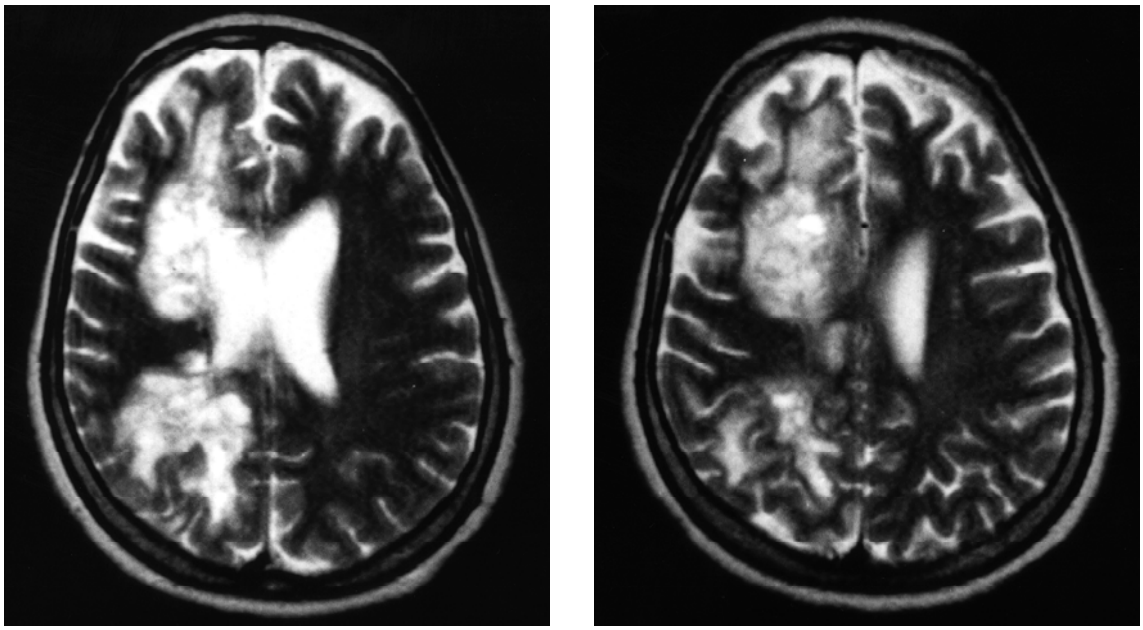


Figura G y H. Caso clínico IV. **T2W axial:** Las lesiones frontales y parietales aparecen constituidas por múltiples unidades nodulares pequeñas separadas por sectores mielínicos menos comprometidos o indemnes. Restricción de VL derecho y compromiso parte posterior del cuerpo calloso a derecha.

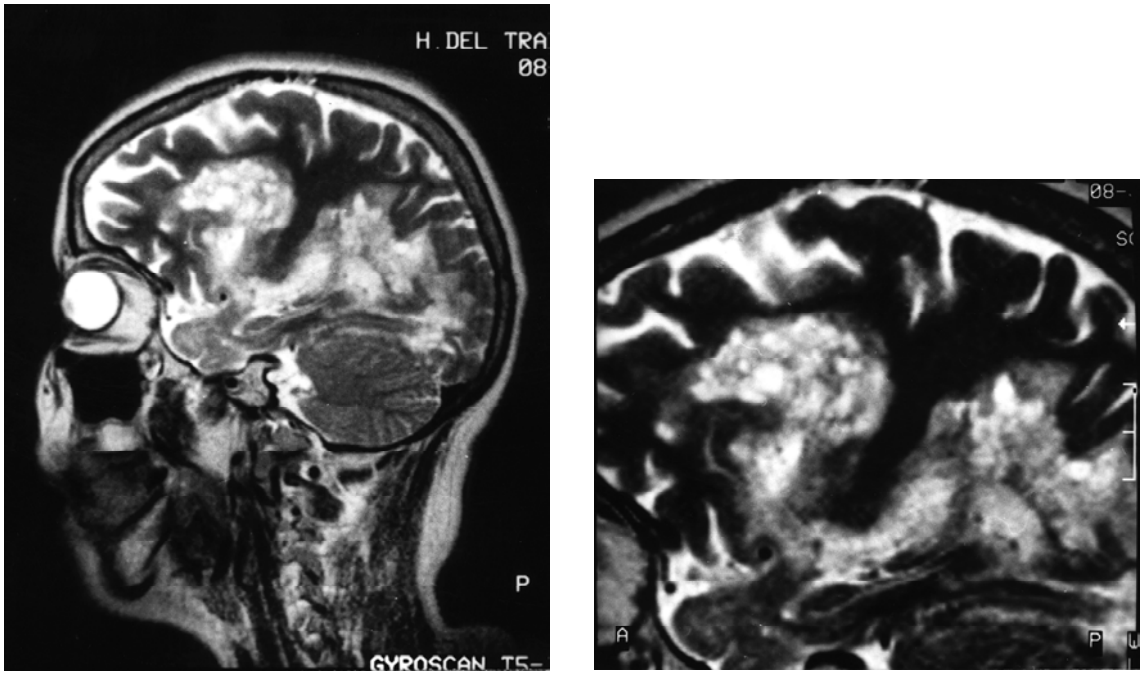


Figura 4 I y J. Caso clínico IV. **T2W sagital:** Muestra la disposición concéntrica tipo Balo de las lesiones frontales parietales y temporales derechas. Aspecto más definido en frontal.

Figura K. Caso clínico IV. **T2W sagital paramediano derecho:** Muestra el extenso compromiso del cuerpo calloso en segundo, tercer y cuarto segmentos y extensa alteración hiperintensa bulbar y cervical alta.

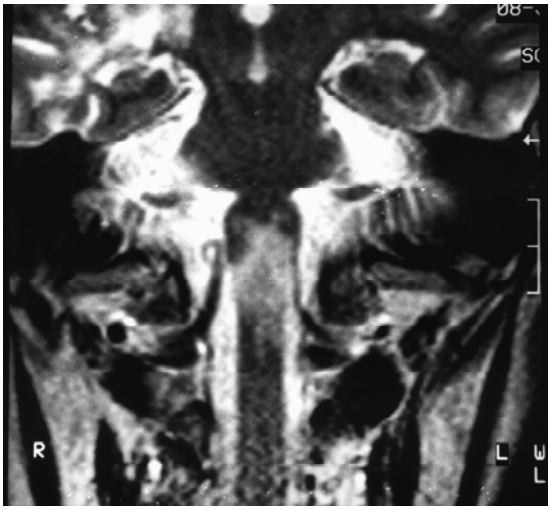


Figura L. Caso clínico IV. **T2W coronal:** Muestra la extensa alteración hiperintensa bulbar, en su mayor parte confluente.

CASO CLÍNICO V.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA DESMIELINIZANTE SUBAGUDA, INTERPRETADA INICIALMENTE COMO EM AGUDA Y FINALMENTE COMO ADEM SUBAGUDA MONOFÁSICA.

Paciente femenina de 16 años en 1993. Evolución progresiva en escalones. Desequilibrio, torpeza atáxica de extremidades, epilepsia Jacksoniana sensitivo motora hemicuerpo derecho. Disfasia expresiva. Hemiparesia derecha progresiva y neuritis óptica retrobulbar bilateral. Enfermedad inflamatoria desmielinizante con compromiso tronco encefálico, de hemisferio izquierdo y de ambos nervios ópticos, de evolución subaguda en escalones por 5 meses. Recuperación clínica completa, normalización de IRM, excepto discreta alteración de cuerpo calloso. Ausencia de recurrencias clínicas e IRM por 8 años. En episodio de 1993, recibió MTP, 1 gr por 10 días, todas las imágenes son de ese ingreso, previas al tratamiento.

PD: Proton Density

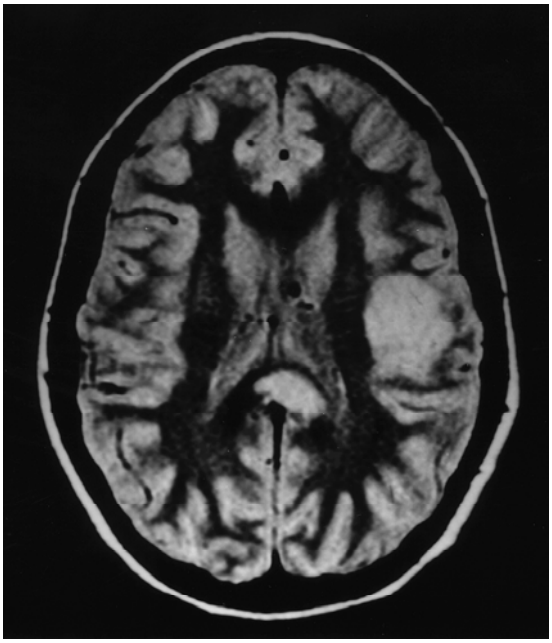


Figura A. Caso clínico V. **PD axial:** Focos hiperintensos múltiples en esplenio del cuerpo calloso (preferentemente a izquierda) y centro semioval rolándico izquierdo.

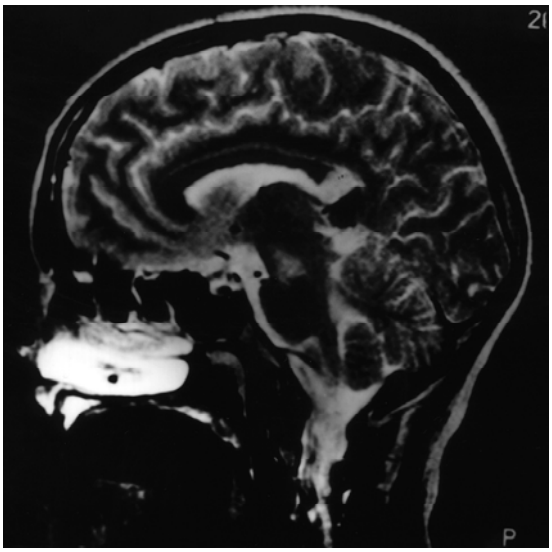


Figura B. Caso clínico V. **T2W sagital paramediano izquierdo:** Foco hiperintenso en cuarto posterior de cuerpo calloso y mesencéfalo a izquierda (región de pie peduncular y sustancia nigra).

Esclerosis Múltiple. Una Mirada Ibero-Panamericana - Capítulo 12
Camilo Arriagada R. - Jorge Nogales-Gaete (Editores)
Arrynog - Ediciones. Santiago de Chile. 2002.

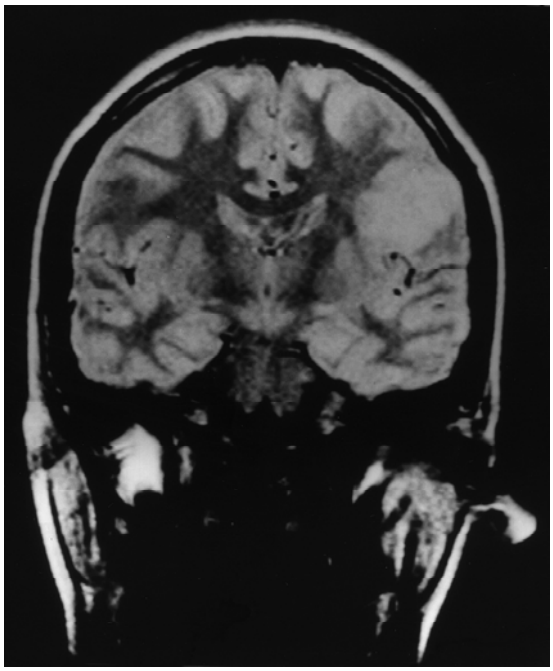


Figura C. Caso clínico V. **PD coronal:** Muestra la extensa alteración de centro semioval rolandico izquierdo con hiperintensidad cortical.

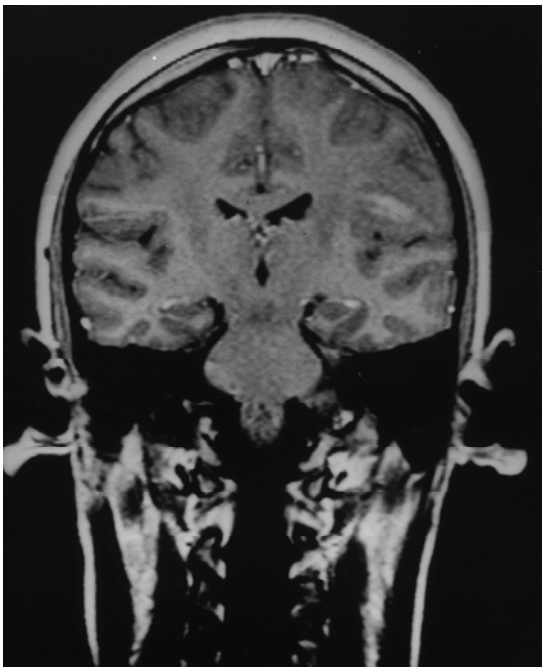


Figura D. Caso clínico V. **T1W Gd Coronal:** Refuerzo lineal opercular rolándico izquierdo.

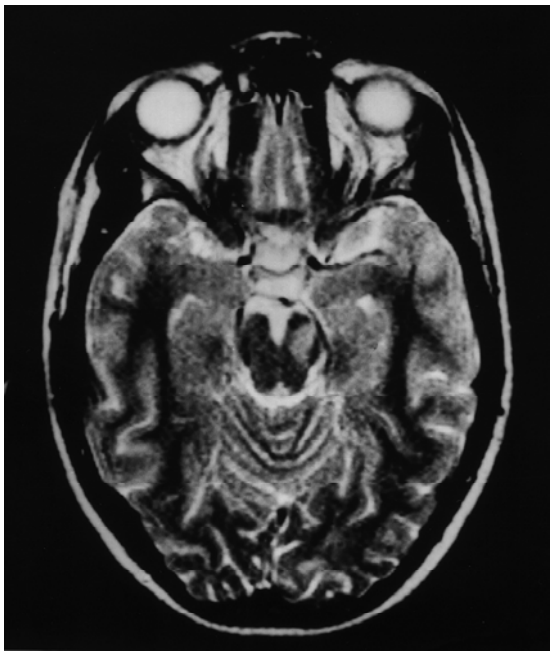


Figura E. Caso clínico V. **T2W Axial:** Foco hiperintenso mesencefálico izquierdo que abarca sustancia nigra y sector central del pie peduncular

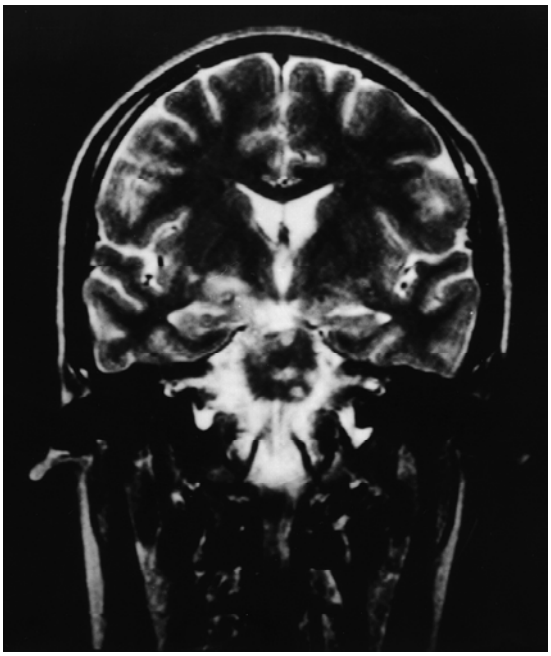


Figura F. Caso clínico V. **T2W coronal:** Focos hiperintensos múltiples en pie pontino a derecha e izquierda.

Esclerosis Múltiple. Una Mirada Ibero-Panamericana - Capítulo 12
Camilo Arriagada R. - Jorge Nogales-Gaete (Editores)
Arrynog - Ediciones. Santiago de Chile. 2002

CASO CLÍNICO VI.

SÍNDROME ROMBOENCEFÁLICO CERVICAL SUBAGUDO, INTERPRETADO INICIALMENTE COMO EM AGUDA Y FINALMENTE COMO ADEM MULTIFÁSICA.

Paciente femenina 16 años en 1993. Evolución subaguda en dos semanas, con: desequilibrio, vértigos posturales y cinéticos, disartria, disfagia, parestesias e hipoestesias de extremidades y tronco, debilidad atáxica de las cuatro extremidades. Requirió intubación y ventilación mecánica dos días. Excelente mejoría con MTP ev. 1 g por 10 días y 500 mg por 5 días. Recuperación completa en 3 semanas. Imágenes corresponden a situación de ingreso, antes de tratamiento. Recurrencia clínica e imagenológica con T1 Gd positivo bulbar y cervical en 1995. Controles ulteriores hasta año 2000, sin secuelas clínicas y con IRM normal. Diagnóstico final: síndrome romboencefálico cervical por ADEM (encefalomielitis diseminada aguda), multifásica en 2 brotes.

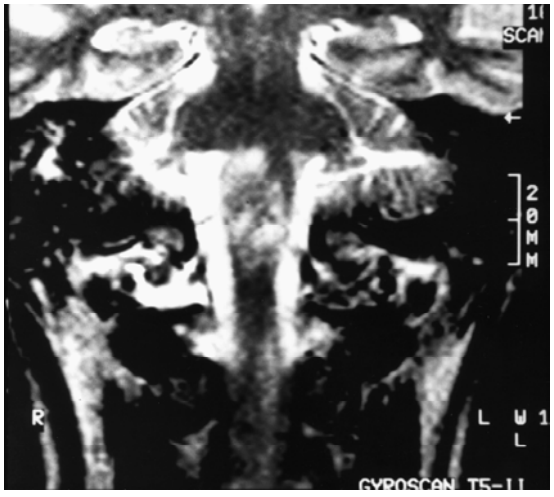


Figura A. Caso clínico VI. **T2W coronal:** Muestra focos hiperintensos múltiples en toda la extensión vertical del bulbo e hiperintensidad en mitad izquierda de médula cervical alta. (en el resto del examen sin otras lesiones)

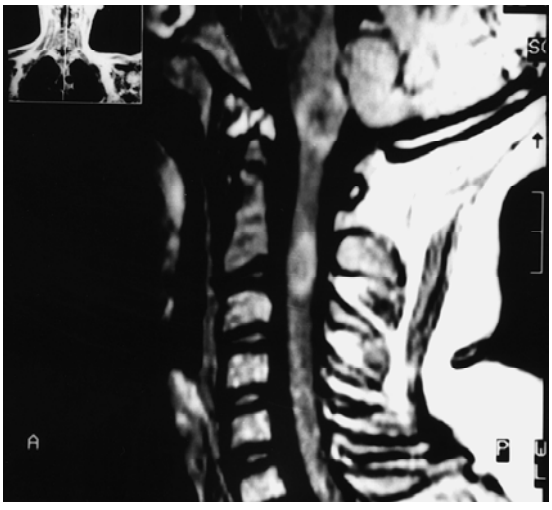


Figura B. Caso clínico VI.**T1W Gd sagital:** Muestra tumefacción bulbar con hipointensidad central y refuerzo denso marginal alto, ventral e inferior. Tumefacción medular C2-C3 de centro isointenso con refuerzo anular completo.

Esclerosis Múltiple. Una Mirada Ibero-Panamericana - Capítulo 12
Camilo Arriagada R. - Jorge Nogales-Gaete (Editores)
Arrynog - Ediciones. Santiago de Chile. 2002.

Figura C. Caso clínico VI.**T2W Sagital bulbo-cervical:** Tumefacción bulbar con múltiples lesiones hiperintensas ventrales y especialmente dorsales. Hiperintensidad C2 central.

Figura D. Caso clínico VI. **T2W sagital cervical:** Muestra hiperintensidad cervical fusiforme C2 y C3 mayor longitud que en T1 Gd.

Figura E. Caso clínico VI. **T2W axial C1:** Hiperintensidad medular central extensa, preferentemente lateralizada derecha.

Figura F. Caso clínico VI. **T1W Gd:** Denso refuerzo bulbar dorsal bajo la vallecula.

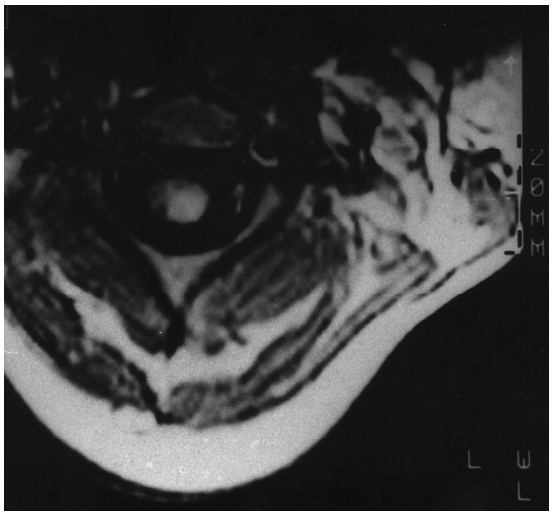


Figura G. Caso clínico VI. **T1W Gd axial C2:** Densa hiperintensidad extensa central y posterior lateralizada izquierda.

Figura H. Caso clínico VI. **T1W Gd axial C3:** Refuerzo en cordón posterior izquierdo.

CASO CLÍNICO VII.

EM PRIMARIA PROGRESIVA FORMA MIELOPÁTICA CRONICA

Paciente masculino de 50 años. Mielopatía crónica progresiva, paraparesia asimétrica con hiperreflexia en extremidades superiores, evolución lenta y gradual. EDSS:6. Otras etiologías descartadas. Evolución sin tratamiento, imágenes corresponden a sexto año de evolución e ilustran la extensión de la carga lesional medular.

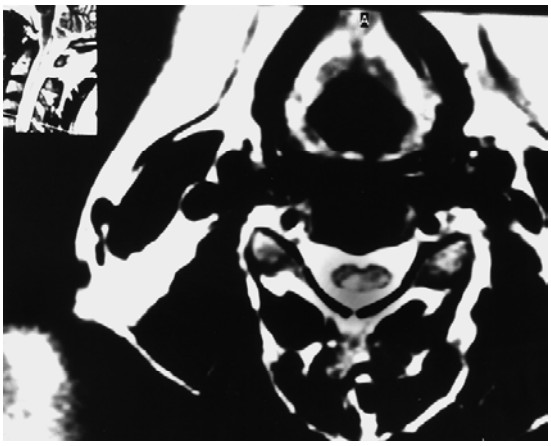


Figura B. Caso clínico VII. **T2W axial cervical C4-C5:** Lesión asimétrica predominante a derecha.

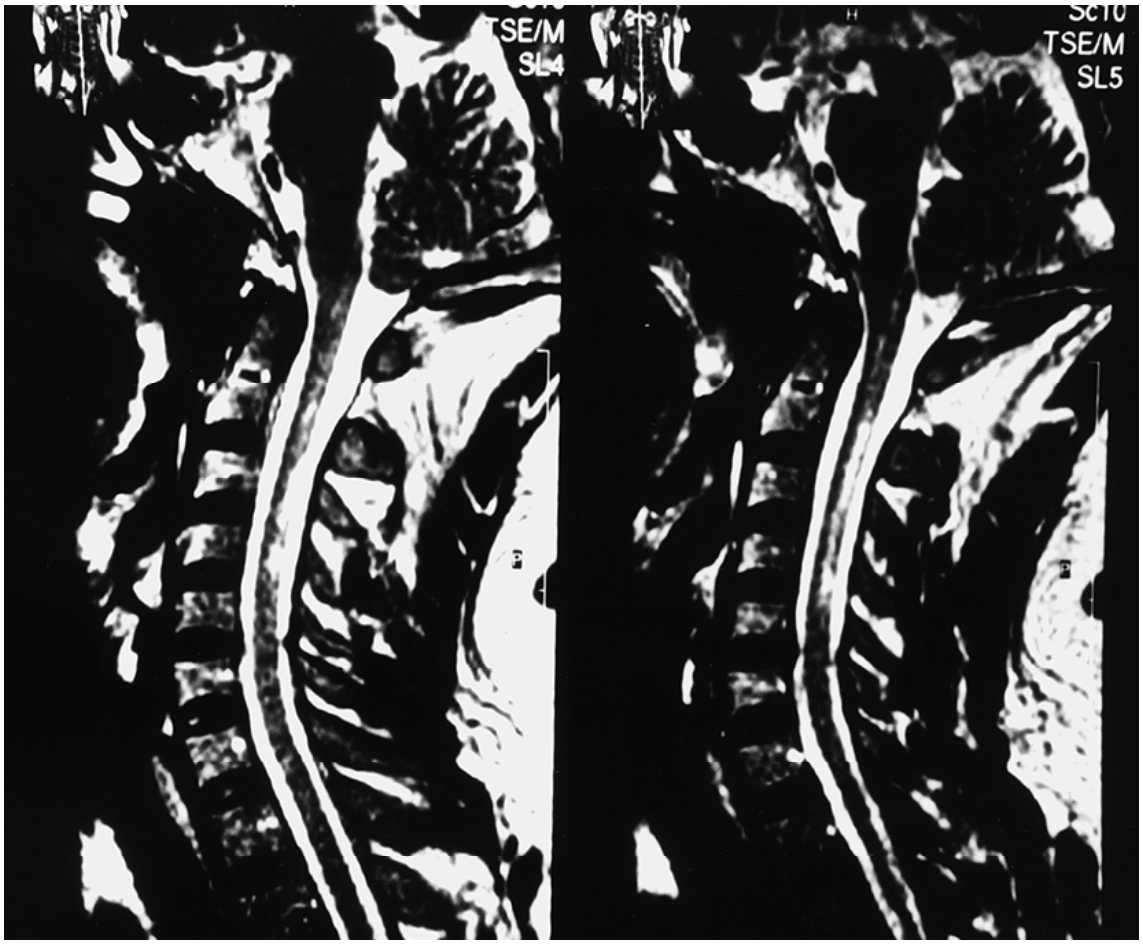


Figura A. Caso clínico VII. **T2W sagital cervical dos cortes:** Lesiones múltiples hiperintensas confluentes en eje vertical, desde límite bulbo espinal a C4, algunos focos extendidos a dos segmentos vertebrales.

Esclerosis Múltiple. Una Mirada Ibero-Panamericana - Capítulo 12
Camilo Arriagada R. - Jorge Nogales-Gaete (Editores)
Arrynog - Ediciones. Santiago de Chile. 2002

CASO CLÍNICO VIII.

EM PRIMARIA PROGRESIVA SEVERA

Paciente masculino de 45 años. Compromiso de al menos 3 sistemas funcionales y EDSS 6 en tres años (1998-2001). Alta correlación entre imágenes y expresión funcional. Tratamiento con MTP 500 mg por 10 días sin efecto, a los 18 meses de evolución.

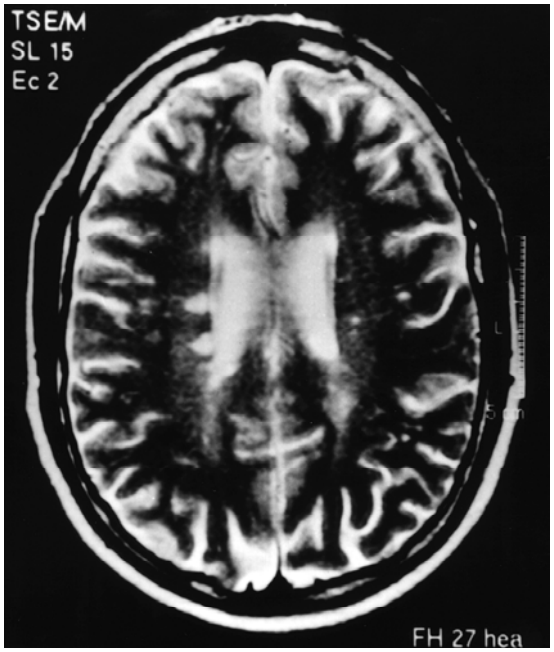


Figura A. Caso clínico VIII. **T2W axial (2001):** Múltiples lesiones periventriculares (francamente progresivas en relación a exámenes previos de 3 años).

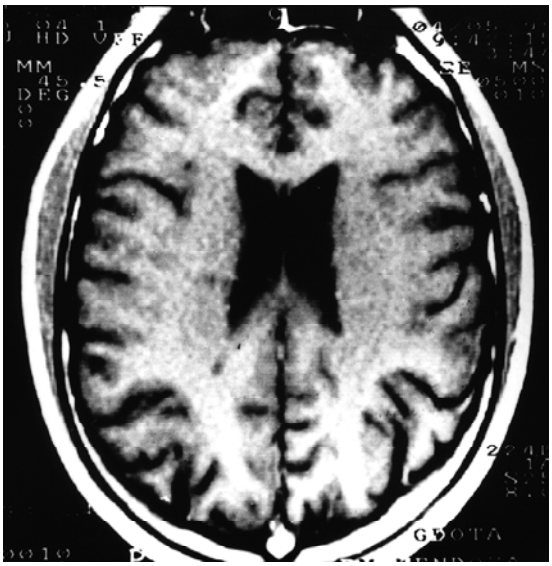
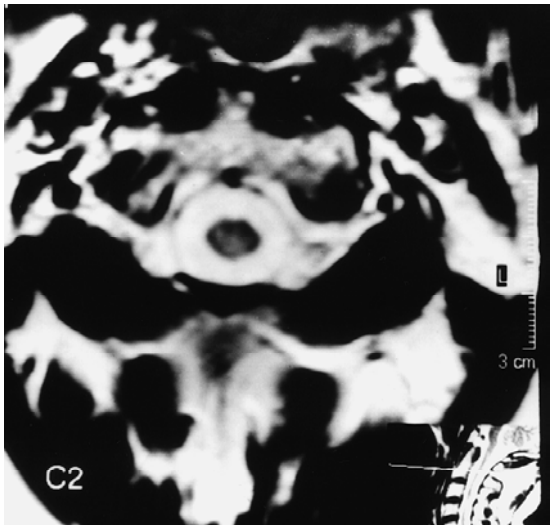


Figura B. Caso clínico VIII. **T1W Gd axial (1998):** Hipointensidad con pequeños hoyos negros en hemisferio derecho.

Figura C. Caso clínico VIII. **T2W coronal:** Placa periacueductal y tegmental mesencefálica derecha, estable en 1999 y 2000 con OIN bilateral.

Esclerosis Múltiple. Una Mirada Iberoamericana - Capítulo 12
Camilo Arriagada R. - Jorge Nogales-Gaete (Editores)
Arrynog - Ediciones. Santiago de Chile. 2002.

Figura D. Caso clínico VIII. **T2W sagital cervical (2001):** Muestra hiperintensidades múltiples, preferentemente en vertiente dorsal frente a C1, C2, C3 y C4, C5 con atrofia medular segmentaria C3-C4.



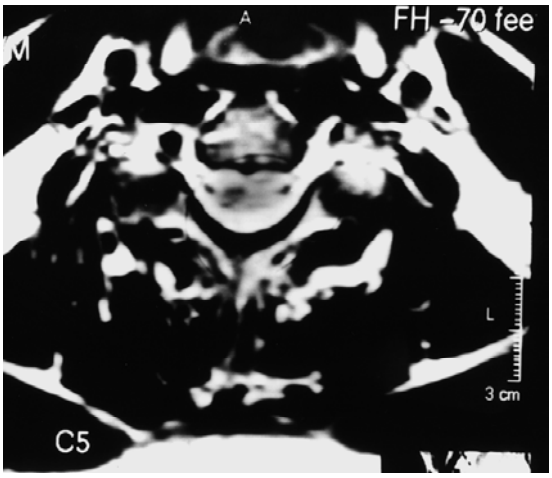


Figura E y F. Caso clínico VIII. **T2W axial C2 y C5 respectivamente (2001):** Muestra hiperintensidad sobre cordón posterior y lateralización alternante a derecha e izquierda en cordón lateral. Correlación clínica positiva con paraparesia asimétrica con síndrome de mano inútil bilateral.

CASO CLÍNICO IX.

EM PRIMARIA PROGRESIVA (PP) FORMA BENIGNA

Paciente masculino de 50 años. Forma PP hemisférica profunda hemiparética motora pura. No sobrepasa score 4 en EDSS, después de 12 años.

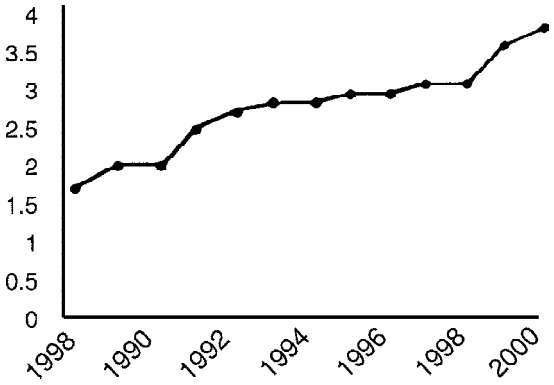


Figura A. Caso Clínico IX. **Curva evolutiva.** EM progresiva primaria benigna. Forma hemisférica profunda hemiparética. Focos hemisféricos grandes hipointensidad leve en T1. Sumatoria de lesiones y degeneración axonal.

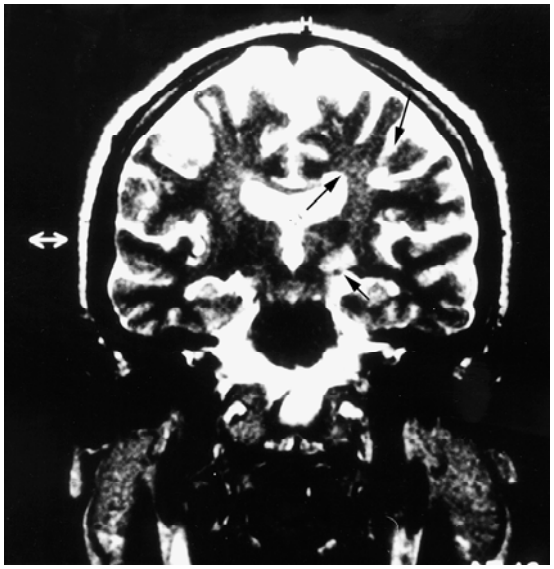


Figura C. Caso Clínico IX. **T2W coronal:** Placas (flechas) tálamo capsular y en cuerpo calloso a izquierda y placa periférica en centro semioval izquierdo.

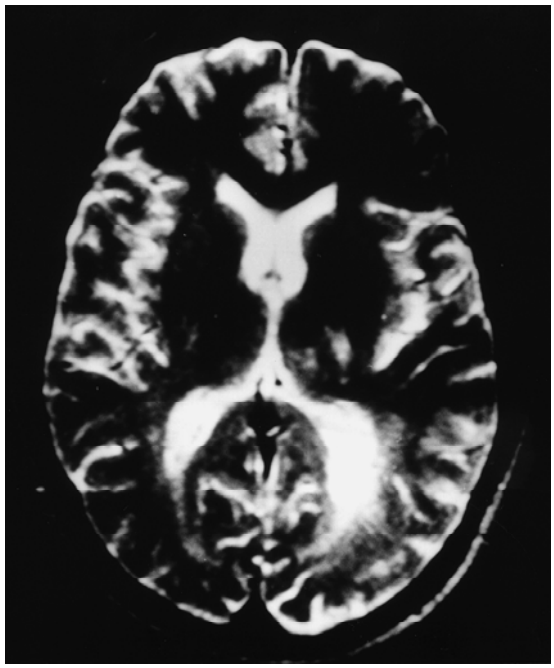


Figura B. Caso Clínico IX. **T2W axial:** Placas en cápsula interna posterior y talámica a izquierda.

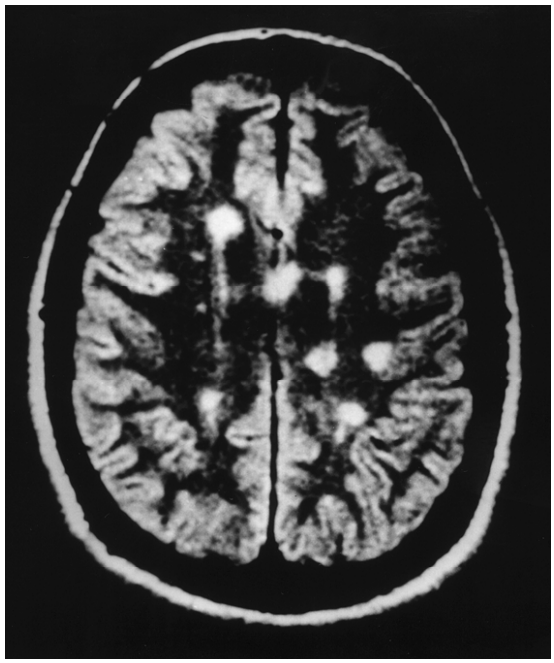


Figura D. Caso Clínico IX. **PD axial:** Placas de tamaño mediano (10-12 mm) periventriculares y en cuerpo calloso.

CASO CLÍNICO X.

EM DE EVOLUCIÓN RECURRENTE PROGRESIVA

Paciente masculino de 51 años. Inicio a los 38 años con paraparesia y mano inútil bilateral persistente. EDSS 7.5 a los 6 años de evolución y EDSS 8 desde el noveno año. Tratamiento de inmunomodulación con Interferon B1a durante su séptimo año. Imágenes corresponden a su octavo año y muestran signos de daño axonal moderado y difuso y actividad inflamatoria persistente.

Figura A. Caso clínico X. **T2W sagital cervical:** Placa grande en vertiente dorsal C2-C3 y placas menores a diversas alturas.

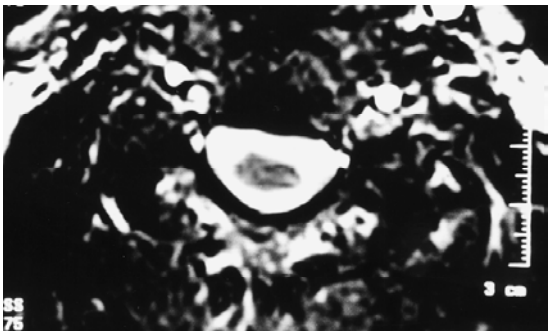


Figura B. Caso clínico X. **T2W Axial:** Cervical medio, placas central y lateral izquierda con atrofia parcial.

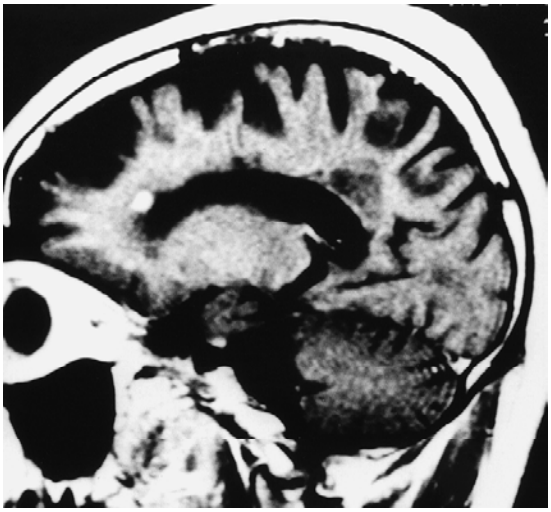


Figura C. Caso clínico X. **T1W Gd parasagital:** Hoyos negros yuxtaventriculares en trígono y placa activa en cuerno frontal.

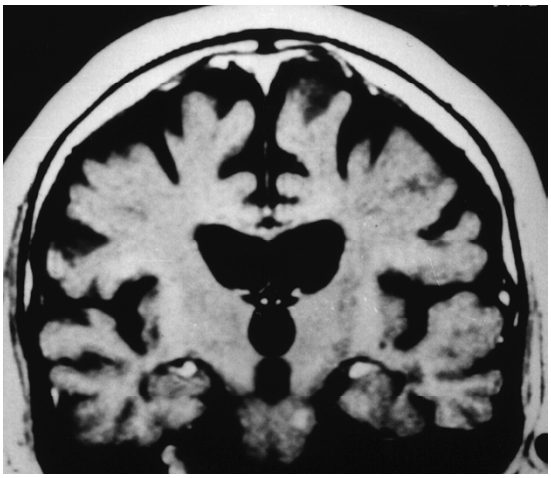


Figura D. Caso clínico X. **T1W Gd coronal:** Atrofia cortical y del cuerpo calloso, dilatación de ventrículos laterales. Placas activas en pie pontino izquierdo y uncus izquierdo.

CASO CLÍNICO XI.

EM DE EVOLUCIÓN RECURRENTE PROGRESIVA TRANSICIONAL

Paciente femenina de 22 años. A los 14 años, presentó paresia e hipoestesia crural derecha por 24 horas. Desde los 19 años, desequilibrio y torpeza de extremidades de progresión en ondas. Efecto efímero de pulsos de MTP, a los 19 y 20 años. A los 21 años: EDSS:6. Imágenes corresponden a diferentes momentos. IMR demuestra actividad inflamatoria persistente y creciente y sostenido componente de daño axonal. Inmunomodulación con Interferon B1a por 18 meses entre 20 y 22 años.

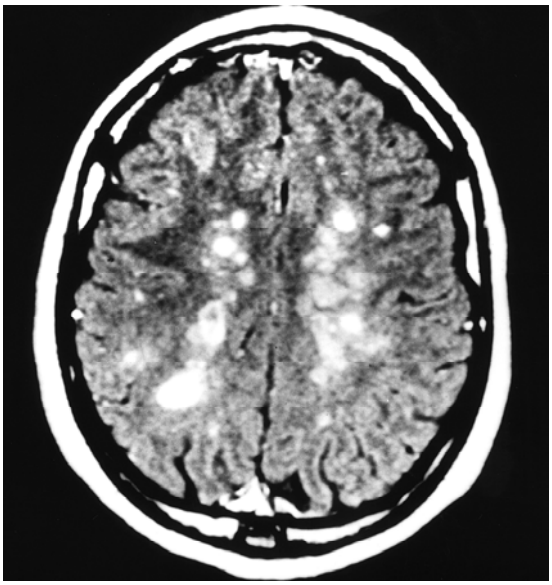


Figura B. Caso clínico XI. **T1 MTC Gd axial (8 meses después de imagen A):** Multiplicidad de focos activos, varios de ellos medianos, con configuración en anillo y otros más pequeños nodulares, en el margen de ambos ventrículos laterales y centros semiovales.

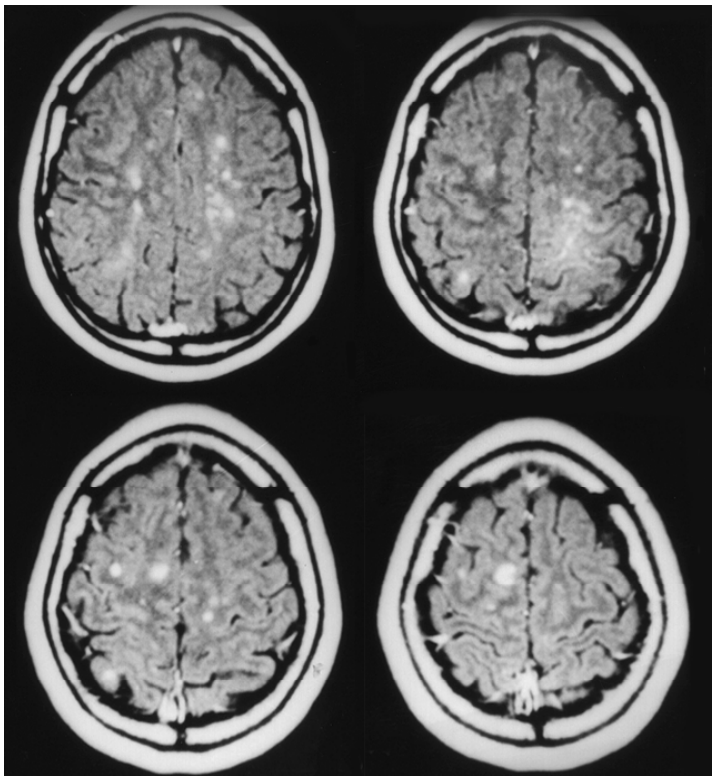


Figura A. Caso clínico XI. **T1 MTC Gd axial 4 cortes** (19 años)**.** Profusión de focos nodulares activos en centros semiovales y córtex.

Esclerosis Múltiple. Una Mirada Ibero-Panamericana - Capítulo 12
Camilo Arriagada R. - Jorge Nogales-Gaete (Editores)
Arrynog - Ediciones. Santiago de Chile. 2002.

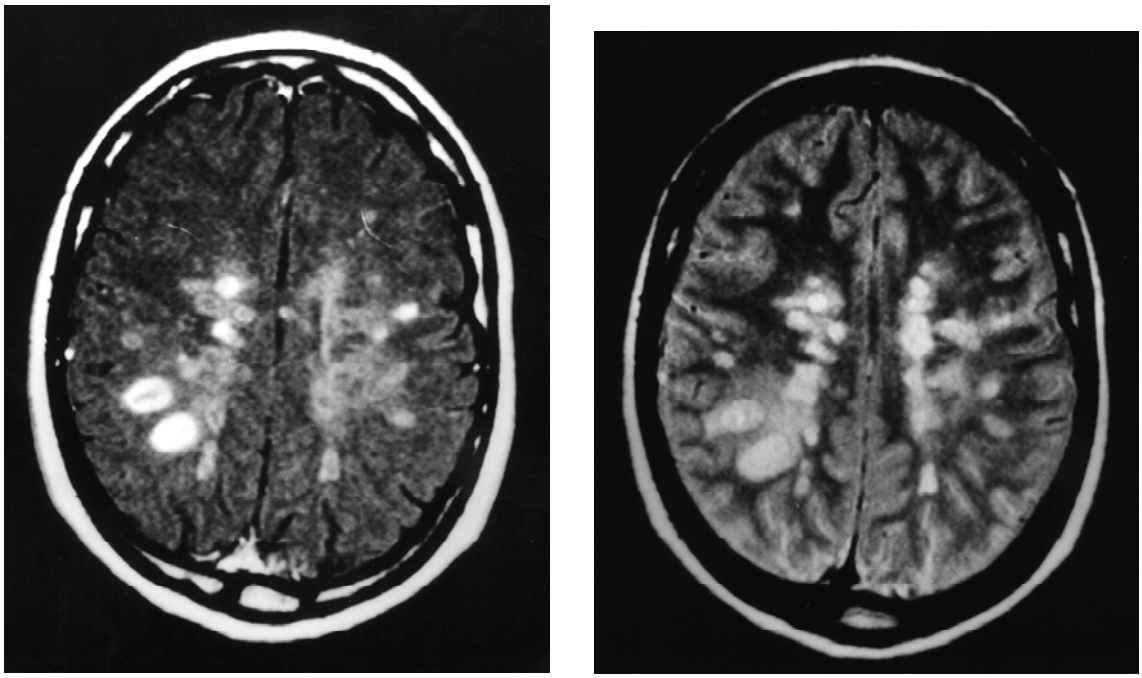


Figura C y D. Caso clínico XI. **T1 MTC Gd y FLAIR respectivamente (dos años después de imagen A)** Muestran múltiples focos hiperintensos en margen ventricular y centros semiovales, muchos de ellos activos, nodulares pequeños y otros medianos a grandes de configuración anular

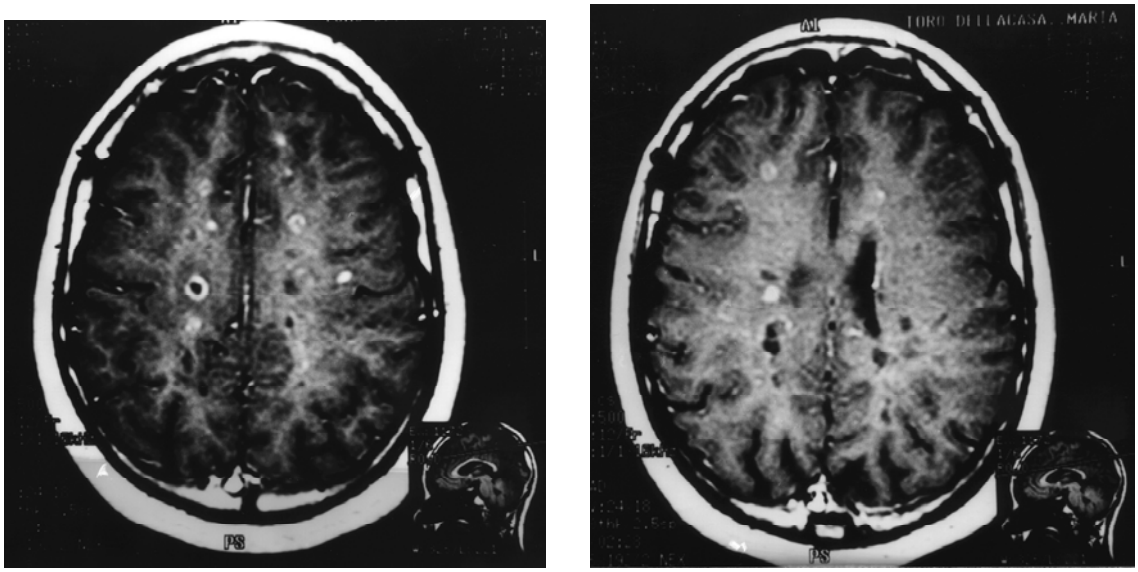


Figura E y F. Caso clínico XI. **T1W Gd axial: (3 años después de imagen A).** Actividad inflamatoria persistente con focos hipointensos de variada severidad, muchos de ellos con refuerzo en anillo cerrado, abiertos y pequeñas lesiones nodulares. Refuerzo ependimario difuso en parte de ventrículo lateral izquierdo.

Esclerosis Múltiple. Una Mirada Ibero-Panamericana - Capítulo 12
Camilo Arriagada R. - Jorge Nogales-Gaete (Editores)
Arrynog - Ediciones. Santiago de Chile. 2002

CASO CLÍNICO XII.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL ENTRE EM AGUDA TIPO MARBURG Y VASCULITIS PRIMARIA DEL SNC.

Paciente femenina de 21 años. Afección recurrente progresiva en escalones durante 20 meses, compromiso tronco encefálico con parálisis pseudobulbar y síndrome medular transverso cérvico braquial. Diagnóstico diferencial entre EM tipo Marburg (con Bandas Oligoclonales en LCR negativas y sin lesiones callosas ni yuxtaventriculares) y vasculitis (con marcadores sistémicos y angiografía convencional normal).

Peculiares hallazgos IRM en cápsulas internas, también observado en casos típicos de EM. Fallece en 20 meses sin autopsia. Múltiples tratamientos de "brotes" con MTP, en dosis diarias de 500 mg y 1 gramo por variado número de días (1-10), con transitorias remisiones parciales. Todas las imágenes, salvo la H, corresponden al cuarto mes de evolución. La H corresponde al 9 mes.

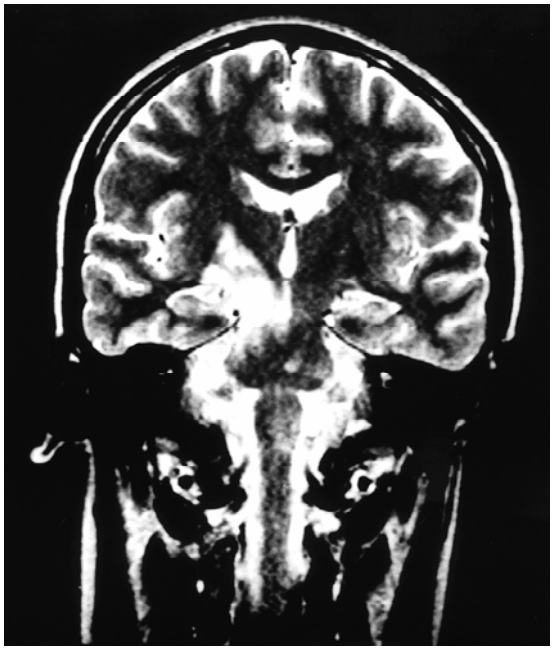


Figura A. Caso clínico XII, serie 1. **T2W coronal:** Hiperintensidad capsular posterior derecha pie peduncular y protuberancia alta, además de focos hiperintensos en pie pontino a izquierda.

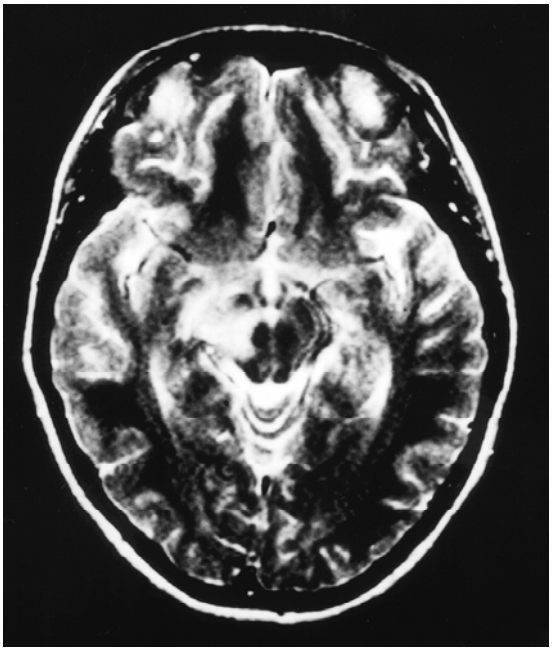


Figura B. Caso clínico XII, serie 1. **T2W axial:** Extenso compromiso de pie peduncular, sustancia nigra y tegmento lateral, a derecha.

Esclerosis Múltiple. Una Mirada Ibero-Panamericana - Capítulo 12
Camilo Arriagada R. - Jorge Nogales-Gaete (Editores)
Arrynog - Ediciones. Santiago de Chile. 2002.

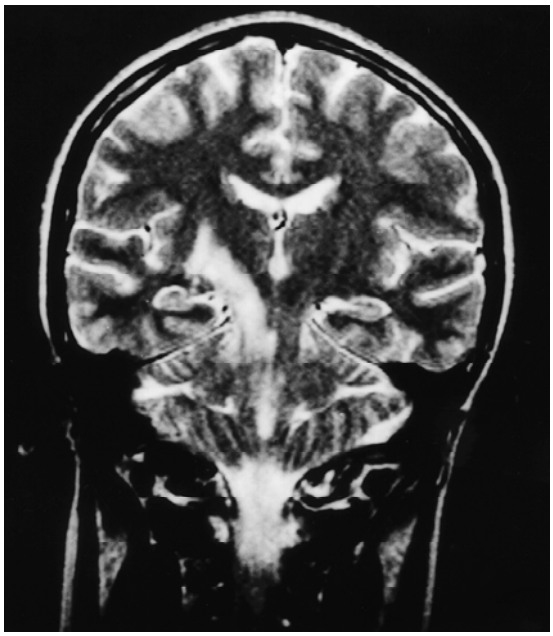


Figura C. Caso clínico XII. **T2W coronal:** Ratifica que la hiperintensidad de cápsula interna derecha y espacio retrolenticular, se extiende ahora por tegmento mesencefálico hacia la protuberancia.

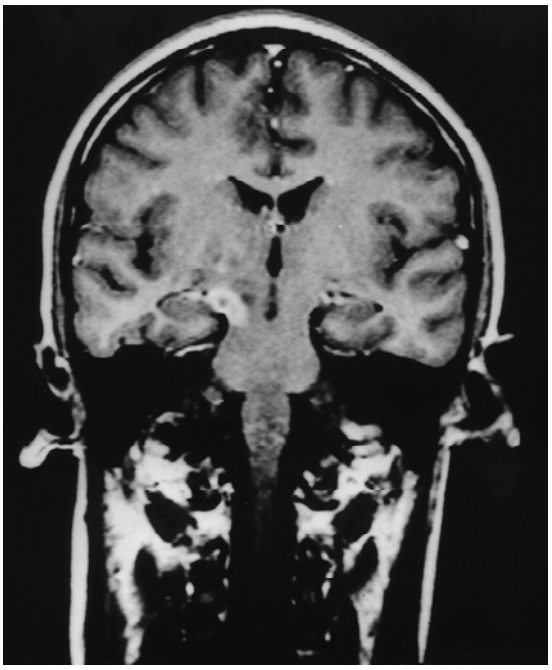


Figura D. Caso clínico XII. **1W Gd coronal:** Muestra refuerzo del pie peduncular lateral a derecha.

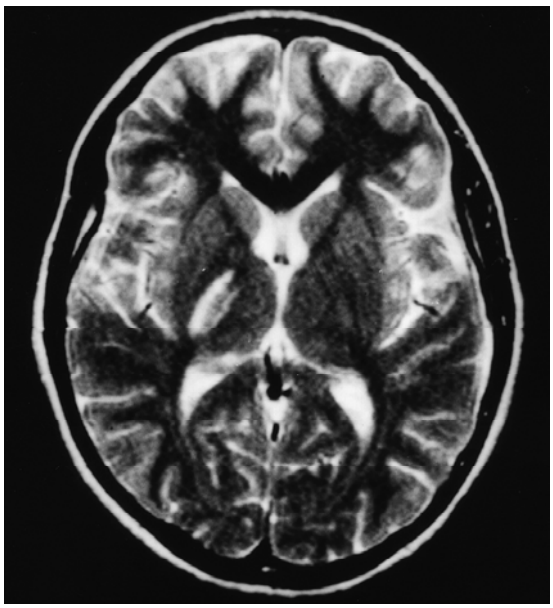


Figura E. Caso clínico XII. **T2W axial.** Muestra lesión de brazo posterior de cápsula interna derecha, con notoria hiperintensidad lineal en la interfase pálido y tálamo con cápsula interna, con estrías hiperintensas transversales.

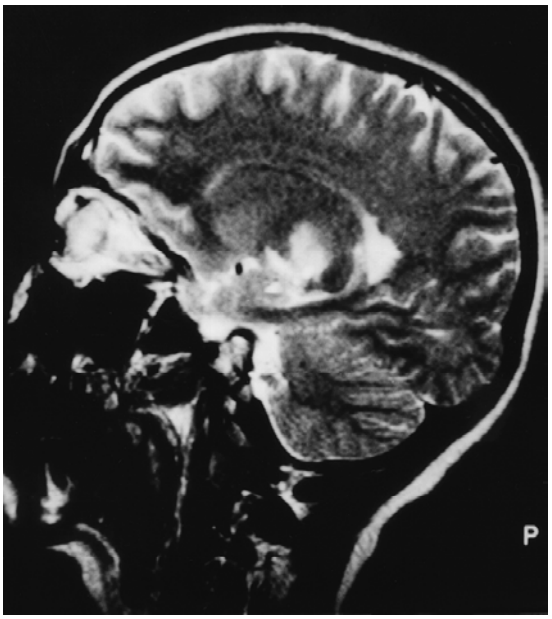


Figura F. Caso clínico XII. **T2W sagital:** Muestra la heterogénea extensión espacial de las hiperintensidades de cápsula interna.

Esclerosis Múltiple. Una Mirada Ibero-Panamericana - Capítulo 12
Camilo Arriagada R. - Jorge Nogales-Gaete (Editores)
Arrynog - Ediciones. Santiago de Chile. 2002

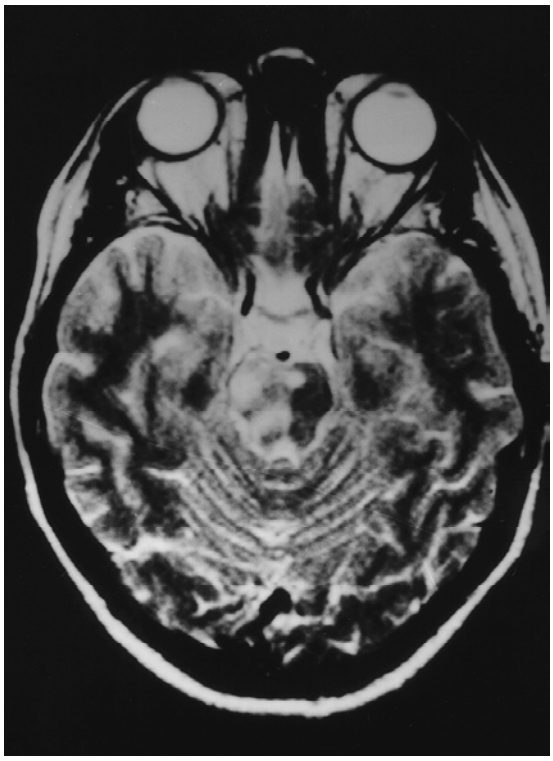


Figura G. Caso clínico XII. **T2W sagital:** Muestra lesiones hiperintensas múltiples de pies pontinos y de tegmento pontino derecho.

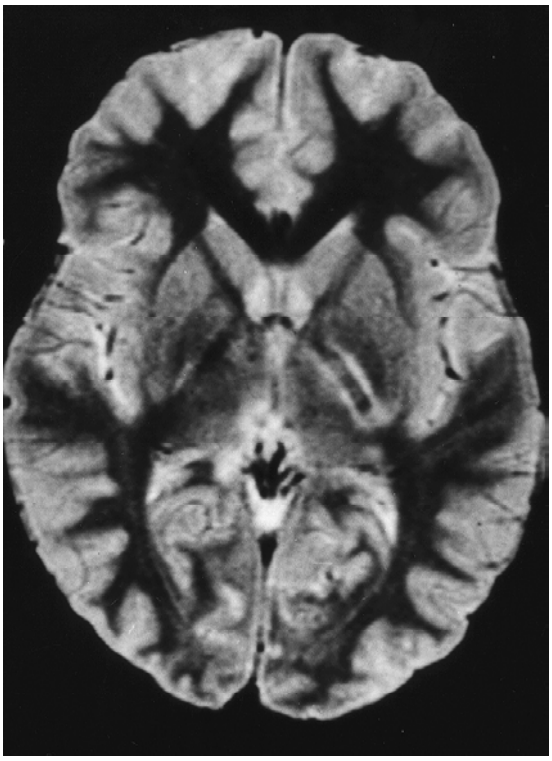


Figura H. Caso clínico XII. **T2W axial:** (posterior 5 meses) La alteración de cápsula interna derecha se ha reducido (hiperintensidad lineal, en el límite con el pálido) y aparecen a izquierda, hiperintensidades lineales en la interfase cápsula interno, pálido y tálamo respectivamente.

Esclerosis Múltiple. Una Mirada Ibero-Panamericana - Capítulo 12
Camilo Arriagada R. - Jorge Nogales-Gaete (Editores)
Arrynog - Ediciones. Santiago de Chile. 2002.

CASO CLÍNICO XIII.

CARENCIA DE SIGNIFICADO PRONÓSTICO DE ALGUNOS HALLAZGOS

Paciente masculino de 32 años. 13 años de evolución RR con brotes graves y polifocales EDSS:8 en ellos. Inicio paraparético. Evolución en brotes cerebelo troncales y espinales. Nulo valor pronóstico de atrofia medular segmentaria y del número de placas activas. Imágenes corresponden al noveno año de evolución. Tratamiento de brotes con MTP con buena respuesta. Situación estable en EDSS:6 sin recurrencia en los años siguientes al brote ilustrado.

Figura A. Caso clínico XIII. **T2W sagital cervical:** Muestra múltiples focos hiperintensos desde transición bulbo-espinal, C2 , C3, C4, C5, C6. T1, T2 con atrofia medular C4. No obstante, los hallazgos clínicos medulares se limitan hasta ahora a paraparesia mínima con ROT exaltados. Su nivel EDSS 6 se relaciona al impacto de su alteración de equilibrio.

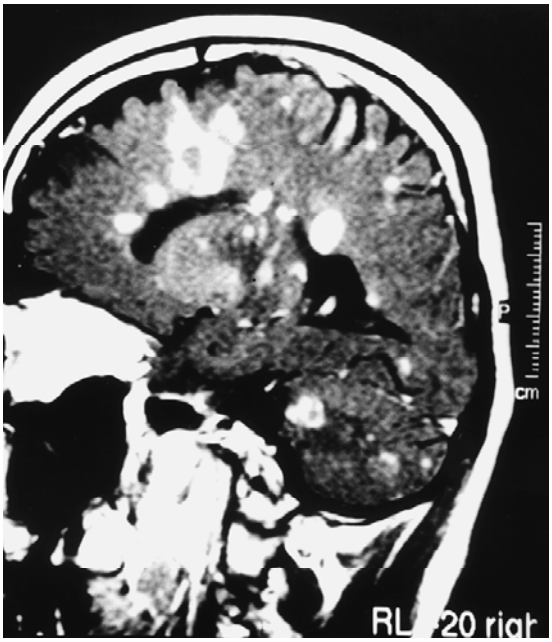


Figura B. Caso clínico XIII. **T1W Gd sagital**: Profusión de placas activas (más de 60 en todo el examen) durante un brote. La imagen muestra más de 20 placas activas en corte. El temor al desarrollo de progresión secundaria no se materializó y ha permanecido en remisión clínica e imagenológica por 2 años, sin uso de inmunomoduladores.

CASO CLÍNICO XIV.

CARENCIA DE SIGNIFICADO PRONÓSTICO DE ALGUNOS HALLAZGOS

Paciente masculino de 29 años. Brote subagudo tipo ADEM en 2 meses, a fines de 1999. Hallazgo de más de 70 placas activas. Remisión clínica completa con MTP. Control un año después estando clínicamente asintomático permite diagnostico de EM RR

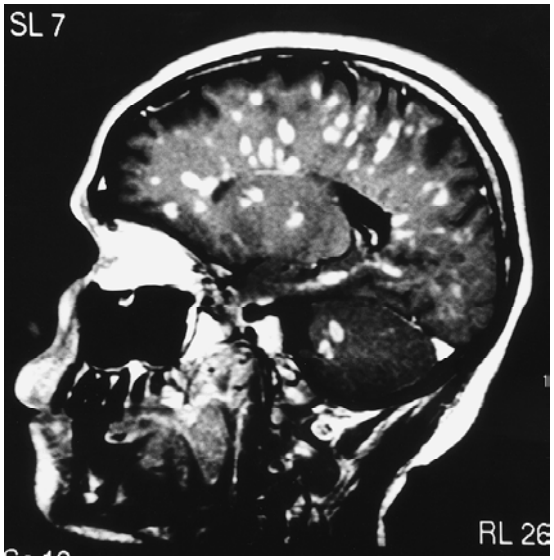


Figura A. Caso clínico XIV. **T1W Gd. Sagital:** Profusión de placas activas nodulares periventriculares, en centro semioval, córtex, NGC y cerebelo.

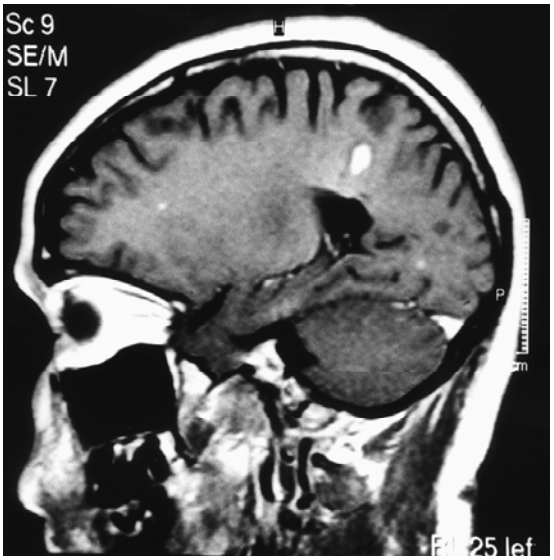


Figura B. Caso clínico XIV. **T1WGd sagital: (un año después):** Dos placas nodulares activas pequeñas, una placa nodular grande con halo edematoso y pequeños hoyos negros occipitales. Se consideran estas lesiones como nuevas y activas.

CASO CLÍNICO XV.

COMPROMISO SUBEPENDIMARIO DIFUSO CORRELACIONA FRECUENTEMENTE CON CURSO CLINICO PROGRESIVO

Paciente masculino de 52 años. EM recurrente progresiva con tempo lento, 14 años de evolución. Focalización prevalente medular cervical con mano inútil bilateral. Imágenes corresponden a su décimo año de evolución. Tratamiento de brotes con MTP e inmunomodulación con Interferon B1a durante 18 meses entre los años 9 y 10 de evolución.

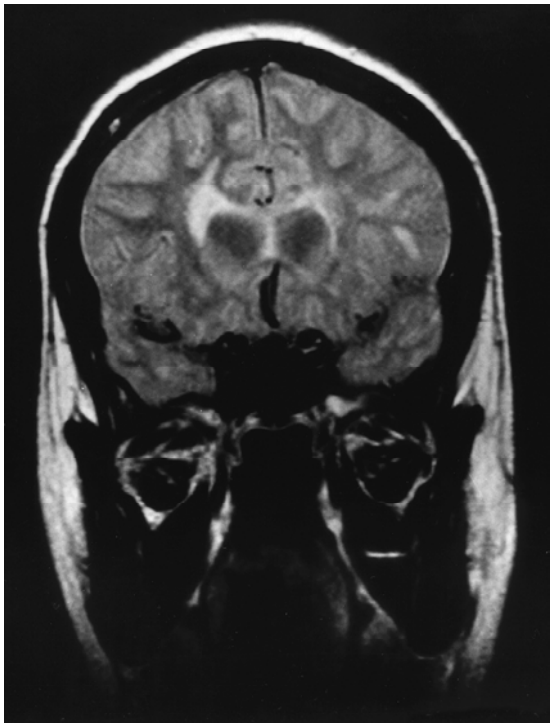


Figura A. Caso clínico XV. **PD coronal:** Extensa alteración del cuerpo calloso y alteraciones yuxtaventriculares mayores a derecha. Focos yuxtacorticales a izquierda.

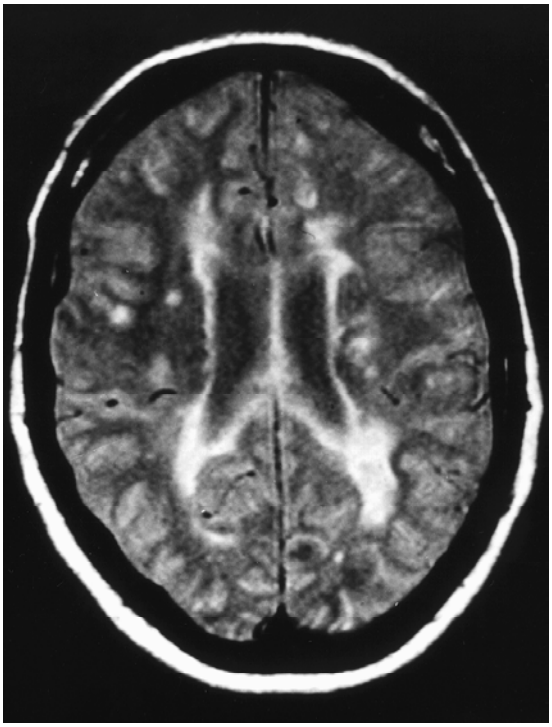


Figura B. Caso clínico XV. **PD axial:** Hiperintensidad difusa en márgenes ventriculares, extensos focos yuxtatrigonales extendidos por centro semioval parietal a izquierda.

Esclerosis Múltiple. Una Mirada Ibero-Panamericana - Capítulo 12
Camilo Arriagada R. - Jorge Nogales-Gaete (Editores)
Arrynog - Ediciones. Santiago de Chile. 2002

CASO CLÍNICO XVI.

COMPROMISO SUBEPENDIMARIO DIFUSO CORRELACIONA FRECUENTEMENTE CON CURSO CLINICO PROGRESIVO

Paciente masculino de 40 años. EM 15 años de evolución inicialmente RR, luego del tercer año recurrente progresiva, con alteraciones troncales y cerebelosas, invalidantes y progresivas, sin nuevos brotes ni lesiones inflamatorias activas en los últimos cinco años. EDSS actual 7. Tratamiento de inmunomodulación con Interferon B 1a últimos 4 años.

Figura A. Caso clínico XVI. **PD axial:** Hiperintensidad nodular y difusa, en márgenes ventriculares laterales.

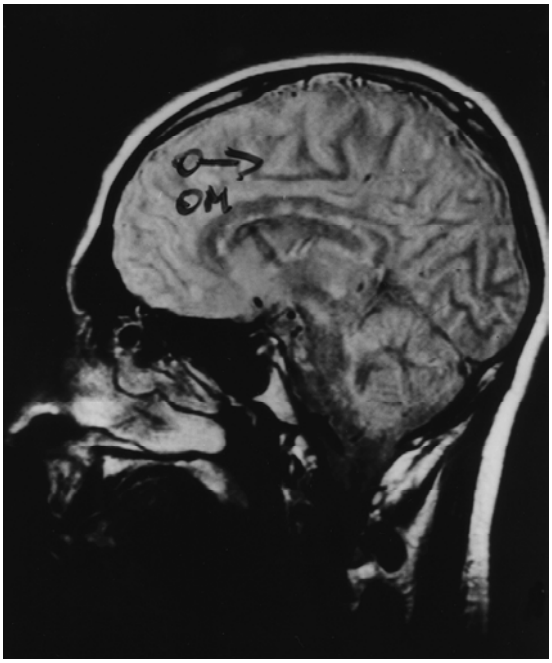


Figura B. Caso clínico XVI. **PD sagital:** Focos hiperintensos múltiples en cara inferior de cuerpo calloso.

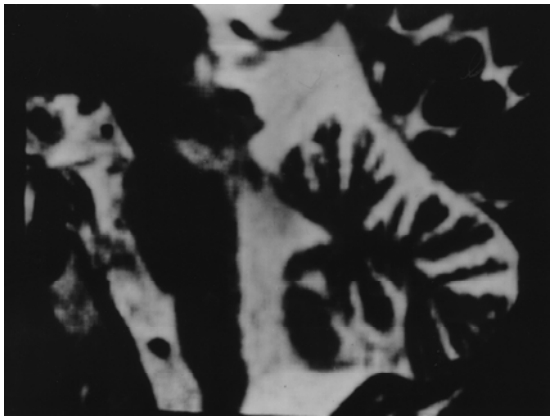


Figura C. Caso clínico XVI. **T2W axial,** pontino alto: lesión hiperintensa periacueductal (que se continúa en mesencéfalo-no se muestra), signos atróficos en vermis superior y cara superior de hemisferio cerebeloso.

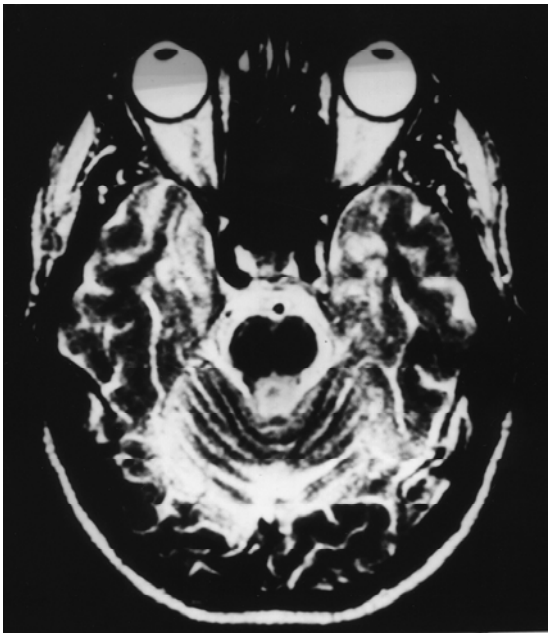


Figura D. Caso clínico XVI. **T2W sagital:** Atrofia cerebelosa cortical.

Esclerosis Múltiple. Una Mirada Ibero-Panamericana - Capítulo 12
Camilo Arriagada R. - Jorge Nogales-Gaete (Editores)
Arrynog - Ediciones. Santiago de Chile. 2002

RESUMEN

Se recapitulan los criterios diagnósticos de Esclerosis Múltiple, basados en la dispersión de alteraciones en el espacio y en el tiempo. Estos elementos constituyen las bases de la sistematización de Schumacher para definir EM segura ó cierta y la de Rose para establecer las categorías de EM probable y posible. Esta últimas situaciones han sido restringidas por Poser en 1985, al complementar los criterios clínicos con el estudio de potenciales evocados y LCR, definiéndose la nueva categoría de EM segura apoyada por laboratorio. Un avance significativo ha sido el aporte de la IRM en los 90, al punto de hacer cuestionable el diagnóstico cuando, con años de evolución y defectos establecidos, las imágenes encefálicas y medulares son negativas.

Se detallan las modalidades evolutivas, desglosando las modalidades recurrentes-remitentes, progresivas secundarias y primarias y las agudas y subagudas. Se destaca la estabilidad en el corto plazo de la condición de incapacidad.

Las formas recurrentes-remitentes tienen variedades benignas (sin defectos secuelares limitantes, validez en AVC y capacidad laboral al cabo de 10 ó 15 años de evolución), benignas relativas (defectos secuelares leves o moderados con restricciones moderadas en AVC y curso estacionario) y recurrente - remitente en progresión, que puede ser de patrón secundario o primario. Las calificaciones de benignidad tienen validez solo a mediano plazo. Se analizan los criterios de Lumsden de severidad de las placas y de tempo o patrón de dispersión temporal de las placas como los determinantes de las características clínicas de la afección y se dan ejemplos demostrativos.

Se analizan las modalidades evolutivas agudas y subagudas, espontáneamente no remitentes, definiendo los atributos de las formas llamadas de Marburg con localizaciones romboencefálicas y/o medulares cervicales; las formas diseminadas encéfalo-mielíticas símiles, y las formas progresivas o pseudo-tumorales en variadas localizaciones de evolución aguda, subaguda o subcrónica. Esta última, introduciendo el concepto de brote progresivo lento.

Se discuten las modalidades progresivas sin y con recurrencias, contrastando las formas progresivas primarias y las secundarias. Se insiste en las limitaciones de la simple evaluación del perfil clínico, incluyendo como criterios adicionales las imágenes de Resonancia Magnética, la existencia en ellas de alteración de BHE y además la respuesta esteroidal, aceptando como remisión inducida significativa la que sobrepasa los 30 días.

Se analizan los brotes, en cuanto a velocidad de invasión, frecuencia, severidad clínica o expresión en EDSS, significado de la latencia o fase quiescente y de las formas monosintomáticas y polisintomáticas. Se comenta la progresión de la discapacidad como el parámetro evolutivo más significativo.

Se analizan los síntomas iniciales y se contrastan los síntomas excepcionales o infrecuentes.

REFERENCIAS

1. Abb L, Schaltebrand G. Statistische Untersuchung zum Problem der multiplen sklerose. Deutsche Zeitschrit für Nervenheilkunde 1956; 174:199-218.
2. Achiron A, Ziv I, Djaldetti R, Goldberg H, Kuritzky A, Melamed E. Aphasia in multiple sclerosis: clinical and radiologic correlations. Neurology 1992;42(11):2195-7.
3. Andersson M, Alvarez-Cermeno J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple scle-

rosis: a consensus report. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57(8):897-902.
4. Andersson PB, Waubant E, Gee L, Goodkin DE. Multiple sclerosis that is progressive from the time of onset: clinical characteristics and progression of disability. Arch Neurol 1999;56(9): 1138-42.
5. Berger JR, Sheremata WA, Resnick L, Atherton S, Fletcher MA, Norenberg M. Multiple sclerosis-like illness occurring with human immunodeficiency virus infection. Neurology 1989;39(3): 324-9.
6. Bonduelle M, Albaranes R. Etude statistique de 145 cas de la sclerose en plaques. Semaine des Hopitaux 1962;38:3762-73.
7 Carrigan DR, Harrington D, Knox KK. Subacute leukoencephalitis caused by CNS infection with human herpesvirus-6 manifesting as acute multiple sclerosis. Neurology 1996;47(1):145-8.
8. Carter S, Sciarra D, Merritt H. The course of multiple sclerosis as determined by autopsy proven cases. In: Res Publ Ass nerv ment Dis, editor. Multiple sclerosis and the demyelinating diseases. Baltimore: Williams & Wilkins Co.; 1950. p. 471-511.
9 Charcot J. Lecons sur les maladies du systeme nerveux. Paris: Adrien Delahaye Lecrosnier; 1880.
10. Comspton D. Future options for therapies to limit damage and enhance recovery. Seminars in Neurology 1998;18:405-14.
11. Confavreux C, Aimard G, Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. Brain 1980;103(2):281-300.
12. Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, Koopman WJ, Hader W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis [see comments]. Brain 1999;122(Pt 4): 625-39.
13. Courville C. Concentric sclerosis. In: Vinken P, Bruyn G, editors. Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: North Holland; 1970. p. 437-51.
14. Coyle P. Oligoclonal bands in tears and CSF of early multiple sclerosis patients. Neurology 1991; 41:148.
15. Ebers G. Natural history of multiple sclerosis. In: Compston A, Ebers G, Lassmann H, McDonald I, Matthews B, Wekerle H, editors. McAlpine´s Multiple Sclerosis. Third ed. London: Churchill Livingstone; 1998. p. 191-222.
16. Ebers G, Paty D. Natural history studies and applications to clinical trials. In: Paty D, Ebers G, editors. Multiple Sclerosis. Philadelphia: F.A. Davis Co; 1998. p. 193-228.
17. Ellison GW, Myers LW, Leake BD, Mickey MR, Ke D, Syndulko K, et al. Design strategies in multiple sclerosis clinical trials. Ann Neurol 1994;36 (suppl 1):s108-s12.
18. Engell T. A clinico-pathoanatomical study of multiple sclerosis diagnosis. Acta Neurol Scand 1988;78(1):39-44.
19. Farrell MA, Kaufmann JC, Gilbert JJ, Noseworthy JH, Armstrong HA, Ebers GC. Oligoclonal bands in multiple sclerosis: clinical-pathologic correlation. Neurology 1985;35(2):212-8.
20. Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, Schmidt R, Niederkorn K, Horner S, et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. Neurology 1988;38(12):1822-5.
21. Fernández O, Fernández V. Esclerosis Múltiple. Málaga: Fundación Española de Esclerosis Múltiple; 1998.
22. Giang D, Poduri K, Eskin T, et al. Multiple Sclerosis masquerading as a mass lesion. Neuroradiology 1992;34:150-4.
23. Goodkin DE, Hertsgaard D, Rudick RA. Exacerbation rates and adherence to disease type in a prospectively followed-up population with multiple sclerosis: implications for clinical trials. Arch Neurol 1989;46:1107-12.
24. Gray F, Chimelli L, Mohrs M, Clavelou P, Scaravilli F, Poirier J. Fulminating multiple sclerosis-like leukoencephalopathy revealing human inmuno deficiency virus infection. Neurology 1991;45:105-9.
25. Hallpike J. Clinical aspects of multiple sclerosis. In: Hallpike J, Adams C, Tourtellotte W, editors. Multiple Sclerosis. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1983. p. 129-61.
26. Husted C. Contributions of neuroimaging to diagnosis and monitoring of multiple sclerosis. Curr Opin Neurol 1994;7(3):234-41.
27.- Izquierdo G, Hauw JJ, Lyon-Caen O, Marteau R,

Escourolle R, Buge A, et al. Value of multiple sclerosis diagnostic criteria. 70 autopsy-confirmed cases. Arch Neurol 1985;42(9):848-50.

28.- Jacobs L, Kinkel PR, Kinkel WR. Silent brain lesions in patients with isolated idiopathic optic neuritis. A clinical and nuclear magnetic resonance imaging study. Arch Neurol 1986;43(5): 452-5.

29. Jacobs L, Munschauer FE, Kaba SE. Clinical and magnetic resonance imaging in optic neuritis. Neurology 1991;41(1):15-9.

30. Johnson M, Lanvin P, Whetsell O. Fulminant monophasic multiple sclerosis Marburg's type. J. Neurol. Neurosurg. Pschiatry 1990;53:918-21.

31. Kappos L, Gold R, Jun R, Keil W. MS: Definite diagnosis at first presentation? The role of Gd-enhanced MRI. Neurology 1991;41:168.

32. Kempster PA, Iansek R, Balla JI, Dennis PM, Biegler B. Value of visual evoked response and oligoclonal bands in cerebrospinal fluid in diagnosis of spinal multiple sclerosis. Lancet 1987; 1(8536):769-71.

33. Kennedy F. On diagnosis of multiple sclerosis. In: Res Publ Ass nerv ment Dis, editor. Multiple sclerosis and the demyelinating diseases. Baltimore: Williams & Wilkins Co.; 1950. p. 524-31.

34.- Kepes J. Large focal tumor like demyelinating lesions of the brain: intermediate entity between multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis? . A study of 31 patients. Ann Neurol 1993;33:18-27.

35. Kermode AG, Tofts PS, Thompson AJ, Mac Manus DG, Rudge P, Kendall BE, et al. Heterogeneity of blood-brain barrier changes in multiple sclerosis: an MRI study with gadolinium-DTPA enhancement. Neurology 1990;40(2):229-35.

36. Kesselring J, Miller DH, Robb SA, Kendall BE, Moseley IF, Kingsley D, et al. Acute disseminated encephalomyelitis. MRI findings and the distinction from multiple sclerosis. Brain 1990; 113(Pt 2):291-302.

37. Kidd D, Thompson AJ, Kendall BE, Miller DH, McDonald WI. Benign form of multiple sclerosis: MRI evidence for less frequent and less inflammatory disease activity. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57(9):1070-2.

38. Kremenchutzky M, Cottrell D, Rice G, Hader W, Baskerville J, Koopman W, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 7. Progressive-relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: a re-evaluation. Brain 1999;122(Pt 10):1941-50.

39. Kurtzke J. Clinical features of multiple sclerosis. In: Vinken P, Bruyn G, editors. Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: North Holland; 1970. p. 161-216.

40. Kurtzke JF, Beebe GW, Nagler B, Kurland LT, Auth TL. Studies on the natural history of multiple sclerosis—8. Early prognostic features of the later course of the illness. J Chronic Dis 1977;30(12):819-30.

41. L'Hermite F, Marteau T, Gazengel J, Dordain G, Deloche G. The frequency of relapse in múltiple sclerosis: a study based on 245 cases. Journal of Neurology 1973;205:47-59.

42. Lassmann H. Pathology of multiple sclerosis. In: Compston A, Ebers G, Lassmann H, Mc Donald I, Matthews B, Wekerle H, editors. Mc Alpine's Multiple Sclerosis. Third ed. London: Churchill Livingstone; 1998. p. 323-58.

43. Lazarte J. Prognosis for ambulatory and non ambulatory patients. In: Res Publ Ass nerv ment Dis, editor. Multiple sclerosis and the demyelinating diseases. Baltimore: Williams & Wilkins Co.; 1950. p. 512-25.

44. Leibowitz V, Alter M, Halpern L. Clinical studies of multiple sclerosis in Israel. 3 Clinical course and prognosis related to age at onset. Neurology 1964;14:926-32.

45. 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;46(4):907-11.

46. Lumsden C. The neuropathology of multiple sclerosis. In: Vinken P, Bruyn G, editors. Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: North Holland; 1970. p. 217-309.

47. Mader I, Stock KW, Ettlin T, Probst A. Acute disseminated encephalomyelitis: MR and CT features. AJNR Am J Neuroradiol 1996;17(1):104-9.

48. Marburg O. Multiple Sklerose (Encephalomyelitis periaxialis scleroticans disseminata). In: Bumke O, Foerster O, editors. Handbuch der Neurologie. Berlin: Julius Springer Verlag; 1936. p. 546-671.

49. Matthews B. Symptoms and signs of multiple sclerosis. In: Compston A, Ebers G, Lassmann H, McDonald I, Matthews B, Wekerle H, editors. McAlpine´s Multiple Sclerosis. Third edition ed. London: Churchill Livingstone; 1998. p. 145-90.
50. Matthews B. Differential diagnosis of multiple sclerosis and related disorders. In: Compston A, Ebers G, Lassmann H, McDonald I, Matthews B, Wekerle H, editors. McAlpine´s Multiple Sclerosis. Third edition ed. London: Churchill Livingstone; 1998. p. 223-79.
51. Mc Donald W, Thompson A. How many kinds of multiple sclerosis are there. In: Thompson A, Polman C, Hohlfeld R, editors. Multiple Sclerosis: clinical challenges and controversies. London: M. Dunitz Ltd. Mosby; 1997. p. 35-42.

51b. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol 2001; 50(1): 121-7.

52. McAlpine D, Compston N, Lumsden C. Multiple Sclerosis. Edinburgh: Livingstone; 1955.
53. McAlpine D, Compston N, Lumsden C. Multiple Sclerosis*. Edinburgh: Livingstone; 1961.
54. Miller A. Diagnosis of multiple sclerosis. Seminars in Neurology 1998;18:309-16.
55. Miller A, Bourdette D, Cohen J, Coyle P, Lublin F, Paty D, et al. Multiple Sclerosis. In: Mancall E, Munsat T, editors. Continuum: lifelong learning in neurology. A program of the American Academy of Neurology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 3-196.
56. Miller D. Multiple sclerosis: use of MRI in evaluating new therapies. Seminars in Neurology 1998;18:327-36.
57. Miller DH, Hornabrook RW, Purdie G. The natural history of multiple sclerosis: a regional study with some longitudinal data. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55(5):341-6.
58. Minderhoud JM, van der Hoeven JH, PrangeAJ. Course and prognosis of chronic progressive multiple sclerosis. Results of an epidemiological study. Acta Neurol Scand 1988;78(1):10-5.
59. Müller R. Studies on disseminated sclerosis with special reference to symptomatology course and prognosis. Acta Medica Scandinavica (Suppl) 1949;222:1-214.
60. Nesbit G, Forbes G, Scheithauer B, Okasaki, Rodriguez M. Multiple sclerosis: histopathologic and MR and / or CT correlation in 37 cases at biopsy and three cases at autopsy. Radiology 1991;180:586-7.
61. Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R, Freidl W, Flooh E, Payer F, et al. Assessment of MRI criteria for a diagnosis of MS. Neurology 1993; 43(5):905-9.
62. Olek M, Dawson D. Multiple Sclerosis and other inflammatory demyelinating diseases of the Central Nervous System. In: Bradley W, Daroff R, Fenichel G, Marsden C, editors. Neurology in clinical practice. Vol III. 3ª ed. Boston: Butterworth-Heinemann; 2000. p. 1431-67.
63. Olsson T. Cerebrospinal fluid. Ann Neurol 1994; 36 (suppl 1):s100-s2.
64.- Oppenheim H. Die multiple Sklerose, disseminierte Sklerose, Sclerosis Multiplex. In: Lehrbuch der Nerven Krankheiten. 4º ed. Berlin: S. Karger Verlag; 1905. p. 299-306.
65.- Ormerod I, Mc Donald W. Multiple sclerosis presenting with progressive visual failure. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1984;47:943-6.
66.- Paty D, Ebers G. Clinical features. In: Paty D, Ebers G, editors. Multiple Sclerosis. Philadelphia: F.A. Davis Co; 1998. p. 135-91.
67.- Paty D, Moore G. Magnetic resonance imaging changes as living pathology in multiple sclerosis. In: Paty D, Ebers G, editors. Multiple Sclerosis. Philadelphia: F.A. Davis Co; 1998. p. 328-69.
68.- Paty D, Noseworthy J, Ebers G. Diagnosis of multiple sclerosis. In: Paty D, Ebers G, editors. Multiple Sclerosis. Philadelphia: F.A. Davis Co; 1998. p. 48-134.
69.- Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, Hashimoto SA, Hooge JP, Eisen AA, et al. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. Neurology 1988; 38(2): 180-5.
70.- Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980. Acta Neurol Scand 1982;65(4):248-66.
71.- Phadke JG. Clinical aspects of multiple sclerosis in north-east Scotland with particular reference to its course and prognosis. Brain 1990;113(Pt 6):1597-628.

72.- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol 1983;13(3):227-31.

73.- Prineas JW, Mc Donald W. Demyelinitating diseases. In: Grahams D, Llantos P, editors. Greenfield´s Neuropathology. London: E. Arnold; 1997. p. 815-68.

74.- Reder AT, Antel JP. Clinical spectrum of multiple sclerosis. Neurol Clin 1983;1(3):573-99.

75.- Revesz T, Kidd D, ThompsonAJ, Barnard RO, McDonald WI. A comparison of the pathology of primary and secondary progressive multiple sclerosis. Brain 1994;117(Pt 4):759-65.

76.- Rodriguez M, Siva A, Ward J, Stolp-Smith K, O'Brien P, Kurland L. Impairment, disability and handicap in Multiple Sclerosis. Neurology 1994;44:28-33.

77.- Rose AS, Ellison GW, Myers LW, Tourtellotte WW. Criteria for the clinical diagnosis of multiple sclerosis. Neurology 1976;26(6 PT 2):20-2.

78. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty five years of follow-up. Brain 1993;116(Pt 1):117-34.

79. Schumacher G, Beeber G, Kibler R, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis, report by the panel in the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. Ann N.Y. Acad Sci 1965;122:552-68.

80. Stone LA, Smith ME, Albert PS, Bash CN, Maloni H, Frank JA, et al. Blood-brain barrier disruption on contrast-enhanced MRI in patients with mild relapsing-remitting multiple sclerosis: relationship to course, gender, and age. Neurology 1995;45(6):1122-6.

81. Thompson A. Differences between primary and secondary progressive multiple sclerosis. In: Siva A, Kesselring J, ThompsonA, editors. Frontiers in multiple sclerosis. London: M. Dinitz; 1999. p. 29-36.

82. Thompson AJ, Kermode AG, MacManus DG, Kendall BE, Kingsley DP, Moseley IF, et al. Patterns of disease activity in multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging study. Bmj 1990;300(6725):631-4.

83. Thompson AJ, Miller D, Ypul B, MacManus D, Moore S, Kingsley D, et al. Serial gadolinium-enhanced MRI in relapsing/remitting multiple sclerosis of varying disease duration. Neurology 1992;42:60-3.

84. Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, Mc Donald WI, Brochet B, Filippi M, et al. Primary progressive multiple sclerosis. Brain 1997;120(Pt 6):1085-96.

85. Thorpe JW, Kidd D, Moseley IF, Thompson AJ, MacManus DG, Compston DA, et al. Spinal MRI in patients with suspected multiple sclerosis and negative brain MRI. Brain 1996;119(Pt 3):709-14.

86. van Walderveen MA, Barkhof F, Hommes OR, Polman CH, Tobi H, Frequin ST, et al. Correlating MRI and clinical disease activity in multiple sclerosis: relevance of hypointense lesions on short-TR/short-TE (T1-weighted) spin-echo images. Neurology 1995;45(9):1684-90.

87. Visscher BR, Liu KS, Clark VA, Detels R, Malmgren RM, Dudley JP. Onset symptoms as predictors of mortality and disability in multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 1984;70(5):321-8.

88.- Walsh M, Tourtellotte W. The cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. In: Hallpike J, Adams C, Tourtellotte W, editors. Multiple sclerosis: pathology, diagnosis, and management. Baltimore: Williams & Wikins; 1983. p. 275-358.

89. Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis: update 1998. Semin Neurol 1998; 18(3): 301-7.

90. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. Brain 1989;112(Pt 6):1419-28.

91. Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study: I. Clinical course and disability Brain 1989;112:133-46.

92. Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. Brain 1991; 114(Pt 2):1045-56.

93. Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically

based study. 4. Applications to planning and interpretation of clinical therapeutic trials. Brain 1991;114(Pt 2):1057-67.

94. Wekerle H, Lassmann H. Inmunology of multiple sclerosis. In: Compston A, Ebers G, Lassmann H, McDonald I, Matthews B, Wekerle H, editors. McAlpine´s Multiple Sclerosis. Third edition ed. London: Churchill Livingstone; 1998. p. 379-408.
95. Wiebe S, Lee DH, Karlik SJ, Hopkins M, Vandervoort MK, Wong CJ, et al. Serial cranial and spinal cord magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. Ann Neurol 1992;32(5):643-50.
96.- Wilson S. Neurology. London: Bulterworth & Co; 1954.
97. Yu YL, Woo E, Hawkins BR, Ho HC, Huang CY. Multiple sclerosis amongst Chinese in Hong Kong. Brain 1989;112(Pt 6):1445-67.