



### **Introducción y Definición**

Cerca del 85% de las personas con esclerosis múltiple (EM) comienzan su enfermedad con una recaída. Ésta consiste en un episodio de alteración neurológica conocida como síndrome clínicamente aislado (SCA).

El SCA es un primer episodio clínico en el que el paciente tiene síntomas y signos sugestivos de un desorden desmielinizante inflamatorio del sistema nervioso central (SNC). Típicamente se trata de adultos jóvenes (20 a 45 años), con un episodio de inicio agudo-subagudo, que alcanza su pico sintomático dentro de las 2 a 3 semanas. Dura al menos 24 horas y ocurre en ausencia de fiebre, infección o síntomas de encefalopatía.

Por definición, siempre está aislado en el tiempo (monofásico). Generalmente tampoco tiene diseminación espacial (monofocal) y presenta signos de compromiso de nervio óptico, médula espinal, tronco encefálico, cerebelo o, raramente, hemisferio cerebral.

En la tabla 1 se resumen las características típicas y atípicas de los SCA.

### **Relación entre SCA y EM**

La EM y el SCA comparten algunas características:

- son más frecuentes en mujeres (relación mujer/hombre: 2.5 a 1)
- el 70% de los pacientes tienen entre 20 y 40 años (media: 30 años) al momento de la presentación.

Por otro lado, la tasa de conversión a EM parece ser distinta para cada tipo de SCA. La neuritis óptica es el mejor estudiado y distintos estudios de seguimiento mostraron tasas de conversión a EM clínicamente definida del 10% al 85%; la tasa de conversión es más alta en regiones donde la prevalencia de EM es mayor. En el caso de SCA medulares, entre el 41% y el 61% de los pacientes evolucionan con EM. Por último, entre el 53% y el 60% de los sujetos con SCA con compromiso de tronco encefálico presentarán en el futuro EM.

### **Factores de Riesgo para la Conversión a EM**

Se han estudiado múltiples factores de riesgo para la conversión a EM, como las imágenes por resonancia magnética (IRM), el líquido cefalorraquídeo (LCR) y las variables clínicas, genéticas y ambientales. Los que se usan habitualmente en la práctica clínica son la IRM y el LCR.

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<b><i>Revisó</i></b>	<b><i>Aprobó</i></b>
<b><i>Nombre</i></b>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<b><i>Firma</i></b>		
<b><i>Fecha</i></b>	25/06	10/07

- IRM
  - Entre el 50 y el 70% de los adultos con SCA tienen múltiples lesiones asintomáticas en la sustancia blanca, sugestivas de desmielinización, en la secuencia T<sub>2</sub>. Distintos estudios de seguimiento a 7, 15 y 20 años mostraron tasas de conversión a EM clínicamente definida del 65%, 72% y 80% de los pacientes con IRM anormal, contra 8%, 25% y 20% para aquellos con un estudio basal normal, respectivamente.
  - Las características de las lesiones asociadas con riesgo de conversión son tanto el número de lesiones (0, 1-9, 10, o más) y el número de criterios de Barkhof (0, 1-2, 3-4; ver tabla 2). Ambos factores definen pacientes de bajo, mediano y alto riesgo de conversión a EM.
  - Los sujetos con al menos una lesión infratentorial, una lesión que capta gadolinio o una lesión en el cuerpo calloso en la IRM basal tienen mayor riesgo de conversión.
  - La importancia de la IRM para la predicción del riesgo de conversión a EM se refleja en su utilización en los criterios de McDonald (tabla 3). Es fundamental tener en cuenta que estos criterios deben ser aplicados sólo cuando las características clínicas son típicas de EM.
  - Otro factor de la IRM que se asocia con conversión a EM es la presencia en la IRM basal o la aparición posterior de atrofia global o focal de la sustancia gris.
  
- LCR
  - Aunque la presencia de bandas oligoclonales (BOC) en LCR aumenta el riesgo de EM, agregan poco al riesgo asignado por IRM. Sin embargo, el examen del LCR ayuda a predecir conversión en pacientes con IRM negativa o con pocas lesiones (aquellos que no cumplen criterio de diseminación en espacio). En individuos con IRM negativa, la presencia de BOC aumenta el riesgo de conversión a EM de 4% a 23%.
  
- Otros Factores de Riesgo
  - Características clínicas: menor edad, origen étnico (no blancos), sexo (mujer), mayor número de sistemas funcionales afectados al inicio, deterioro cognitivo presente al momento del SCA.
  - Factores genéticos y ambientales: HLA DRB1, deficiencia de vitamina D, virus de Epstein-Barr



### **Síndrome Radiológicamente Aislado**

Corresponde a IRM con lesiones de sustancia blanca que cumplen criterios de EM, halladas en personas sanas o con síntomas inespecíficos (cefalea, mareos, etcétera). El seguimiento de este grupo de pacientes durante 2 a 5 años ha mostrado que el 30% a 40% presentarán uno o más eventos clínicos que llevarán al diagnóstico de SCA o EM.

Los criterios de IRM para síndrome radiológicamente aislado requieren múltiples características típicas de EM, por ejemplo: número de lesiones (al menos 9 en T<sub>2</sub>), localización (periventricular, yuxtacortical, infratentorial) y actividad (realce con gadolinio).

<b>Diagnósticos Diferenciales</b>
Enfermedades idiopáticas inflamatorias del SNC: EM, encefalomiелitis diseminada aguda, neuromielitis óptica, miелitis transversa idiopática.
Enfermedades inflamatorias del SNC (no desmielinizantes idiopáticas): sarcoidosis, enfermedad de Behçet, lupus eritematoso sistémico, vasculitis.
Enfermedades no inflamatorias del SNC: accidente cerebrovascular, compresión medular, trastornos metabólicos, etc.

<b>Evaluación diagnóstica</b>
Estudios generales: rutina de laboratorio, <i>test</i> de embarazo, radiografía de tórax, electrocardiograma, perfil tiroideo (incluyendo anticuerpos), serologías (virus varicela zóster, hepatitis B y C, VIH)
IRM de cerebro con protocolo para enfermedad desmielinizante y con gadolinio
IRM de columna cervical y dorsal con secuencias de atenuación grasa y con gadolinio
Potenciales evocados visuales; en casos seleccionados, potenciales evocados auditivos y somatosensitivos.
Estudio de LCR con BOC (eventual)
Anticuerpos anti-AQP4 (anti-NMO)



### **Tratamiento**

- **Tratamiento del SCA:** muchos SCA son leves y resuelven espontáneamente. Las características clínicas que apoyan el tratamiento son: pérdida visual grave, dolor en la neuritis óptica, déficit motor pronunciado, ataxia o vértigo. En estos casos se puede utilizar metilprednisolona 1000 mg por vía intravenosa durante 3 a 5 días (con o sin reducción posterior de dosis por vía oral) o meprednisona por vía oral en dosis decrecientes durante 2 a 3 semanas (por lo general se inicia con 60 mg/día).
- **Tratamiento modificador del curso de la enfermedad:** se indica a pacientes que cumplan criterios de McDonald para EM al momento de presentar el SCA, de acuerdo a las pautas de tratamiento de EM que escapan al alcance de este documento. Para los sujetos que no los cumplan, la terapia con inmunomoduladores está justificado cuando hay un alto riesgo de conversión a EM clínicamente definida. El tratamiento inmunomodulador con interferones (IFN) tiene recomendación A ya que demostró una reducción significativa de la tasa de conversión a EM. Los IFN pueden ser intercambiables entre sí. El acetato de glatiramer es otra sustancia con recomendación A. Fármacos como el natalizumab y el fingolimod no tienen datos de eficacia o tolerabilidad específicamente para el SCA.

### **Bibliografía**

1. Miller DH, Chard D, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol* 2012; 11:157-169.
2. Abad P, Nogales-Gaete J, Rivera V et al. Documento de consenso de LACTRIMS para el tratamiento farmacológico de la esclerosis múltiple y sus variantes clínicas. *Rev Neurol* 2012; 55(12): 737-748
3. Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic criteria for Multiple Sclerosis: 2010 revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292-302.
4. Correale J, Garcea O, Villa A, Melamud L, Rugilo C. Esclerosis múltiple, neuromielitis óptica y otras enfermedades desmielinizantes en *Correale, Villa, Garcea. Neuroinmunología clínica*. 1ª Ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2011.

**TABLA 1. Características del SCA típicas y atípicas para EM**

<i>Localización</i>	<i>Características típicas</i>	<i>Características atípicas</i>
Nervio óptico	<p>Neuritis óptica unilateral Dolor leve con el movimiento ocular Disminución de agudeza visual y de la visión de colores Papila normal o con edema leve Mejoría luego de las 3 semanas de inicio Defecto pupila aferente</p>	<p>Neuritis óptica bilateral simultánea Indolora o con dolor grave Ausencia de percepción de la luz Hemorragias o exudados graves Pérdida prolongada de la visión Vitritis y neurorretinitis Fotofobia</p>
Tronco o cerebelo	<p>Oftalmoplejía internuclear bilateral Ataxia y nistagmus con la mirada evocada Paresia del VI par (en pacientes de 20-40 años) Fenómenos paroxísticos (al menos 24 horas de duración) Signos multifocales</p>	<p>Oftalmoplejía externa completa Signos de territorio vascular Neuralgia del trigémino aislada Neuropatía sensitiva del trigémino progresiva Trastornos del movimiento Debilidad ocular o bulbar fluctuante</p>
Médula espinal	<p>Mielitis transversa incompleta Signo de Lhermitte Compromiso esfinteriano Debilidad asimétrica de miembros Mano desaferentada Progresión al nadir entre 4 horas y 21 días</p>	<p>Mielitis transversa completa Síndrome de Brown-Séquard completo Síndrome de cola de caballo Lesión del territorio de la arteria espinal anterior Dolor espinal radicular localizado Paraparesia espástica simétrica o ataxia sensitiva progresivas Arreflexia</p>
Hemisferios cerebrales	<p>Hemiparesia Hemihipoestesia</p>	<p>Encefalopatía Epilepsia Ceguera cortical</p>



**TABLA 2. Criterios de Barkhof/Tintoré**

Se deben cumplir, por lo menos, 3 de los siguientes:

9 o más lesiones hiperintensas en T <sub>2</sub> /FLAIR o 1 lesión que refuerce con gadolinio
Al menos 1 lesión yuxtacortical
Al menos 1 lesión infratentorial
Al menos, 3 lesiones periventriculares

Comentarios:

- Una lesión en médula espinal es equivalente a 1 lesión infratentorial.
- Una lesión medular que realza con gadolinio es equivalente a 1 lesión cerebral que realza con gadolinio + 1 lesión infratentorial.
- Las lesiones medulares y cerebrales contribuyen por igual para alcanzar el número de lesiones requerido en T<sub>2</sub>.

**TABLA 3. Criterios de McDonald para el diagnóstico de EM (2010)**

<i>Presentación clínica</i>	<i>Datos adicionales para diagnóstico de EM</i>
<b>≥ 2 brotes; evidencia clínica objetiva de ≥ 2 lesiones o evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia histórica razonable de 1 brote previo</b>	<b>Ninguna</b>
<b>≥ 2 brotes; evidencia clínica objetiva de 1 lesión</b>	<b>Diseminación en el espacio demostrada por:</b> ≥ 1 lesión en T2 en al menos 2 de 4 regiones típicas de EM en el SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o médula espinal), o esperar la aparición de un nuevo brote que comprometa un sitio distinto del SNC
<b>1 brote; evidencia clínica objetiva de ≥ 2 lesiones</b>	<b>Diseminación en el tiempo demostrada por:</b> Presencia simultánea de lesiones asintomáticas que realzan con gadolinio y que no realzan con gadolinio en cualquier momento; o Nueva(s) lesiones en T <sub>2</sub> y/o que realcen con gadolinio en IRM de seguimiento, de forma independiente del momento en que se haga en relación a la basal; o Esperar un segundo brote
<b>1 brote; evidencia clínica objetiva de 1 lesión (síndrome desmielinizante aislado)</b>	<b>Diseminación en espacio y tiempo demostrada por:</b> <u>Espacio:</u> ≥ 1 lesión en T2 en al menos 2 de 4 regiones típicas de EM en el SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o médula espinal), o Esperar la aparición de un nuevo brote que comprometa un sitio distinto del SNC. <u>Tiempo:</u> Presencia simultánea de lesiones asintomáticas que realzan con gadolinio y que no realzan con gadolinio en cualquier momento, o Nueva(s) lesiones en T <sub>2</sub> y/o que realcen con gadolinio en una IRM de seguimiento independientemente del momento en que se haga en relación a la basal, o Esperar un segundo brote
<b>Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM (EMPP)</b>	<b>Un año de progresión de la enfermedad (determinado de forma retrospectiva o prospectiva) + 2 de los 3 criterios siguientes:</b> 1. Evidencia de diseminación en el espacio en el cerebro basada en ≥ 1 lesiones en T <sub>2</sub> en las regiones características de EM (periventricular, yuxtacortical, infratentorial). 2. Evidencia de diseminación en el espacio en la médula espinal basada en ≥ 2 lesiones en T <sub>2</sub> en la médula. 3. LCR positivo (presencia de bandas oligoclonales por isoelectroenfoco y/o índice de IgG elevado)

**TABLA 4. Estudios de SCA. Clase I, recomendación A.**

	<i>Muestra</i>	<i>Grupos de tratamiento</i>	<i>Resultado</i>
ETOMS (2001)	308 SCA e IRM significativa	154 con IFN beta-1a 22 µg subcutáneos/semana; 154 con placebo	Riesgo de conversión a 2 años; placebo: 45%; IFN beta-1a: 34%
CHAMPS (2001)	383 SCA y 2 lesiones en IRM	193 con IFN beta-1a 30 µg intramuscular/semana; 190 con placebo	Riesgo de conversión a 2 años; placebo: 39%; IFN beta-1a: 21%
BENEFIT (2006)	468 SCA y 2 lesiones en IRM	292 con IFN beta-1b 250 µg subcutánea/2 días; 176 con placebo	Riesgo de conversión a 2 años; placebo: 45%; IFN beta-1b: 28%
PRECISE (2009)	481 SCA e IRM significativa	243 con acetato de glatiramer 20 mg subcutánea/día; 238 con placebo	Riesgo de conversión a 2 años; placebo: 43%; acetato de glatiramer: 25%

**ETOMS: Early Treatment of Multiple Sclerosis; CHAMPS: Controlled High-Risk Subjects Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study; BENEFIT: Betaseron in Newly Emerging MS For Initial Treatment; PRECISE: Presenting with a Clinically Isolating Syndrome**