



Sección I: capítulo 4

## Diagnósticos diferenciales en esclerosis múltiple

### Differential diagnoses in multiple sclerosis

Dra. Carolina León Jiménez\*

\* Médico Neurólogo.

Hospital Regional "Dr. Valentín Gómez Farías", ISSSTE Guadalajara, Jal.

**Citar como:** León JC. Diagnósticos diferenciales en esclerosis múltiple. *Neurol Neurocir Psiquiatr.* 2023; 51 (2): 48-51. <https://dx.doi.org/10.35366/113403>

Es indispensable establecer el diagnóstico de mayor certeza para iniciar la terapéutica indicada. En ocasiones esto es sencillo cuando después de realizar una adecuada historia clínica y una minuciosa exploración física neurológica se aplican los criterios clínicos y radiológicos (diseminación en tiempo y en espacio). Sin embargo, es indispensable descartar otras patologías que comparten las características clínicas o radiológicas de diseminación en tiempo y espacio con la esclerosis múltiple (EM),<sup>1</sup> por lo que prestar especial atención al cuadro clínico, características de la imagen por resonancia magnética y la presencia de signos y/o síntomas de alarma no característicos de EM obligan a hacer diagnóstico diferencial<sup>2,3</sup> (Tabla 1).

Los cuatro grupos principales de diagnósticos diferenciales para EM son: 1) otras enfermedades inflamatorias desmielinizantes idiopáticas; 2) enfermedades inflamatorias no desmielinizantes; 3) enfermedades infecciosas; y 4) alteraciones metabólicas.

#### OTRAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS DESMIELINIZANTES

**Encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM).** La distinguen de EM la presencia de cuadro infeccioso o vacunación previo hasta en 80% de los pacientes. En el cuadro clínico predomina la encefalopatía, afecta predominantemente hombres, cursa con fiebre, cefalea, náusea, neuropatía craneal múltiple, meningismo y crisis convulsivas. El estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) en 50-80% de los pacien-

tes muestra pleocitosis linfocitaria ( $< 100$  células/mm<sup>3</sup>), proteinorraquia moderada ( $< 100$  mg/ml) e hipertensión intracraneal leve, presencia de anticuerpos anti-MOG (44%), que se presentan sólo en 8% de los pacientes con CIS y en 2% de la forma recurrente-remitente de EM. Hasta en 30% de los casos puede haber bandas oligoclonales (BOC) en LCR.<sup>4</sup>

**Enfermedad de Schilder.** También conocida como esclerosis mielinoclastica difusa se diferencia por presencia de grandes lesiones supratentoriales con lesiones tumefactas que captan gadolinio,<sup>5</sup> más frecuente en niños. Afecta el estado de alerta, cursa con rápida progresión radiológica.

**Esclerosis concéntrica de Baló.** Se puede diferenciar por el curso monofásico de rápida progresión, cefalea, alteraciones cognitivas, encefalopatía y crisis convulsivas. En los estudios de resonancia magnética se observan lesiones concéntricas hiper e hipointensas en T2.<sup>6</sup>

**Variante de Marburg.** Cursa con deterioro rostrocaudal hasta signos de descerebración y muerte. En la resonancia magnética las lesiones también progresan rápidamente supra, infratentorial y médula espinal.<sup>7</sup>

**Neuromielitis óptica (NMO) y enfermedades del espectro de NMO (NMOSD).** La sintomatología se limita a neuritis óptica y mielitis, con poca respuesta al uso de esteroides, que en ocasiones requiere de plasmaféresis. Radiológicamente, se observan lesiones medulares dorsales que afectan tres o más segmentos medulares, lesiones "silentes" supratentoriales (periependimarias, periventriculares), tallo cerebral, medular dorsal y periacueductales.

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dra. Carolina León Jiménez  
E-mail: carocame06@yahoo.com.mx



La detección de Ac anti-acuaporina 4 en suero, apoya el diagnóstico de NMO.<sup>8</sup>

### ENFERMEDADES INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS NO DESMIELINIZANTES

La característica que comparte este grupo de enfermedades es la presencia de síntomas extraneurológicos y neurológicos. En general predominan las anormalidades extraneurológicas o sistémicas y en ocasiones coexisten las patologías. Reconocer las alteraciones sistémicas y de laboratorio es el reto para el diagnóstico diferencial.

**Neuro-Behcet.** Es vasculitis sistémica, con síntomas y signos extraneurológicos como aftas en cavidad oral, úlceras genitales, eritema nodoso, pseudofoliculitis, uveítis. La afección neurológica ocurre en menos de 9% de los pacientes y se divide en síndrome parenquimatoso y no parenquimatoso. El primero, de tallo, se caracteriza por presentación multifocal con oftalmoparesia, neuropatía craneal, disfunción cerebelosa o piramidal, encefalopatía, hemiparesia, crisis convulsivas, mielopatía, neuropatía óptica y cambios cognitivos. El segundo, no parenquimatoso, caracterizado por trombosis venosa, pseudotumor cerebri, disección intracraneal aneurismática y síndrome meníngeo. La imagen de RM muestra lesiones hiperintensas focales o multifocales en T2 y FLAIR, con edema

perilesional y reforzamiento con gadolinio en mesencéfalo y diencéfalo, GB. Las lesiones periventriculares o subcorticales son poco frecuentes. Los esteroides son útiles en el tratamiento.<sup>9,10</sup>

**Lupus eritematoso sistémico.** Sólo de 10 a 50% de los pacientes tienen síntomas neurológicos como cefalea, alteraciones neuropsiquiátricas, demencia, meningitis aséptica, epilepsia.<sup>11</sup> Son frecuentes los síntomas sistémicos como artritis, rash malar, fotosensibilidad, serositis, enfermedad renal, alteraciones hematológicas, úlceras nasales, rash discoide. La presencia de anticuerpos antinucleares (AAN), anti-dsDNA, anti-Sm, antifosfolípido, anti-SSA, anticardiolipinas, anti-nRNP, antibeta2GPI, anticoagulante lúpico, anti-SSB. Nuevamente. Los episodios con focalización neurológica son la causa de la posible confusión de diagnóstico. La resonancia magnética muestra lesiones subcorticales similares a las de EM. Los estudios de laboratorio pueden ser confusos, ya que se pueden detectar bandas oligoclonales (BOC) en LCR. Y mayor aun, pueden coexistir ambas patologías.<sup>12</sup>

**Síndrome de Sjogren.** Afecta el SNC en 20-25% de los pacientes, como mielitis o neuritis óptica,<sup>13</sup> la neuropatía es menos común. La confusión resulta por la presencia de síntomas focales en el 80%, así como por las imágenes hiperintensas en T2 y FLAIR sugestivas de desmielinización en resonancia magnética (IRM). Los síntomas sistémicos que ayudan a la diferenciación son la disfunción exocrina que produce síndrome del ojo seco (queratoconjuntivitis sicca, xeroftalmia), boca seca (xerostomía), artritis, fenómeno de Raynaud, anormalidades pulmonares, renales, hepáticas, gastrointestinales, endócrinas y vasculares. En los exámenes de laboratorio se identifican anticuerpos anti-SS-A (anti-Ro) y anti-SS-B (anti-La). La prueba de Schirmer para el ojo seco, la prueba de Bengala para evaluar daño epitelial, la biopsia de glándula salival; la detección de auto-anticuerpos (anti-SS-A, anti-SS-B), aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG), presencia de anticuerpos (ANA, anti-SSA, anti-SSB), son la clave para el diagnóstico diferencial oportuno.<sup>14</sup>

**Síndromes paraneoplásicos.** Clínicamente incluyen encefalomiелitis paraneoplásica, encefalitis límbica y opsoclonus-mioclonus. Sin embargo, la degeneración cerebelosa paraneoplásica, mielitis paraneoplásica y retinopatías asociadas a melanoma sí pueden confundirse con EM. Los hallazgos en la RM pueden ser de gran utilidad.<sup>15</sup> Se asocian a cáncer pulmonar de células pequeñas (35-50%), timoma (30-50%) y gammopatías monoclonales (5-15%). Ante la sospecha son de gran ayuda los estudios de laboratorio. La determinación de anticuerpos anti-Hu, anti-Yo, anti-CV/CRMP5, anti-Ri, anti-Ma1/Ma2, anti-Amfifizin, presentes en esta patología y ausentes en la EM. La poca respuesta a la inmunoterapia también es de gran utilidad.<sup>16</sup>

**Tabla 1: Datos clave para diferenciar los síntomas de esclerosis múltiple.**

Característica	No característica
<b>Neuritis óptica</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida unilateral de visión</li> <li>• Dolor</li> <li>• Defecto pupilas aferente</li> <li>• Edema retrobulbar</li> <li>• Pérdida visual no progresiva en dos semanas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No dolor</li> <li>• Exudados retinianos</li> <li>• Edema de papila</li> <li>• No recuperación al mes</li> <li>• Pérdida visual bilateral en dos semanas</li> </ul>
<b>Síndrome de tallo</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oftalmoplejía internuclear</li> <li>• Parálisis sexto nervio craneal</li> <li>• Síntomas multifocales, p.e. hipoestesia facial y vértigo o hipoacusia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inicio hiperagudo</li> <li>• Signos de territorio vascular</li> <li>• Síndrome lateral bulbar</li> <li>• Fiebre</li> <li>• Meningismo</li> </ul>
<b>Mielitis</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evolución en horas o días</li> <li>• Mielitis incompleta</li> <li>• Síntomas solo sensitivos</li> <li>• Signo de Lhermitte</li> <li>• Remisión espontánea</li> <li>• Síndrome Brown-Sequard</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inicio agudo o curso insidioso y progresivo</li> <li>• Nivel sensitivo agudo</li> <li>• Dolor radicular</li> <li>• Arreflexia</li> <li>• Sin remisión</li> </ul>

Modificada de: Miller et al.<sup>3</sup>

**Sarcoidosis.** En 5 a 15% afecta tanto al SNC como periférico. Lo más frecuente son la neuropatía craneal (50-75%), especialmente la parálisis facial (25-50%) y los granulomas con efecto de masa a nivel intracraneal, que de acuerdo a la localización será la sintomatología (encefalopatía, crisis convulsivas, hidrocefalia, alteraciones neuropsiquiátricas), es raro que esto se presente en forma aguda, lo cual es de utilidad para diferenciarlo de un brote de EM que es agudo. Afortunadamente los cuadros agudos son raros (1%). Para descartar EM en laboratorio, es de utilidad la radiografía de tórax, niveles de enzima convertidora de angiotensina (ACE), niveles elevados de proteína C reactiva y calcio en orina.<sup>17</sup>

**Granulomatosis de Wegener.** Angéititis necrotizante sistémica caracterizada por síntomas pulmonares y renales. Cuando causa infartos cerebrales puede generar confusión. En laboratorio la elevación de VSG y la presencia de anticuerpos antineutrófilos citoplasmáticos (c-ANA) son de gran utilidad.<sup>18</sup>

## ENFERMEDADES INFECCIOSAS

**Enfermedad de Lyme.** Producida por la bacteria *Borrelia burgdorferi*, endémica en Norte América y Norte de Europa, evoluciona en tres etapas. Puede confundirse con EM en la segunda y tercera etapas. En la tercera etapa, después del sexto mes hay afección del SNC con paraparesia espástica.<sup>19</sup> La RM es de gran utilidad al mostrar lesiones vasculares, difusas y no las áreas de desmielinización focal.<sup>20</sup>

**Mielitis asociada a HTLV-1 (Human T-Lymphotropic Virus-1).** Es endémica en India lo que la hace poco frecuente en nuestro país. Se presenta con paraparesia hiperrefléctica dolorosa con disfunción de esfínteres. Los estudios de IRM pueden mostrar ocasionalmente áreas de desmielinización y/o atrofia espinal. En el estudio de LCR no hay bandas oligoclonales (BOC) y, por otra parte, hay anticuerpos anti HTLV-1 en LCR y suero.<sup>21</sup>

**Infección por VIH (Human Immunodeficiency Virus).** La afección del SNC asociado al virus por VIH puede ser directa por patógenos (meningitis, encefalopatía, mielopatía, neuropatía periférica y craneal), e indirecta por infecciones oportunistas (toxoplasma, CMV, PML, etc.), neoplasias, enfermedad vascular, deficiencias nutricionales y metabólicas, así como toxicidad por drogas. Se afecta SNC y periférico. Cuando el diagnóstico de VIH ya se estableció es más fácil descartar la EM. En quienes inician con la enfermedad se puede confundir una mielitis transversa, y por la lentitud en la progresión habrá que descartar la forma secundaria y primariamente progresivas de EM más que la forma remitente recurrente. En la RM también se observan zonas de desmielinización.<sup>22</sup>

**Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP).** Causada por el virus JC (John Cunningham virus), es

una infección oportunista asociada a estados de inmunosupresión. Se caracteriza por la rápida progresión de encefalopatía, crisis convulsivas y afasia, con lesiones en IRM grandes, difusas, simétricas, hiperintensas en T2 y FLAIR, sin reforzamiento, que permiten diferenciarla de la EM.

**Neurosífilis.** El diagnóstico diferencial debe implementarse cuando hay neuropatía craneal, ataxia, alteraciones de la marcha y disfunción de esfínteres; alteraciones comunes en la EM. En la IRM las lesiones supratentoriales quísticas en sustancia blanca son frecuentes.<sup>23</sup> El estudio de LCR muestra pleocitosis linfocítica e hiperproteínoorraquia, sin BOC, son de utilidad. La presencia de anticuerpos (VDRL, RPR, TPHA, FTA-ABS) séricos o en LCR neurosífilis son de gran ayuda en el diagnóstico diferencial.

## ENFERMEDADES METABÓLICAS

**Adrenoleucodistrofia (adrenoleucodistrofia asociada a X o enfermedad de Addison-Schilder).** Esta enfermedad peroxisomal recesiva ligada a X clásicamente inicia en la infancia, produce mielopatía progresiva y grandes áreas de desmielinización periventricular en el SNC. Las anomalías en la prueba de hormona adrenocorticotrópica (ACTH, por sus siglas en inglés) y los niveles elevados de ácidos grasos de cadena larga presentes en más de 90% de los pacientes ayudan al diagnóstico diferencial.<sup>23,24</sup>

**Degeneración combinada subaguda.** Producida por la deficiencia crónica de vitamina B12 con o sin anemia megaloblástica se caracteriza por afección de las columnas laterales y posteriores de la médula espinal y desmielinización frontal. Clínicamente hay ataxia, paraparesia espástica, disfunción sexual y signo de Lhermitte. Como dato relevante útil en la diferenciación de EM, la neuropatía periférica es rara en esta última. En los exámenes de laboratorio el nivel bajo de vitamina B12, anemia megaloblástica, elevación de homocisteína sérica y la acidemia metilmalónica son de gran utilidad, así como las lesiones en columnas posteriores que refuerzan con gadolínio en la IRM.<sup>25</sup>

De ayuda en la práctica clínica añadimos la [Tabla 1](#) que de acuerdo a la forma clínica de presentación de la EM podrá ser de gran utilidad.

## REFERENCIAS

1. Omerhoca S, Akkas SY, Icen NK. Multiple sclerosis: diagnosis and differential diagnosis. *Noro Psikiyatrs Ars.* 2018; 55(Suppl 1): S1-S9.
2. Katz Sand I. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2015; 28(3): 193-205.
3. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler.* 2008; 14(9): 1157-74.
4. Di Pauli F, Mader S, Rostasy K, Schanda K, Bajzer-Kornek B, Ehling R, et al. Temporal dynamics of anti-MOG antibodies in CNS demyelinating diseases. *Clin Immunol.* 2011; 138: 247-254.

5. Bacigaluppi S, Polonara G, Zavanone ML, Campanella R, Branca V, Gaini SM, et al. Schilder's disease: non-invasive diagnosis?: a case report and review. *Neurol Sci.* 2009; 30: 421-430.
6. Hardy TA, Tobin WO, Lucchinetti CF. Exploring the overlap between multiple sclerosis, tumefactive demyelination and Baló's concentric sclerosis. *Mult Scler.* 2016; 22: 986-992. *Mult Scler.* 2016; 22: 986-992.
7. Kuhlmann T, Lassmann H, Brück W. Diagnosis of inflammatory demyelination in biopsy specimens: a practical approach. *Acta Neuropathol.* 2008; 115: 275-287.
8. De Seze J, Kremer L, Collongues N. Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): a new concept. *Rev Neurol (Paris).* 2016; 172: 256-262.
9. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasçi B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behçet Study Group. *Brain.* 1999; 122 (Pt 11): 2171-2182.
10. Kocer N, Islak C, Siva A, Saip S, Akman C, Kantarci O, Hamuryudan V. CNS involvement in neuro-Behçet's syndrome: an MRI study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999; 20: 1015-1024.
11. Tani C, Palagini L, Moraes-Fontes MF, Carli L, Mauri M, Bombardieri S, et al. Neuropsychiatric questionnaires in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2014; 32: 59-64.
12. Cannerfelt B. White matter lesions and brain atrophy in systemic lupus erythematosus patients: correlation to cognitive dysfunction in a cohort of systemic lupus erythematosus patients using different definition models for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2018; 27: 1140-1149.
13. Berkowitz AL, Samuels MA. The neurology of Sjogren's syndrome and the rheumatology of peripheral neuropathy and myelitis. *Pract Neurol.* 2014; 14: 14-22.
14. Moreira I, Teixeira F, Martins Silva A, Vasconcelos C, Farinha F, Santos E. Frequent involvement of central nervous system in primary Sjogren syndrome. *Rheumatol Int.* 2015; 35: 289-294.
15. Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist.* 2007; 13: 261-271.
16. McKeon A, Pittock SJ. Paraneoplastic encephalomyelopathies: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol.* 2011; 122: 381-400.
17. Hebel R, Dubaniewicz-Wybieralska M, Dubaniewicz A. Overview of neurosarcoidosis: recent advances. *J Neurol.* 2015; 262: 258-267.
18. Asakura K, Muto T. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis. *Brain Nerve.* 2013; 65: 1311-1317.
19. Younger DS. Epidemiology of Lyme Neuroborreliosis. *Neurol Clin.* 2016; 34: 875-886.
20. Halperin JJ. Neuroborreliosis. *J Neurol.* 2017; 264: 1292-1297.
21. Bangham CR, Araujo A, Yamano Y, Taylor GP. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Nat Rev Dis Primers.* 2015; 1: 15012.
22. Letendre S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV associated neurocognitive disorder. *Top Antivir Med.* 2011; 19: 137-142.
23. Berger JR, Dean D. Neurosyphilis. *Handb Clin Neurol.* 2014; 121: 1461-1472.
24. Berger J, Forss-Petter S, Eichler FS. Pathophysiology of X-linked adrenoleukodystrophy. *Biochimie.* 2014; 98(100): 135-142.
25. Kumar N. Neurologic aspects of cobalamin (B12) deficiency. *Handb Clin Neurol.* 2014; 120: 915-926.