

DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE: LO QUE EL RADIÓLOGO DEBE CONOCER E INFORMAR. CONCEPTOS ACTUALES

DIAGNOSIS AND EVALUATION OF MULTIPLE SCLEROSIS: WHAT THE RADIOLOGIST SHOULD KNOW AND REPORT. CURRENT CONCEPTS

Ángela Guarnizo¹
Sonia Bermúdez²
Óscar Torres²
Andrea Nassar³
Carlos Torres⁴



Palabras clave (DeCS)

Esclerosis múltiple
Técnicas de diagnóstico
neuroológico
Imagen por resonancia
magnética

Key words (MeSH)

Multiple sclerosis
Diagnostic techniques
neurological
Magnetic resonance
imaging

Resumen

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria y neurodegenerativa, de curso crónico, caracterizada por áreas focales de desmielinización/daño axonal, llamadas “placas”. Los criterios actualmente utilizados en su diagnóstico incluyen la demostración clínica o paraclínica de diseminación de estas lesiones en el espacio y en el tiempo, y la exclusión de diagnósticos alternativos. La resonancia magnética (RM) es la herramienta paraclínica más importante para establecer el diagnóstico de EM y permite demostrar la diseminación en el espacio, con base en la presencia de, al menos, un criterio en dos de las cinco localizaciones características: una lesión en cortical-yuxtacortical, tres en la sustancia blanca periventricular, una en el tejido nervioso infratentorial, una en la médula espinal y una en el nervio óptico. La diseminación en tiempo se puede establecer a partir de la detección simultánea de lesiones con y sin realce con el medio de contraste en un mismo examen de RM, o mediante la demostración de nuevas lesiones en estudios de RM de seguimiento. El curso de la enfermedad y el tratamiento farmacológico producen cambios característicos en las imágenes de RM que incluyen el desarrollo de atrofia, la leucoencefalopatía multifocal progresiva y el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica.

Summary

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory and neurodegenerative disease characterized by focal areas of demyelination/axonal damage known as “plaques”. The diagnostic criteria currently used include clinical or para-clinical demonstration of the dissemination of these lesions in space and time, and the exclusion of alternative diagnoses. Magnetic resonance imaging (MRI) is the most important para-clinical tool for the diagnosis of MS and allows to demonstrate the dissemination in space based on the presence of at least one criteria in two of the five characteristic locations: one lesion in cortical-yuxtacortical, three in the periventricular white matter, one in the infratentorial nervous tissue, one in the spinal cord and one in the optic nerve. Dissemination in time can be established from the simultaneous detection of lesions with and without contrast enhancement in a single MRI study, or through the demonstration of new lesions in follow-up MRI studies. The course of the disease and its pharmacological treatment lead to characteristic changes in imaging including the development of atrophy, multifocal progressive leukoencephalopathy and immune reconstitution inflammatory syndrome.



¹ Residente de Radiología. Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.

² Radióloga(o). Hospital Universitario Fundación Santa Fe. Bogotá, Colombia.

³ Neuróloga clínica. Residente de Radiología. Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.

⁴ Neurorradiólogo. Universidad de Ottawa.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad inflamatoria desmielinizante y neurodegenerativa más frecuente en adultos entre los 18 y 35 años de edad y constituye la segunda causa de discapacidad neurológica en adultos jóvenes (1,2). Esta patología se considera un trastorno autoinmune órgano-específico, caracterizado por múltiples áreas focales de desmielinización llamadas *placas* o *lesiones*, las cuales se acompañan de distintos grados de gliosis, inflamación y daño neuroaxonal (3).

Epidemiología

La incidencia anual de la EM oscila entre 1,5 y 11 casos por cada 100.000 personas, y la prevalencia media es de 3/100.000; sin embargo, la mejoría en la detección temprana de la enfermedad permite diagnosticar más casos (2). Se calcula que en Estados Unidos existen entre 350.000 y 400.000 personas con esta enfermedad, y en todo el mundo, más de 2.500.000 (2,4).

Varios estudios han demostrado que la EM tiene una distribución geográfica heterogénea, caracterizada por un “gradiente latitudinal”, en el cual la prevalencia aumenta a medida que se aleja del ecuador (5). De acuerdo con esto, Colombia se considera un área de bajo riesgo para el desarrollo de esclerosis múltiple, con una prevalencia aproximada de 1,48 a 4,98 casos por cada 100.000 habitantes (6).

La EM es más frecuente en la tercera o cuarta década de la vida; sin embargo, puede presentarse en la adolescencia, así como en personas mayores de 50 años (2,7). La relación mujer/hombre es de aproximadamente 2:1 (4).

Variantes clínicas

La presentación inicial en forma de brotes de la enfermedad (85-90 % de todos los casos de EM), se denomina “síndrome clínico aislado”, y dentro de las formas de presentación de este se incluyen:

- *Neuritis óptica*: Se caracteriza por dolor agudo y alteración unilateral de la visión. Puede presentarse con visión borrosa o escotomas (8) y su duración varía entre pocos días y dos semanas, con posterior recuperación espontánea de los síntomas (9,10).
- *Síndrome cerebeloso y del tallo cerebral*: Puede manifestarse con diplopía secundaria a oftalmología intranuclear, parálisis del sexto par, ataxia, nistagmos, síntomas faciales sensitivos, vértigo y síntomas paroxísticos (8). Los síntomas paroxísticos se caracterizan por eventos con una duración de segundos a minutos, los cuales recurren en 24 horas (11). El inicio de los síntomas suele ser subagudo y hay una recuperación completa o parcial en pocas semanas.
- *Síndrome medular*: Estos pacientes suelen presentar una mielitis transversa parcial o alteración en el control de es-

fínteres. La instauración de los síntomas suele darse en un periodo de por lo menos 24 horas (11) con una duración menor a tres semanas (8).

- *Síndromes hemisféricos y polirregionales*: Constituyen otras formas menos frecuentes de presentación del síndrome clínico aislado. El síndrome hemisférico se caracteriza por hemiparesia o alteraciones sensoriales, cuadrantanopsia y, con menor frecuencia, puede manifestarse con encefalopatía, convulsiones y fiebre (12). Los síndromes polirregionales suelen presentarse con la combinación de las formas típicas del síndrome clínico aislado, por ejemplo: neuritis óptica más mielitis, neuritis óptica con síndrome del tallo cerebral, mielitis y síndrome del tallo cerebral, o las tres presentaciones al mismo tiempo (13).

Entre el 85 y el 90 % de los pacientes presentan periodos de *recaída-remisión* (RR), con episodios de aparición súbita o déficits neurológicos recurrentes, seguidos de una recuperación parcial o completa (8). Del 25 % al 40 % de los pacientes con la variante RR desarrollan la forma *secundaria progresiva* (SP), luego de aproximadamente 20 años de enfermedad (8). Este fenotipo se caracteriza por la progresión de la enfermedad, independientemente de los episodios de recaída. El diagnóstico se realiza al demostrar progresión de la enfermedad, sin tomar en cuenta las recaídas durante un período de al menos seis meses (14)

Aproximadamente, del 10 % al 15 % de los pacientes presentan EM del tipo *primaria progresiva* (PP), caracterizada por un inicio insidioso de los síntomas seguido por deterioro gradual en el tiempo (8) sin episodios de recaída-remisión; suelen ser pacientes mayores con una edad promedio de 40 años (15).

Existe un pequeño grupo de pacientes en la categoría *recaída-progresión*, quienes presentan progresión de la enfermedad desde su inicio con recaídas agudas, con o sin recuperación completa (8,16). Estos pacientes presentan progresión de la enfermedad durante los periodos entre recaídas.

Los estudios demuestran que la historia natural de la EM primaria progresiva es similar a la categoría *recaída-progresión*, por lo cual existe debate sobre la diferencia real entre estas dos categorías (8,16,17). En la figura 1 se presentan las variantes clínicas de la EM y en la tabla 1, la evaluación de progresión y actividad de la enfermedad.

Tabla 1. Evaluación de progresión y actividad de la enfermedad

Enfermedad progresiva	
Primaria	Secundaria
Activa con progresión	
Activa sin progresión	
No activa con progresión	
No activa sin progresión (enfermedad estable)	

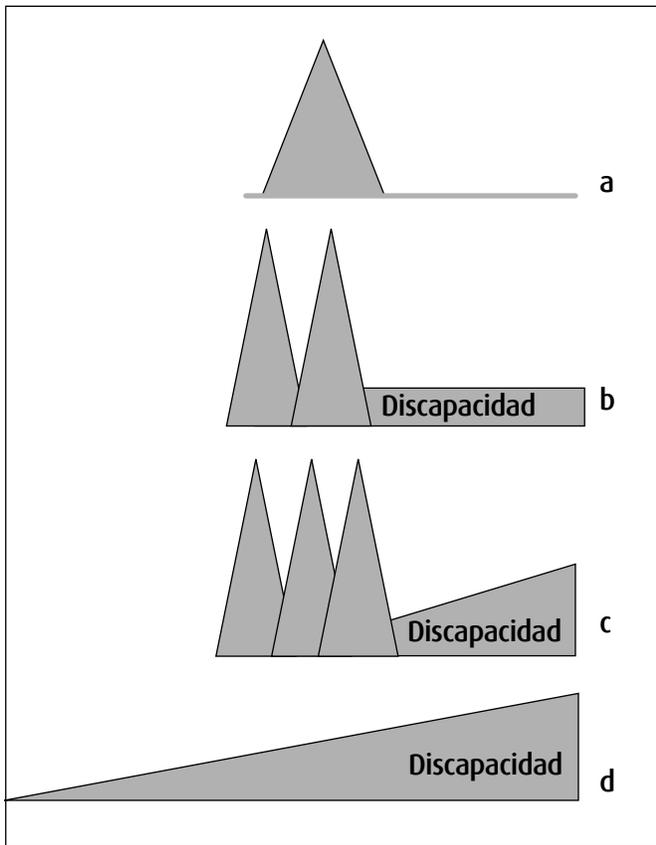


Figura 1. Variantes clínicas de la esclerosis múltiple. a) Síndrome clínico aislado. b) Recaída-remisión. c) Secundaria progresiva. d) Primaria progresiva.

En el consenso llevado a cabo en el 2013 por Lublin y colaboradores (18) se evaluaron las variantes propuestas en 1996 para EM según la evolución clínica, los hallazgos en imágenes, los biomarcadores e informes de la literatura, con el propósito de realizar una mejor caracterización de los fenotipos. De acuerdo con el comité, se propusieron las siguientes modificaciones:

- El síndrome clínico aislado se reconoció como la primera forma de presentación clínica de una enfermedad inflamatoria desmielinizante que puede ser EM, pero que no cumple aún con los criterios de diseminación en el tiempo. Según los estudios clínicos, se reconoció que el síndrome clínico aislado junto con los hallazgos imaginológicos en RM implican un alto riesgo para cumplir con los criterios diagnósticos de la EM.
- El síndrome radiológico aislado el cual se caracteriza por hallazgos imaginológicos sugestivos de una enfermedad inflamatoria desmielinizante en ausencia de signos y síntomas, no se incluía como un subtipo de EM, debido a que los hallazgos en imágenes son de carácter inespecífico. Sin embargo, se determinó que el síndrome radiológico aislado tiene una alta probabilidad de cambiar a EM según la forma y la localización de las lesiones. Se recomendó realizar un seguimiento prospectivo en estos

pacientes y no incluir este síndrome como un fenotipo de EM.

- Con respecto a la variante secundaria progresiva, se encontró que no existen hallazgos clínicos, imaginológicos, patológicos e inmunológicos que definan el punto de transición en el cual la variante recaída-remisión se convierte en secundaria progresiva y que la transición suele ser gradual.
- La forma primaria progresiva debe formar parte de los fenotipos de EM progresiva; debido a que, en los estudios acerca de la historia natural de la enfermedad, se ha encontrado que las formas PP y SP tienen un ritmo similar de decaída; por lo tanto, a pesar de tener una presentación clínica diferente no existen diferencias fisiopatológicas significativas de la forma SP.
- El término recaída-progresión no debe utilizarse, debido a que es inespecífico y se superpone con otros subtipos de la enfermedad.
- La variante crónica progresiva debe reemplazarse con términos más específicos como secundaria-progresiva y primaria-progresiva.

Con base en la evaluación de la progresión, se concluyó que la enfermedad no progresa uniformemente e incluso puede mantenerse estable por un tiempo. Por lo tanto, la progresión se debe establecer por la historia clínica o a través de una evaluación objetiva. En el caso de un paciente con la variante PP que se ha mantenido estable durante un año debe clasificarse como *PP sin progresión* y en el caso de un paciente con la forma SP que ha decaído progresivamente y presenta lesiones que realzan en la RM debería clasificarse como *SP activa y en progresión*. Por lo tanto, la *actividad* se determina por las recaídas valoradas clínicamente al menos una vez al año y la presencia de lesiones nuevas o que realzan en la RM. La *progresión* se determina mediante la valoración clínica, la cual debe hacerse al menos una vez al año. En el caso de no haber una valoración clínica disponible, la actividad y la progresión se clasifican como *indeterminadas*.

Se sugirió utilizar el término *recaída* en lugar de *progresión* en los pacientes que presentan recaídas y que el término *progresión* solo se utilice para aquellos que se encuentran en la fase progresiva de la enfermedad, independientemente de la actividad o las recaídas.

Protocolo de imágenes en resonancia magnética

Las secuencias recomendadas en orden cronológico en la evaluación de pacientes con esclerosis múltiple son (19,20) (figura 2):

- Eco de espín ponderada en T1 simple axial
- Administración de medio de contraste (0,1 mmol/kg)

- Eco de espín ponderada en T2 axial
- T2-FLAIR axial y sagital
- Eco de espín ponderada en T1 con medio de contraste (retraso entre inyección de contraste y obtención de la secuencia 5-15 minutos) en planos axial y coronal.
- Difusión axial (útil para identificar patologías no relacionadas con EM, como la isquemia aguda) (21).

Las secuencias eco de espín ponderadas en T1, T2 y FLAIR se pueden obtener en forma bidimensional o tridimensional. Las secuencias bidimensionales deben obtenerse con cortes contiguos de 3 mm de grosor y las tridimensionales con vóxeles isotrópicos de $1 \times 1 \times 1$ mm.

En la evaluación de la médula espinal en pacientes con EM, las secuencias recomendadas son (21):

- Eco de espín ponderada en T2 sagital y axial
- Secuencia STIR o densidad de protones sagital
- Eco de espín ponderada en T1 con medio de contraste axial y sagital (5 a 15 minutos tras la administración del medio de contraste).

En la evaluación de la médula espinal se recomienda incluir como mínimo su segmento cervical, debido a que en este segmento es más fácil la visualización de las *placas* y suele presentar mayor número de lesiones asintomáticas (21).

Criterios diagnósticos

Los criterios de McDonald, 2010, para demostrar la diseminación en el tiempo y el espacio para el diagnóstico de EM se basan en los estudios y propuestas realizados por el grupo MAGNIMS (red de centros europeos que investiga el uso de la RM en la EM) (22,23), en los cuales demostraron que tales criterios tienen mayor sensibilidad, sin alterar la especificidad, para el diagnóstico de la enfermedad en relación con los criterios que se utilizaban antes (24-26).

Según los criterios de McDonald, la diseminación en espacio requiere, como mínimo, una lesión de alta señal en secuencias ponderadas en T2, en al menos dos de las cuatro topografías características: la sustancia blanca periventricular, la sustancia blanca yuxtacortical, el tejido nervioso infratentorial (tallo o cerebelo) y la médula espinal (25).

En las guías del consenso MAGNIMS de 2015 (27) se propone un aumento en el número de lesiones para confirmar el compromiso periventricular, de una a tres lesiones, y adicionar el compromiso del nervio óptico; de esta manera, el número de localizaciones en diseminación en tiempo aumenta de cuatro a cinco.

Así mismo, se recomendó que las lesiones intracorticales, leucocorticales y yuxtacorticales se combinen en un solo término: *cortical/yuxtacortical*, que indica el compromiso de

la sustancia blanca cercana a la corteza, en la corteza o en ambas localizaciones. Con esta modificación se busca ampliar el término *yuxtacortical* de los criterios McDonald de 2010 (27).

De igual forma, otra de las modificaciones propuestas en el consenso citado consiste en no excluir las lesiones sintomáticas en el conteo total de las lesiones para establecer la diseminación en tiempo (27). Se ha demostrado que al incluir las lesiones sintomáticas, la sensibilidad de la RM aumenta sin comprometer la especificidad.

La diseminación en tiempo se puede demostrar de dos formas: 1) por la presencia simultánea de lesiones asintomáticas con realce y sin realce tras la administración de medio de contraste (figura 3) o 2) por una lesión nueva, o varias, en secuencias ponderadas en T2 o de lesiones con realce con medio de contraste en una nueva RM, respecto a una obtenida previamente, con independencia del tiempo transcurrido entre ellas (8,25).

Las lesiones detectadas con la RM son relativamente características, tanto en su aspecto como en su topografía (8) (figura 4).

Las lesiones periventriculares típicamente tienen una forma ovoide, con orientación radial respecto a los ventrículos, lo cual se conoce como los *dedos de Dawson* (28,29). Estas lesiones tienen un patrón perivenular secundario a la migración de las células autoinmunes a través de la barrera hematoencefálica, que induce una cascada de inflamación y desmielinización (30) (figura 5). El compromiso de la interface calloso-septal es típico (31,32) y se detecta de forma óptima utilizando secuencias T2-FLAIR en el plano sagital.

Las lesiones yuxtacorticales, como su nombre lo indica, afectan la sustancia blanca adyacente a la sustancia gris cortical; tienen forma en aro o en *U* y comprometen los axones de interconexión entre circunvoluciones adyacentes (fibras en *U*).

Las lesiones infratentoriales usualmente se localizan en el piso del cuarto ventrículo o en la superficie del puente. Su localización en los pedúnculos cerebelosos medios es típica (8).

En la médula espinal, las lesiones desmielinizantes son usualmente periféricas, de localización dorsolateral y de forma oval. Son pequeñas, con una extensión longitudinal menor de dos cuerpos vertebrales, y ocupan menos del 50 % del área medular en el plano axial (33).

En la figura 6 se pueden apreciar las localizaciones típicas de las lesiones en la esclerosis múltiple.

En la forma aguda de neuritis óptica, la RM muestra un nervio óptico engrosado, con alta señal en secuencias ponderadas en T2 con saturación grasa, y con realce con el medio de contraste (34,35). La forma crónica puede mostrar un nervio óptico atrófico, en ocasiones con señal aumentada en T2, pero sin realce con el medio de contraste (34).

El realce con el medio de contraste en secuencias ponderadas en T1 refleja una disrupción de la barrera hematoencefálica y la infiltración de células T proinflamatorias dentro del parénquima cerebral (30,36,37). Este realce representa el

desarrollo de una nueva lesión o la reactivación de una placa antigua (21) y suele ser transitorio, con una duración que varía de 1 a 16 semanas (38,39).

Los agujeros negros corresponden a zonas de baja señal visualizadas en secuencias en eco de espín ponderadas en T1, que, en la fase aguda, representan placas de desmielinización, edema por inflamación con o sin destrucción axonal. Estos agujeros negros *activos* muestran realce con el contraste y son frecuentes en fases tempranas de la enfermedad (30). Los agujeros negros crónicos se definen como aquellos que no muestran realce con el contraste y que persisten al menos seis meses. Son más frecuentes en las fases progresivas de la enfermedad y se relacionan con daño axonal irreversible (40), y con la discapacidad neurológica de los pacientes. Durante la fase tardía de la enfermedad se asocian con atrofia (figura 7). El aumento en número de estos agujeros negros crónicos indica déficit en los mecanismos de reparación en pacientes con progresión de la enfermedad

(30,41). El número o el aumento de los agujeros negros se ha utilizado para evaluar la eficacia terapéutica en algunos ensayos clínicos (42,43) y su presencia es un indicador de mal pronóstico (44).

En los últimos años, como resultado de la utilización de nuevas secuencias (como las de doble inversión recuperación) y el empleo de equipos de tres teslas o de mayor campo, es posible visualizar placas desmielinizantes de localización intracortical, que se incluyen en el criterio ahora denominado cortical-yuxtacortical. A pesar de estos avances, la sensibilidad de la RM en la detección de lesiones corticales sigue siendo baja.

Las lesiones de alta señal en secuencias ponderadas en T1 sin medio de contraste se encuentran en pacientes con EM en estadios avanzados (figura 8). De acuerdo con diferentes estudios, estas lesiones se asocian con discapacidad física y atrofia, y son el resultado de la acumulación de albúmina y radicales libres por la disrupción de la barrera hematoencefálica (45).

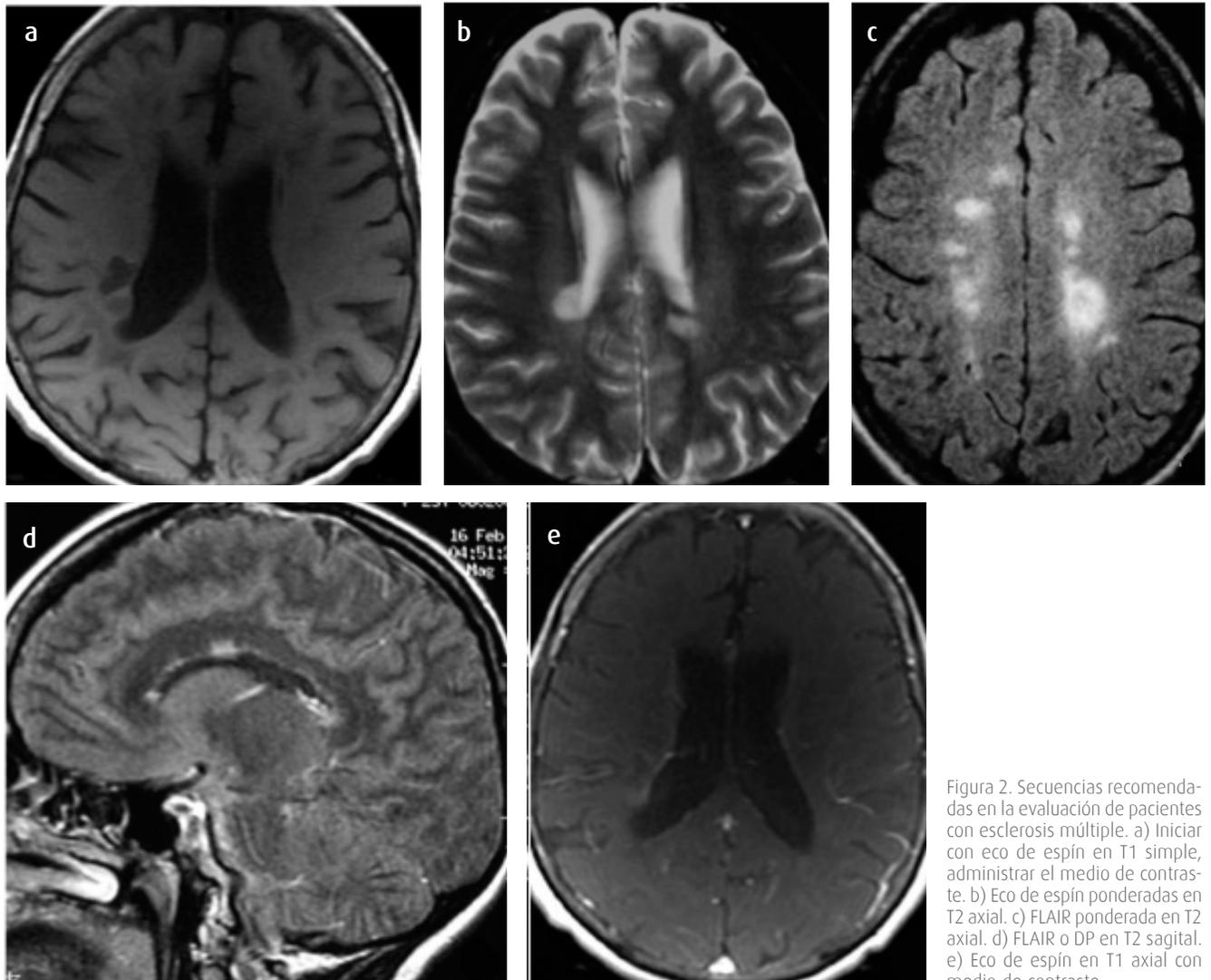


Figura 2. Secuencias recomendadas en la evaluación de pacientes con esclerosis múltiple. a) Iniciar con eco de espín en T1 simple, administrar el medio de contraste. b) Eco de espín ponderadas en T2 axial. c) FLAIR ponderada en T2 axial. d) FLAIR o DP en T2 sagital. e) Eco de espín en T1 axial con medio de contraste.

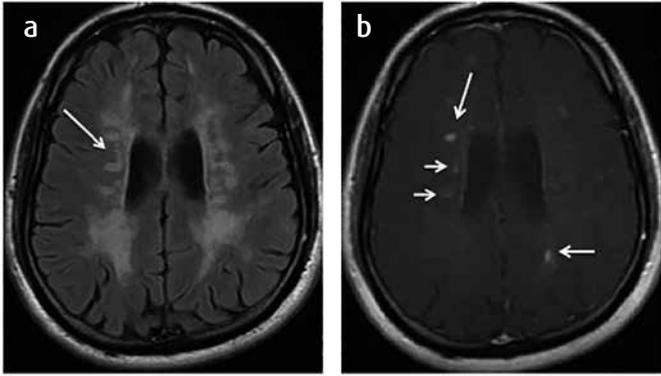


Figura 3. Diseminación en tiempo. a) Imagen axial FLAIR, ponderadas en T2: múltiples lesiones de alta señal de localización periventricular. b) Imagen eco de espín en T1 con medio de contraste: realce de lesiones periventriculares (flechas).

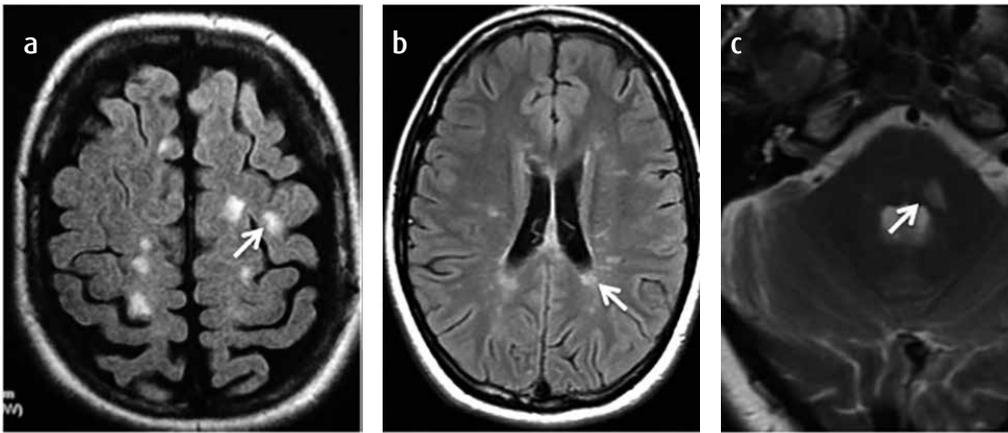


Figura 4. Áreas características en las que se localizan las lesiones de la esclerosis múltiple. a) Yuxtacorticales. b) Periventriculares. c) Infratentoriales (flechas).

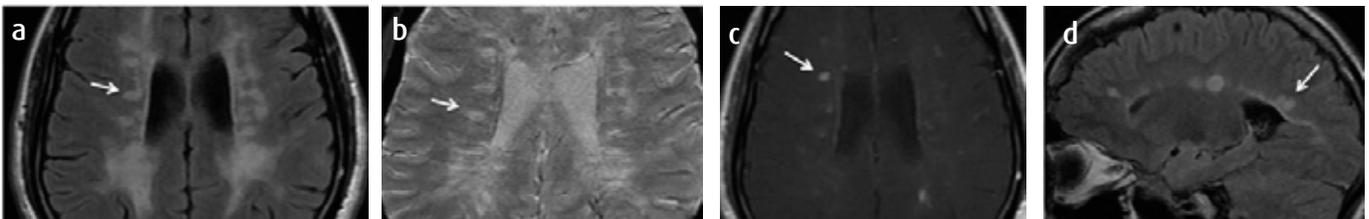


Figura 5. Dedos de Dawson: a) imágenes axiales de resonancia magnética cerebral FLAIR, b) eco de gradiente en T2, c) eco de espín con contraste, d) sagital eco de espín FLAIR, que muestran una lesión ovalada con orientación perpendicular al ventrículo por localización periventricular y realce con la administración de medio de contraste por disrupción de la barrera hematoencefálica (flechas).

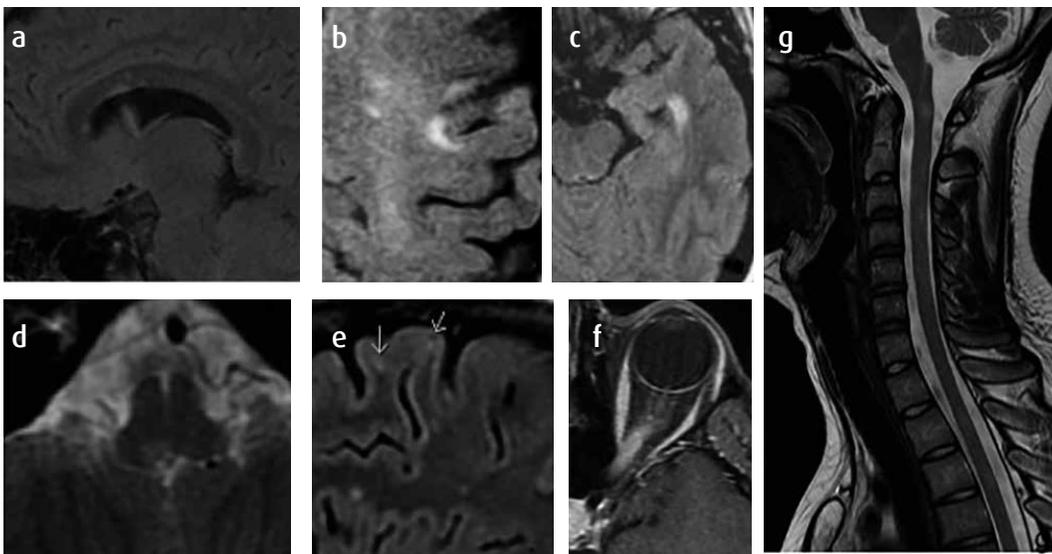


Figura 6. Localizaciones típicas en esclerosis múltiple. a) Interfase calloso-septal. b) Yuxtacortical, fibras U. c) Periventriculares temporales. d) Periferia del tallo cerebral. e) Corticales (flechas). f) Nervio óptico. g) Periferia de la médula espinal.

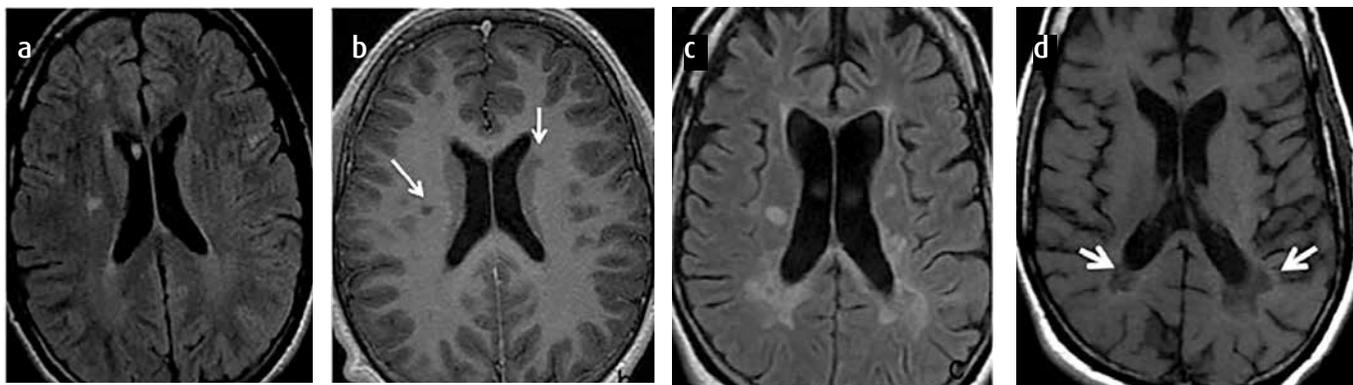


Figura 7. Agujeros negros. a y b) Imágenes axiales FLAIR ponderadas en T2 e inversión recuperación en T1: lesiones de alta señal en secuencias ponderadas en T2 en la sustancia blanca periventricular, las cuales son de baja señal en secuencias ponderadas en T1 en fase aguda, secundaria a edema por inflamación aguda (flechas). c y d) Imágenes axiales FLAIR ponderadas en T2 y eco de espín en T1: lesiones de alta señal en secuencias con información en T2 en la sustancia blanca adyacente al cuerno occipital de los ventrículos laterales, las cuales son de baja señal en secuencias con información en T1 (flechas cortas), asociadas a signos de atrofia del parénquima cerebral, en un paciente con esclerosis múltiple avanzada.

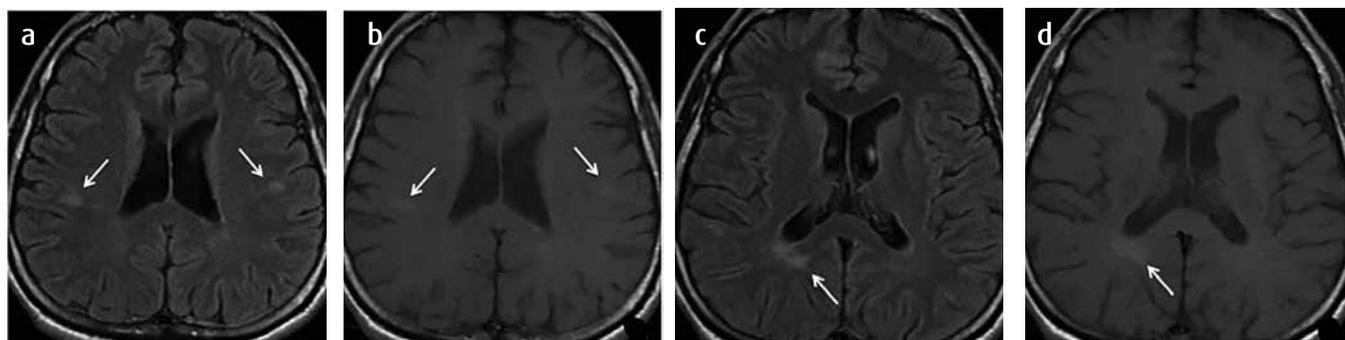


Figura 8. Imágenes axiales FLAIR. a y c) Lesiones de alta señal de localización yuxtacortical y periventricular (flechas). b y d) Imágenes axiales eco de espín en T1 simple, lesiones de alta señal yuxtacorticales y periventriculares (flechas). Estos hallazgos se relacionan con la aparición de atrofia.

Variantes de la esclerosis múltiple

- **Pseudotumoral.** Es poco común, con una frecuencia aproximada de tres casos por millón de habitantes por año, y es más frecuente en mujeres durante la segunda y la tercera décadas de la vida (46,47). En la RM se observan lesiones redondeadas de alta señal en secuencias ponderadas en T2, de baja señal en secuencias ponderadas en T1, con márgenes regulares, edema perilesional escaso, y efecto de masa discreto (46,48). Estas lesiones se localizan en las regiones subcorticales y periventriculares de los hemisferios cerebrales (46); suelen mostrar un realce en anillo incompleto, con el segmento abierto del anillo en contacto con la sustancia gris cortical o subcortical (figura 9). Este patrón de realce ayuda a diferenciar estas lesiones de abscesos cerebrales o tumores (46,49,50).
- **Esclerosis concéntrica de Baló.** Se presenta característicamente como lesiones en anillo con bandas desmielinizadas que alternan con zonas mielinizadas que pueden demostrar realce concéntrico con la administración de medio de contraste (figura 10). Estas lesiones afectan casi siempre la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales y son muy raras en otras localizaciones (51).

- **Enfermedad de Schilder.** Esta variante ocurre durante la niñez (52), y consiste en un trastorno subagudo o crónico mielinoelástico, el cual presenta 1 o 2 placas simétricas que involucran los centros semioviales (51) (figura 11).
- **Enfermedad de Marburg.** Corresponde a una forma rara, aguda y fulminante de EM que con frecuencia lleva a la muerte del enfermo en semanas o meses, generalmente debido a la afección del tronco cerebral. Desde el punto de vista histopatológico, las lesiones son más destructivas que las que se encuentran en la EM clásica. Los estudios de RM muestran lesiones focales de tamaño variable y localización predominantemente periventricular, que se realzan con el medio de contraste y aumentan progresivamente de tamaño para finalmente hacerse confluentes (53,54).

Hallazgos esperados en la imagen según el tratamiento

Existen diversas opciones para el tratamiento de la esclerosis múltiple, entre las cuales se incluyen los inmunomoduladores parenterales y los agentes orales. Los hallazgos que se relacionados con el tipo de terapia se describen en la tabla 2.

La evaluación con RM se recomienda antes de iniciar o modificar el tratamiento y aproximadamente 6 meses después del cambio de terapia (21). Posteriormente se deben realizar estudios anuales, al menos durante los primeros 2 a 3 años.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva es una infección oportunista del sistema nervioso central causada por el virus de John Cunningham (JC), en la cual se presenta un daño importante de los oligodendrocitos y una marcada desmielinización. Esta enfermedad, en la mayoría de los casos, se presenta en pacientes inmunocomprometidos, y entre ellos, los pacientes con VIH son los más afectados (80 % a 85 %) (55). Se ha encontrado que también se puede presentar en pacientes que reciben terapia con anticuerpos antimonoclonales como el Natalizumab para el tratamiento de la EM (56-58). El riesgo de desarrollar la enfermedad depende de la duración del tratamiento (> 24 meses), los niveles de los anticuerpos anti-JC y la administración previa o actual de terapias inmunosupresoras (59,60).

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) por Natalizumab. Los pacientes con EM afectados por esta patología pueden presentar en un 55 % de los casos síntomas cognitivos y alteraciones del comportamiento (55). Dentro de los hallazgos en imágenes se pueden observar lesiones únicas o múltiples, bilaterales y asimétricas en los hemisferios cerebrales, pero principalmente localizadas en la sustancia blanca de los lóbulos frontales (48 % de los casos), occipitales (20 %) y parietales (12 %) (55).

También se pueden encontrar lesiones en las fibras en *U* subcorticales y en los pedúnculos cerebelosos; sin embargo, las lesiones del cuerpo caloso no son frecuentes. El compromiso de la sustancia gris se da especialmente en el tálamo y los ganglios basales (5 %) (55-58). Cuando la lesión aumenta de tamaño progresivamente, alcanza a ocupar toda la sustancia blanca de la circunvolución e incluso se puede extender a la sustancia blanca de la circunvolución adyacente, patrón que se ha denominado *el corazón de la circunvolución (heart of the gyrus)* (61,62).

Adyacentes a la lesión de mayor tamaño, se pueden observar múltiples lesiones de apariencia microquística en secuencias ponderadas en T2, con un patrón de distribución perivascular denominado *vía láctea* (55).

El realce de las lesiones se puede presentar en 30 % a 40 % de los casos en fases tempranas, puede ser lineal, puntiforme o periférico y se relaciona con una distribución perivascular de la inflamación en la sustancia blanca profunda y periventricular. Se ha observado que puede representar áreas de proliferación del virus JC o activación de los macrófagos (55).

Para el seguimiento de pacientes con esta patología, el protocolo de RM debe incluir secuencias T2-FLAIR y de difusión; en las cuales las lesiones se van a observar de alta señal con bordes mal definidos de localización subcortical con la apariencia de *corazón de la circunvolución* (21). El realce de las lesiones puede ser en parches, nodular o difuso (61,62); sin embargo, el realce de las lesiones tiene poco valor diagnóstico para el seguimiento de esta patología porque menos del 50 % de las lesiones realza en estadios tempranos (21).

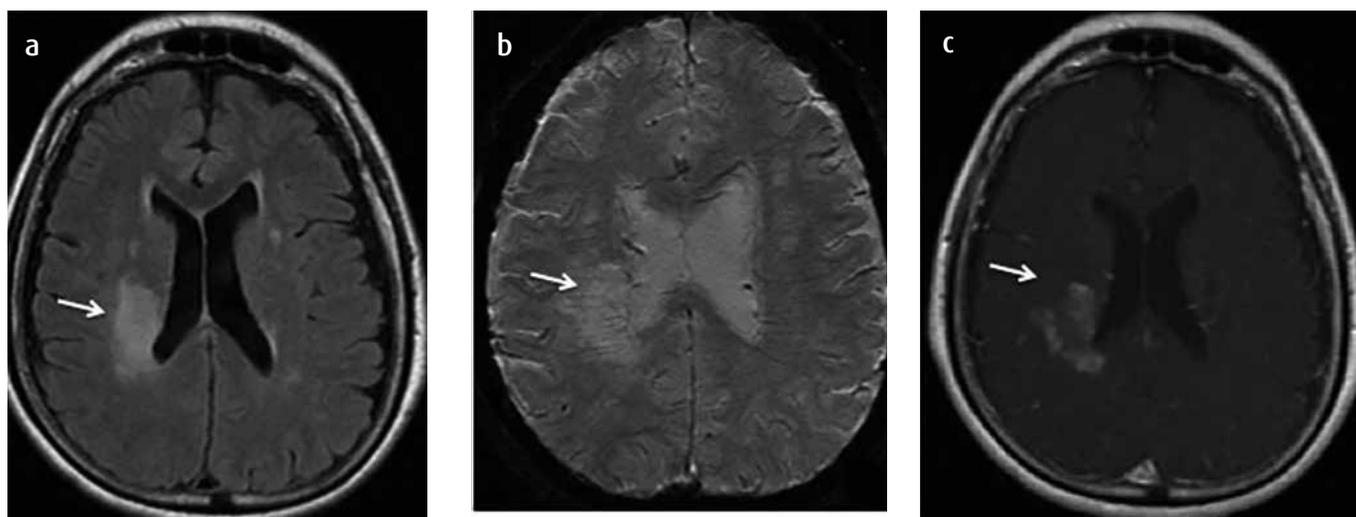


Figura 9. Esclerosis múltiple con presentación pseudotumoral. a) Imágenes axiales FLAIR, b) eco de gradiente ponderadas en T2, c) eco de espín en T1 con contraste: lesión de alta señal expansiva de distribución periventricular, perivenular con realce anular discontinuo con borde abierto hacia la sustancia gris (flechas).

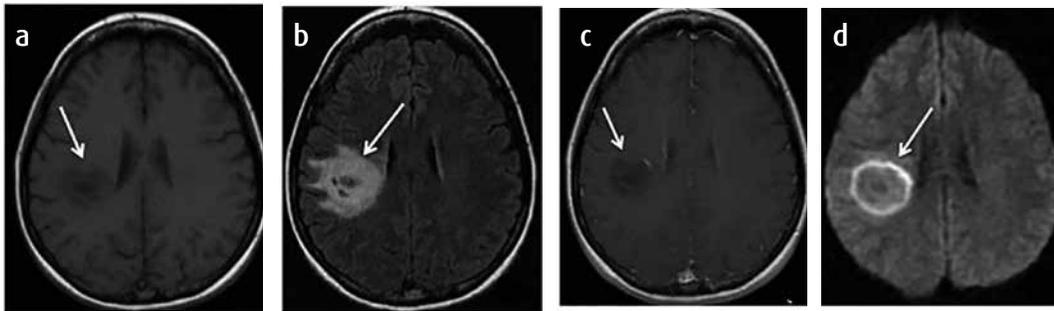


Figura 10. Esclerosis concéntrica de Baló: a) Imágenes axiales ponderadas en T1 simple, b) FLAIR en T2, c) secuencia eco de espín ponderada en T1 y administración medio de contraste, d) difusión. Lesión de baja señal en secuencias con información en T1 en el lóbulo frontal derecho, con halo de baja señal y realce en anillo con medio de contraste (flechas), en un paciente de 10 años con hemiparesia izquierda.

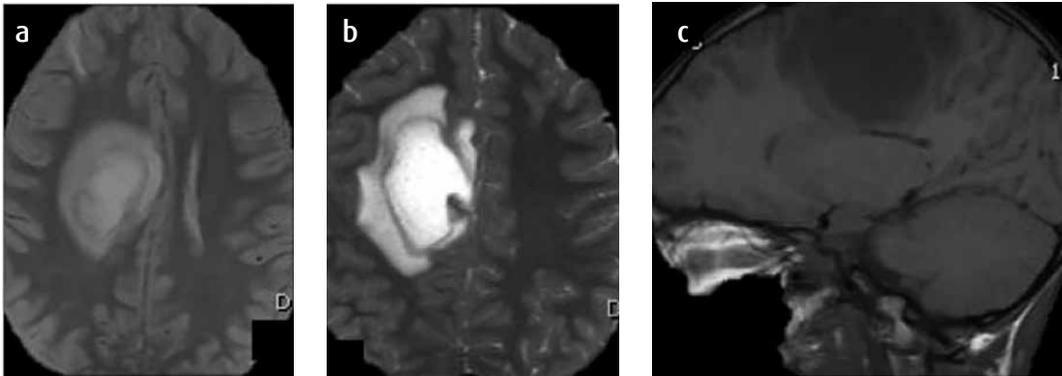


Figura 11. Enfermedad de Schilder. a y b) Imágenes de resonancia magnética axiales FLAIR y eco de espín ponderadas en T2, c) sagital en T1: Lesión extensa hemisférica derecha con compromiso de la región del ganglio basal y el centro semioval derecho.

Tabla 2. Hallazgos esperados en la imagen según el tratamiento

Tratamiento	Disminución de la cantidad de lesiones y recaídas, y del grado de discapacidad	Disminución de la atrofia	Pseudoatrofia	LMP*	IRIS**
Corticoesteroides	No	No	Sí	No	No
Interferones	Sí	No	No	No	No
Teriflunomida	Sí	No	No	No	No
Fingolimod	Sí	Sí	No	No	No
Mitoxantrona	Sí	No	No	No	No
Natalizumab	Sí	No	Sí	Sí	Sí

*LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva.

**IRIS: Síndrome de reconstitución inmunológica (*immune reconstitution inflammatory syndrome*).

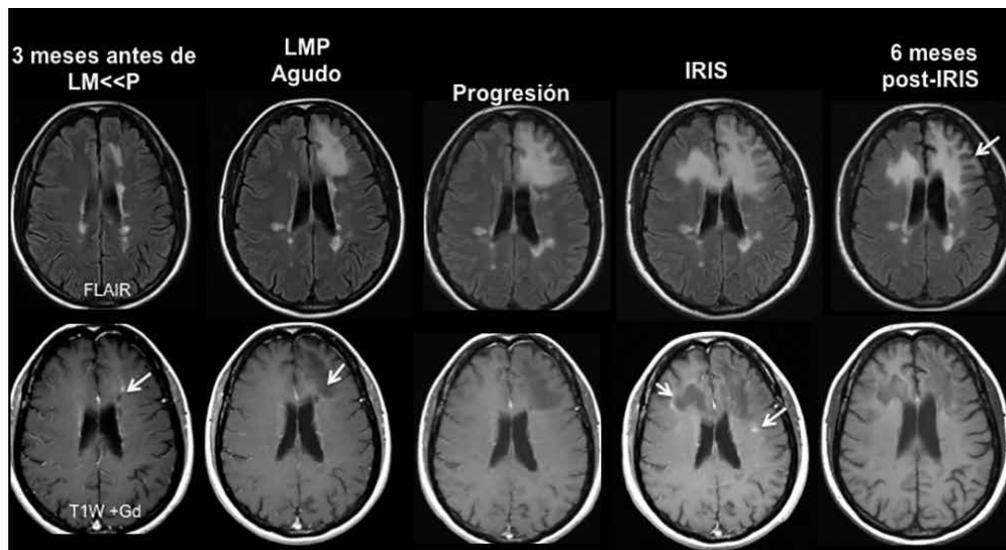


Figura 12. Evolución luego del tratamiento con Natalizumab. Imágenes axiales FLAIR con información en T2. Fila superior y eco de espín con información en T1 y administración de medio de contraste: lesiones múltiples en la sustancia blanca periventricular, las cuales aumentan por leucoencefalopatía multifocal progresiva. Al suspender el Natalizumab se observa un aumento en el número de lesiones desmielinizantes (progresión), algunas de ellas con realce con el medio de contraste, secundario al desarrollo de síndrome de reconstitución inmunológica (IRIS). En el control de las lesiones a los seis meses se aprecia una leve disminución en el tamaño, disminución en el efecto de masa y resolución en el realce pos gadolinio (flechas).

Fuente: Cortesía de la Dra. Nancy Richert y Biogen.

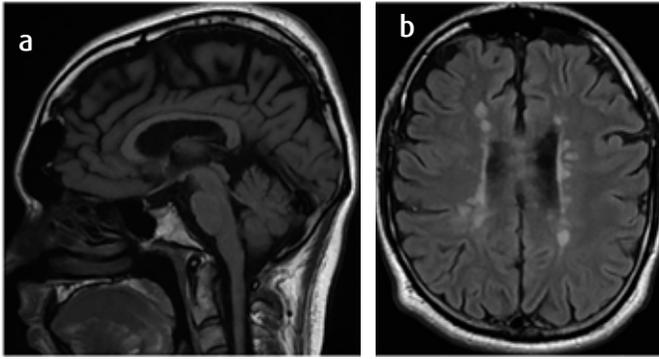


Figura 13. Atrofia asociada a esclerosis múltiple. Imágenes a) sagital eco de espín en T1 y b) axial FLAIR ponderadas en T2. Se observa aumento del espacio subaracnoideo supratentorial y prominencia de los surcos cerebrales secundario a atrofia.

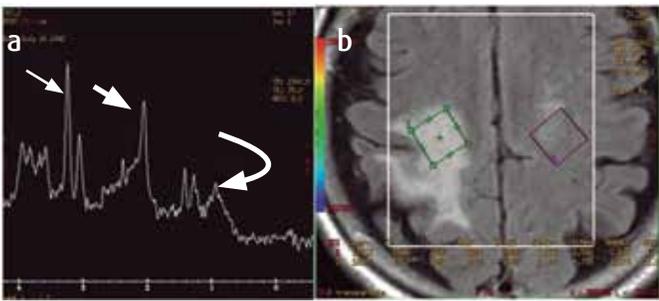


Figura 14. Espectroscopia de una lesión desmielinizante frontal derecha con aumento en el pico de colina por recambio de membrana (flecha larga) y en el lactato (flecha curva), disminución en el pico de N-acetil aspartato (flecha corta) por lesión axonal.

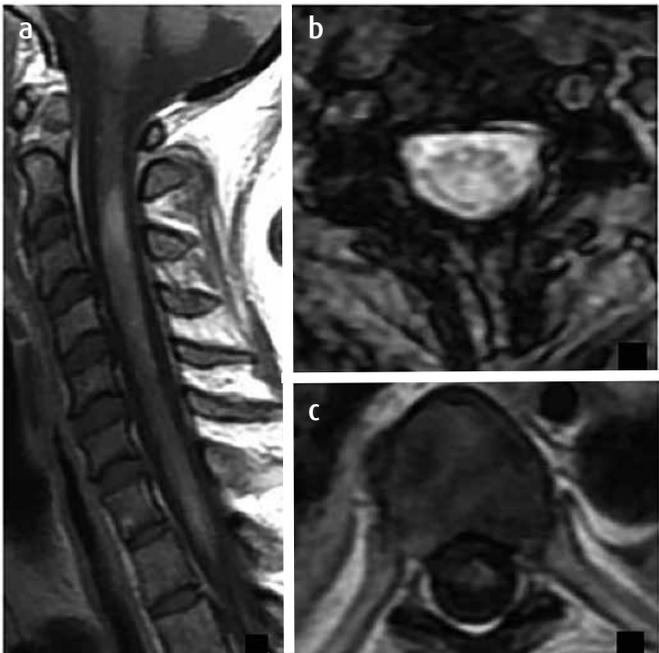


Figura 15. Paciente con neuromielitis óptica. a) Imagen sagital ponderada en T1 de columna cervical, b) axiales eco de espín ponderadas en T2 y c) en T1 con medio de contraste: lesiones desmielinizantes que comprometen más de 3 cuerpos vertebrales y ocupan más del 50 % del área en el plano axial de la médula.

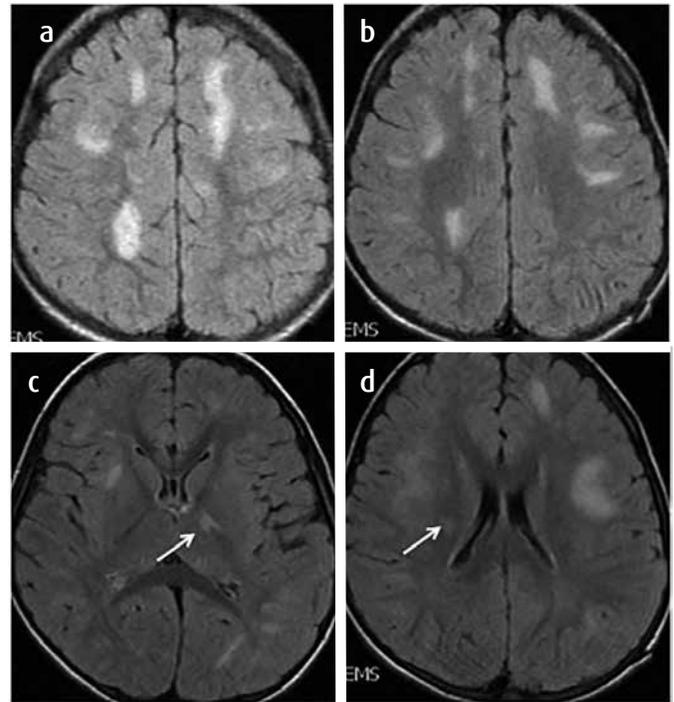


Figura 16. Encefalomiелitis aguda diseminada. Imágenes axiales de resonancia magnética cerebral FLAIR, muestran lesiones bilaterales asimétricas de alta señal con bordes difusos que comprometen el tálamo y la región del ganglio basal (flechas). Se caracterizan por ser lesiones de mayor tamaño y asimétricas.

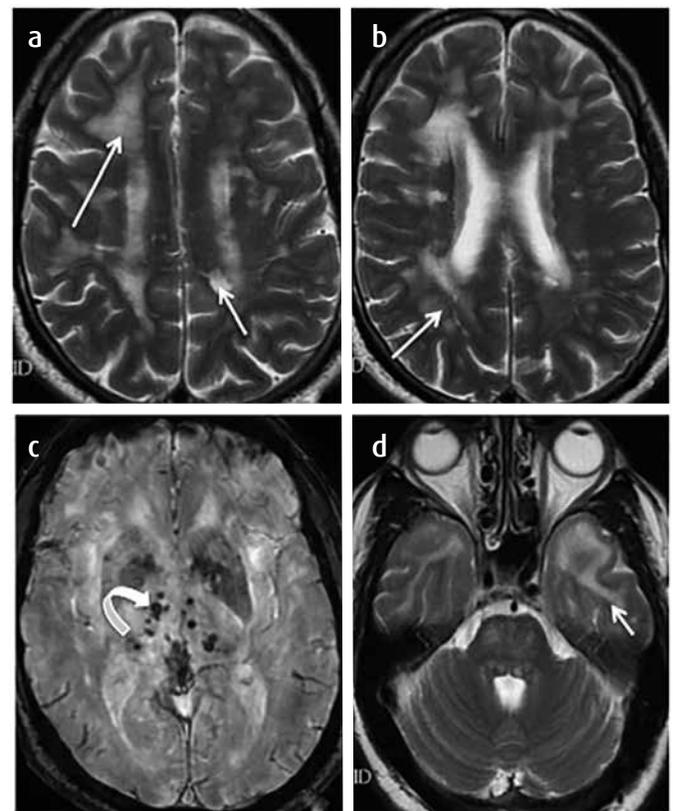


Figura 17. CADASIL. a, b y d) Imágenes axiales eco de espín ponderadas en T2, c) eco de gradiente en T2: áreas confluentes de alta señal en el lóbulo frontal y temporal anterior derecho (flecha larga y flecha corta), asociadas a focos de microhemorragia (flechas curva).

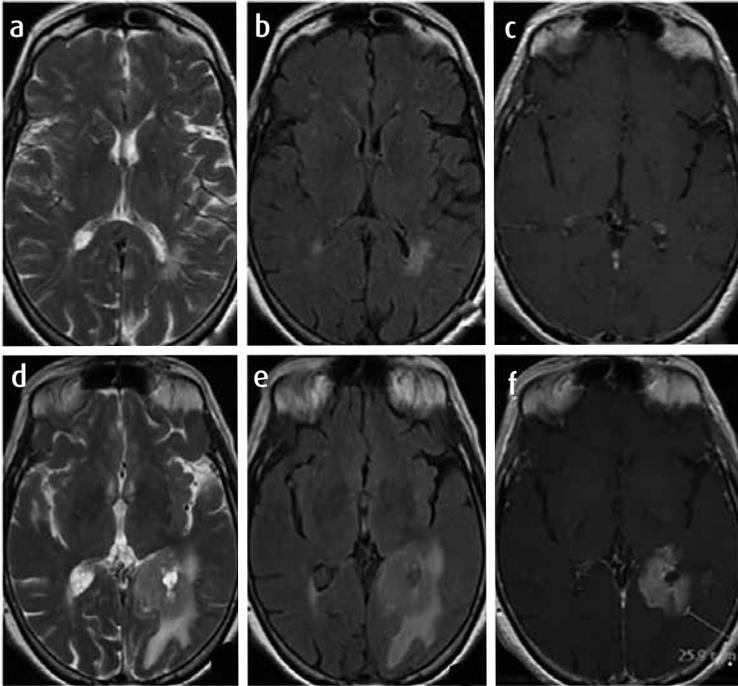


Figura 18. Linfoma del SNC. a y d) Imágenes axiales de RM cerebral eco de espín ponderadas en T1, b y e) FLAIR, c y f) T1 con medio de contraste. Lesión parietal izquierda de apariencia desmielinizante. En el control, un año después (fila inferior) se observa una lesión expansiva que ha aumentado de tamaño en la misma localización.

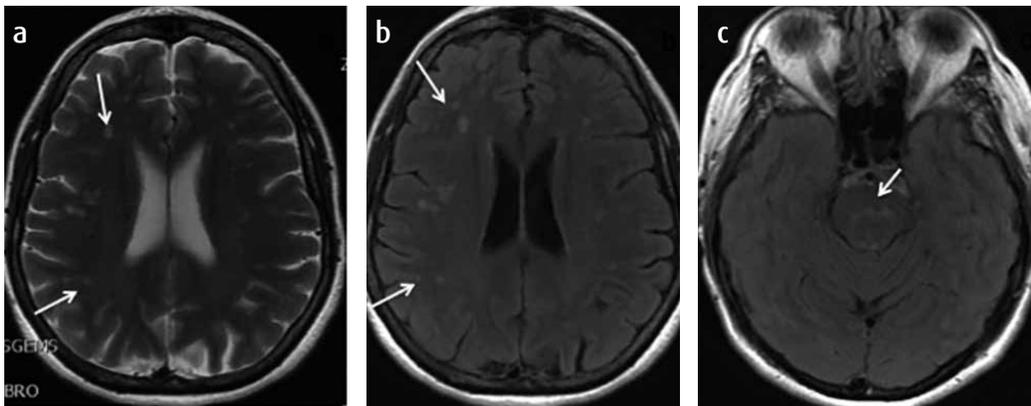


Figura 19. Leucoencefalopatía vascular. a) Resonancia magnética eco de espín y FLAIR, b y c) ponderadas en T2. Se observan lesiones multifocales subcorticales de tamaño variable con bordes mal definidos y respeto del cuerpo calloso y de las fibras en U (flechas).

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (IRIS) por Natalizumab. Se caracteriza por el empeoramiento del déficit neurológico tras la suspensión del medicamento. Hay cambios inflamatorios visibles en la RM, entre los cuales se incluyen: múltiples lesiones nuevas de apariencia desmielinizante o reactivación de las placas desmielinizantes encontradas previamente. Con el medio de contraste se

observa realce nodular o en anillo incompleto de las lesiones (56,57) (figura 12).

En la tabla 3 se describen las características de las imágenes de la leucoencefalopatía multifocal progresiva y del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica por Natalizumab (52,56,57).

Tabla 3. Características en imágenes de la leucoencefalopatía multifocal progresiva y del síndrome de reconstitución inmunológica por Natalizumab

	LMP por Natalizumab	IRIS - EM	IRIS - LMP
Localización	Sustancia blanca, ganglios basales, tálamo.	Sustancia blanca periventricular, cuerpo calloso, interface calloso-septal.	Sustancia blanca, tálamo, ganglios basales.
Edema	No	Sí	+/-
Efecto de masa	No	Sí	+/-
Realce	30 % a 40 %	Anillo nodular	Sí
Serología JC	Positiva	Negativa	Positiva

Atrofia cerebral

La atrofia cerebral se presenta de forma temprana en el curso de la enfermedad, suele ser de carácter progresivo y afecta el parénquima cerebral en forma difusa (figura 13). Refleja múltiples procesos de la enfermedad, entre los cuales se incluyen la desmielinización, la inflamación y la gliosis. El compromiso de la sustancia gris y los mecanismos neurodegenerativos se asocian a un mayor grado de discapacidad cognitiva del paciente (63,64).

Espectroscopia

Se han identificado anomalías en los metabolitos en las placas tanto en fase aguda como en fase crónica. La colina, metabolito asociado con los fosfolípidos de la membrana celular, es un marcador de la transformación celular y de la ruptura y reparación de la mielina (63,65).

En las placas en fase aguda se observa aumento en los picos de colina (recambio de membrana), glutamato y lactato. En las placas en fase crónica se observa disminución del pico de N-acetil aspartato (daño axonal) y aumento del pico de mioinositol (proliferación microglial) (20,63,64) (figura 14).

Diagnóstico diferencial: banderas rojas en RM

Se refiere a las lesiones que, de acuerdo con la morfología y la localización, pueden representar uno de los diagnósticos diferenciales que se enumeran a continuación (24,66,67):

- Lesiones medulares extensas (figura 15): neuromielitis óptica o enfermedad de Devic.
- Lesiones que afecten los ganglios basales y el tálamo (figura 16): encefalomiélitis aguda diseminada (ADEM, por su sigla en inglés), infartos lacunares.
- Lesiones que afecten la cápsula externa y focos de microhemorragia (figura 17): arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL, por su sigla en inglés).
- Lesiones que realcen simultáneamente con el medio de contraste o la existencia de realce meníngeo: inflamación o vasculitis del sistema nervioso central.
- Realce en anillo completo o irregular de las lesiones (figura 18): pueden corresponder a tumores o abscesos.
- Lesiones de alta señal en secuencias ponderadas en T2 en la sustancia blanca con respeto de las fibras U y del cuerpo calloso (figura 19): pueden representar una leucoencefalopatía vascular.

Conclusiones

Los hallazgos imaginológicos muestran que la RM tiene alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico y seguimiento de la EM, por lo cual constituye una herramienta muy importante en la evaluación de un paciente en quien se sospecha de esta enfermedad.

Conforme al tipo de tratamiento y a la evolución de la enfermedad, tanto el clínico como el radiólogo deben estar alerta, ya que pueden darse importantes hallazgos adicionales como la atrofia, la leucoencefalopatía focal progresiva y el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica.

Referencias

1. Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2011;29:207-17.
2. Goldman L, Schafer A. Tratado de medicina interna. España: Elsevier; 2013.
3. Popescu BF, Pirko I, Lucchinetti CF. Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? *Continuum (Minneapolis Minn)* 2013;19(4 Multiple Sclerosis):901-21.
4. Simon JH. Update on multiple sclerosis. *Radiol Clin North Am.* 2006;44:79-100.
5. Toro J, Cárdenas S, Martínez CF, Urrutia J, Díaz C. Multiple sclerosis in Colombia and other Latin American Countries. *Multiple Sclerosis Related Disorders.* 2013;2:80-9.
6. Toro J, Sarmiento OL, Díaz del Castillo A, Satizábal CL, Ramírez JD, Montenegro AC, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Bogotá, Colombia. *Neuroepidemiology.* 2007;28:33-38.
7. Confavreux C, Vukusic S. The clinical epidemiology of multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am.* 2008;18:589-622.
8. Katz Sand IB, Lublin FD. Diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2013;19(4 Multiple Sclerosis):922-43.
9. Hickman S, Dalton C, Miller D, Plant G. Management of acute optic neuritis. *Lancet.* 2002;360:1953-962.
10. Jäger HR, Miszkiel KA. Pathology of the optic nerve. *Neuroimaging Clin N Am.* 2008;18:243-59.
11. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol.* 2012;11:157-69.
12. Thouvenot É. Update on clinically isolated syndrome. *Presse Médicale.* 2015;44:e121-e136.
13. Pelayo R, Tintore M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grive E, et al. Polyregional and hemispheric syndromes: a study of these uncommon first attacks in a CIS cohort. *Mult Scler.* 2007;13:731-6.
14. 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;46:907-11.
15. Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, McDonald WI, Brochet B, Filippi M, Montalban X, et al. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain.* 1997;120:1085-96.
16. O'Connor P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis An overview. *Neurology.* 2002;59(6 Suppl 3):S1-S33.
17. 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.
18. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83:278-86.
19. Sahaian MA, Eshaghi A. Role of MRI in diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010;112:609-15.
20. Bakshi R, Thompson AJ, Rocca MA, Pelletier D, Dousset V, Barkhof F, et al. MRI in multiple sclerosis: current status and future prospects. *Lancet Neurol.* 2008;7:615-25.
21. Traboulsee A, Simon J, Stone L, Fisher E, Jones D, Malhotra A, et al. Revised Recommendations of the Consortium of MS Centers Task Force for a Standardized MRI Protocol and Clinical Guidelines for the Diagnosis and Follow-Up of Multiple Sclerosis. *Am J Neuroradiol.* 2015.
22. Swanton JK, Rovira A, Tintore M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurology.* 2007;6:677-86.
23. Rovira À, Swanton J, Tintore M, Huerga E, Barkhof F, Filippi M, et al. A single, early magnetic resonance imaging study in the diagnosis of multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2009;66:587-92.
24. Montalban X, Tintore M, Swanton J, Barkhof F, Fazekas F, Filippi M, et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2010;74:427-34.
25. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69:292-302.

26. Rovira A, Wattjes MP, Tintore M, Tur C, Yousry TA, Sormani MP, et al. MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process. *Nature Rev Neurol*. 2015;11:471.
27. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol*. 2016;15:292-303.
28. Horowitz AL, Kaplan RD, Grewe G, White RT, Salberg LM. The ovoid lesion: a new MR observation in patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1989;10:303-5.
29. Pretorius P, Quaghebeur G. The role of MRI in the diagnosis of MS. *Clin Radiol*. 2003;58:434-448.
30. Traboulsee A, Li DK. Conventional MR imaging. *Neuroimaging Clin N Am*. 2008;18:651-73.
31. Chen Z, Feng F, Yang Y, Li J, Ma L. MR imaging findings of the corpus callosum region in the differentiation between multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Eur J Radiol*. 2012;81:3491-5.
32. Gean-Marton AD, Vezina LG, Marton KI, Stimac GK, Peyster RG, Taveras JM, et al. Abnormal corpus callosum: a sensitive and specific indicator of multiple sclerosis. *Radiology*. 1991;180:215-21.
33. Tartaglino LM, Friedman DP, Flanders AE, Lublin FD, Knobler RL, Liem M. Multiple sclerosis in the spinal cord: MR appearance and correlation with clinical parameters. *Radiology*. 1995;195:725-32.
34. LeBedis CA, Sakai O. Nontraumatic orbital conditions: Diagnosis with CT and MR imaging in the emergent setting 1. *Radiographics*. 2008;28:1741-53.
35. Szatmáry G. Imaging of the orbit. *Neurol Clin*. 2009;27:251-84.
36. Nesbit GM, Forbes GS, Scheithauer BW, Okazaki H, Rodriguez M. Multiple sclerosis: histopathologic and MR and/or CT correlation in 37 cases at biopsy and three cases at autopsy. *Radiology*. 1991;180:467-74.
37. Lai M, Hodgson T, Gawne-Cain M, Webb S, MacManus D, McDonald WI, et al. A preliminary study into the sensitivity of disease activity detection by serial weekly magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60:339-41.
38. Cotton F, Weiner HL, Jolesz FA, Guttman CR. MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals. *Neurology*. 2003;60:640-6.
39. Kermodé AG, Tofts PS, Thompson AJ, MacManus 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;40:229-35.
40. Van Walderveen MA, Barkhof F, Pouwels PJ, Van Schijndel RA, Polman CH, Castelijns JA. Neuronal damage in T1-hypointense multiple sclerosis lesions demonstrated in vivo using proton magnetic resonance spectroscopy. *Ann Neurol*. 1999;46:79-87.
41. Truyen L, van Waesberghe JH, van Walderveen MA, van Oosten BW, Polman CH, Hommes OR, et al. Accumulation of hypointense lesions ("black holes") on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 1996;47:1469-76.
42. Filippi M, Rovaris M, Rocca MA, Sormani MP, Wolinsky JS, Comi G, et al. Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into "black holes". *Neurology*. 2001;57:731-3.
43. Dalton CM, Miszkal KA, Barker GJ, MacManus DG, Pepple TI, Panzara M, et al. Effect of natalizumab on conversion of gadolinium enhancing lesions to T1 hypointense lesions in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol*. 2004;251:407-13.
44. Sahraian M, Radue E, Haller S, Kappos L. Black holes in multiple sclerosis: definition, evolution, and clinical correlations. *Acta Neurol Scand*. 2010;122:1-8.
45. Janardhan V, Suri S, Bakshi R. Multiple Sclerosis: Hyperintense Lesions in the Brain on Nonenhanced T1-weighted MR images evidenced as areas of T1 shortening 1. *Radiology*. 2007;244:823-31.
46. Mauri-Fábrega L, Díaz-Sánchez M, Casado-Chocan JL, Ucles-Sánchez AJ. Pseudotumoral forms of multiple sclerosis: report of 14 cases and review of the literature. *Eur Neurol*. 2014;72:72-8.
47. Comi G. Multiple sclerosis: pseudotumoral forms. *Neurol Sci*. 2004;25:s374-9.
48. Sagar HJ, Warlow CP, Sheldon PW, Esiri MM. Multiple sclerosis with clinical and radiological features of cerebral tumour. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982;45:802-8.
49. Masdeu JC, Quinto C, Olivera C, Tenner M, Leslie D, Visintainer P. Open-ring imaging sign: highly specific for atypical brain demyelination. *Neurology*. 2000;54:1427-33.
50. Masdeu JC, Moreira J, Trasi S, Visintainer P, Cavaliere R, Grundman M. The open ring. A new imaging sign in demyelinating disease. *J Neuroimaging*. 1996;6:104-7.
51. Simon JH, Kleinschmidt-DeMasters BK. Variants of multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2008;18:703-16.
52. Fitzgerald MJ, Coleman LT. Recurrent myelinoclastic diffuse sclerosis: a case report of a child with Schilder's variant of multiple sclerosis. *Pediatr Radiol*. 2000;30:861-5.
53. Nunes JC, Radbruch H, Walz R, Lin K, Stenzel W, Prokop S, et al. The most fulminant course of the Marburg variant of multiple sclerosis-autopsy findings. *Mult Scler*. 2015;21:485-7.
54. Cañellas AR, Gols AR, Izquierdo JR, Subirana MT, Gairin XM. Idiopathic inflammatory-demyelinating diseases of the central nervous system. *Neuroradiology*. 2007;49:393-409.
55. Wattjes MP, Richert ND, Killestein J, de Vos M, Sánchez E, Snaebjornsson P, et al. The chameleon of neuroinflammation: magnetic resonance imaging characteristics of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Mult Scler*. 2013;19:1826-40.
56. Kleinschmidt-DeMasters BK, Miravalle A, Schowinsky J, Corboy J, Vollmer T. Update on PML and PML-IRIS occurring in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2012;71:604-17.
57. Schiess N, Calabresi PA. Natalizumab: bound to rebound? *Neurology*. 2009;72:392-3.
58. Tan CS, Koralnik JJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2010;9:425-37.
59. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2012;366:1870-80.
60. Sorensen PS, Bertolotto A, Edan G, Giovannoni G, Gold R, Havrdova E, et al. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Mult Scler*. 2012;18:143-52.
61. Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. *Curr Opin Neurol*. 2014;27:260-70.
62. Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, Gass A, Richert ND, Radue E, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2012;72:779-87.
63. Miller TR, Mohan S, Choudhri AF, Gandhi D, Jindal G. Advances in Multiple Sclerosis and its Variants: Conventional and Newer Imaging Techniques. *Radiol Clin North Am*. 2014;52:321-36.
64. Bermel RA, Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2006;5:158-70.
65. De Stefano N, Filippi M. MR spectroscopy in multiple sclerosis. *J Neuroimaging*. 2007;17:315-55.
66. Charil A, Yousry TA, Rovaris M, Barkhof F, De Stefano N, Fazekas F, et al. MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of "no better explanation". *Lancet Neurol*. 2006;5:841-52.
67. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Acute disseminated encephalomyelitis, transverse myelitis, and neuromyelitis optica. *Continuum (Minneapolis)*. 2013;19(4 Multiple Sclerosis):944-67.

Correspondencia

Ángela Guarnizo
Carrera 7ª B bis # 130-07, apto 405
Bogotá, Colombia
apguarnizo@gmail.com

Recibido para evaluación: 15 de marzo de 2016

Aceptado para publicación: 4 de noviembre de 2016