

Diagnóstico diferencial de las lesiones desmielinizantes del sistema nervioso central: ¿qué y cuándo sospechar?

Differential diagnoses of central nervous system demyelinating lesions. What and when to suspect?

Luis Eduardo Gómez Víquez¹.
Ricardo Sánchez Pacheco².

Resumen.

Existe una serie de patologías que pueden semejar a la esclerosis múltiple brote-remisión no definida, principalmente al síndrome clínico aislado y al brote radiológico aislado. En este artículo se revisan algunos de los principales diagnósticos diferenciales, tanto clínicos como radiológicos, los cuales incluyen enfermedades primarias desmielinizantes, infecciosas, autoinmunitarias, neoplásicas, metabólicas-nutricionales, vasculares, entre otras. Se mencionan las principales pautas clínicas y paraclínicas que permiten distinguir entre los diversos cuadros.

Abstract.

There is a series of pathologies that can be like relapsing-remitting non-defined multiple sclerosis, mainly to the clinical isolated syndrome and to radiological isolated syndrome. This article reviews some of the main differential diagnoses of this syndrome, clinical and radiological, including primary demyelinating diseases, infections, autoimmune, neoplastic, metabolic-nutritional, vascular and others. We highlight the clinical and paraclinical keys that let to distinguish between those diverse entities.

Palabras clave: esclerosis múltiple, NMO, ADEM.

Keywords: multiple sclerosis, NMO, ADEM.

Estrategias de búsqueda y criterios de selección.

Se utilizaron las bases de datos Pubmed y Sciverse. Como palabras clave se incluyeron: "multiple sclerosis" con o sin: "NMO, ADEM, B12 vitamin, CADASIL, SNC infection, differential diagnoses". Se restringió la búsqueda a trabajos de 2005 a 2017.

1 Médico general. Profesor de neuroanatomía, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica.

2 Médico especialista en neurología, Hospital Dr. Calderón Guardia. Profesor de la Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica.

Correspondencia: Luis Eduardo Gómez Víquez. luis.gomezviquez@yahoo.com

Introducción.

La esclerosis múltiple (EM) de la forma brote-remisión es la enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) con la mayor prevalencia a nivel mundial. En Costa Rica, se estima una prevalencia de 8 casos por cada 100 000 habitantes.¹ Actualmente, el diagnóstico de esta patología descansa sobre los criterios de McDonald modificados del 2010, primordialmente sobre una base clínica que demuestra el perfil de diseminación en espacio y tiempo propio de la patología, complementado por los hallazgos en estudios de resonancia magnética y otros estudios complementarios.² El perfil diagnóstico de la EM (clínico-radiológico) supone en sí mismo, la exclusión de otras etiologías que puedan explicar el cuadro del paciente en estudio.³

Existen pocas entidades que puedan presentarse con un perfil de diseminación tiempo-espacio que se ajuste al de la esclerosis múltiple clínicamente definida. Existe una serie de patologías que pueden tener formas semejantes a las manifestaciones de la esclerosis múltiple de la forma brote-remisión, particularmente en dos escenarios clínicos:

1. El síndrome clínico aislado: brote clínico único compatible con enfermedad desmielinizante, sin evidencia clínico-radiológica de diseminación tiempo-espacio.
2. El síndrome radiológico aislado: presencia a nivel de neuroimágenes de lesiones incidentales compatibles con enfermedad desmielinizante y sin evidencia de manifestación clínica.¹

Dentro de las claves para el diagnóstico diferencial en la EM, se encuentran los hallazgos en las imágenes de resonancia magnética. Son propias de la EM las lesiones periventriculares, de cuerpo calloso, yuxtacorticales e infratentoriales. Signos como el “puto-guion” (lesiones hiperintensas en FLAIR, a nivel del borde inferior del cuerpo calloso, ver figura 1) presentan alta sensibilidad y especificidad para EM en pacientes jóvenes (95% y 72% respectivamente).⁴ Asimismo, lesiones periventriculares ovaladas, alargadas y de extensión perpendicular al sistema ventricular (“dedos de Dawson”), orientan significativamente al diagnóstico de EM. La diseminación temporal

propia de la EM, se pone de manifiesto en hallazgos como la heterogeneidad a la captación de gadolinio en distintas lesiones, asimismo, se pueden encontrar los llamados “agujeros negros” en las secuencias de T1, correspondientes a lesiones crónicamente desmielinizadas. A nivel espinal, es importante recalcar que la afectación en EM suele ser asimétrica, con una mielitis incompleta y de pocos segmentos espinales (a lo sumo dos).



Figura 1. MRI en secuencia FLAIR. Patrón de “Dot-dash” en una forma temprana de EM. Caso cortesía de Dr Mahmoud Rashed, Radiopaedia.org, rID: 52232

A continuación, se revisan las características de las principales patologías que se deben tomar en cuenta como diagnóstico diferencial ante la sospecha de lesiones desmielinizantes del SNC y las claves clínico-diagnósticas que se contrastan con la EM y permiten su eventual diferenciación.

Encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM).

La ADEM es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia anual estimada entre 0.4 – 0.8 por cada 100000 personas, de predominio en niños y adolescentes.⁵ Clásicamente se describe como una patología de curso monofásico, relacionada a un contexto postinfeccioso (particularmente de enfermedades exantemáticas) o postvacunal. Se ha asociado a síntomas multifocales y datos de encefalopatía generalizada, incluyendo crisis convulsivas y alteraciones del estado de consciencia.³

Un punto por tomar en consideración es la existencia de una forma recurrente de ADEM, denominada por algunos autores como MDEM (encefalomielitis multifásica diseminada).³ En vista de lo anterior, algunos trabajos señalan que la ADEM y la EM pertenecen parte del mismo espectro clínico patológico, a manera de variantes de una enfermedad común.⁶

Respecto a las formas recurrentes de ADEM, la literatura señala que, si en un episodio inicial de un evento desmielinizante idiopático agudo no hay remisión, pueden aparecer nuevos síntomas hasta por 3 meses. La aparición ulterior de nuevos síntomas es poco compatible con la evolución de la ADEM. Si en el cuadro hay remisión de síntomas de por al menos un mes, el diagnóstico se orienta más hacia EM.⁷

Las lesiones radiológicas en la ADEM en la RM suelen ser grandes (>1-2 cm), confluentes; simétricas y bilaterales, con un borde poco definido. Estas lesiones presentan un realce homogéneo con el gadolinio, lo que refleja un patrón de evolución temporal sincrónico.³

Espectro de la neuromielitis óptica.

La neuromielitis óptica (NMO) es una patología desmielinizante inflamatoria caracterizada por un ataque preferente por los nervios ópticos y la médula espinal. Afecta principalmente a mujeres, con proporciones de hasta 9:1 respecto a los varones. La media de edad de inicio es de 29 años, siendo infrecuente en niños y mayores de 50 años.⁸ Es una patología de manifestación agresiva y que usualmente sigue un curso con recaídas hasta en el 85% de los casos.⁹

Clínicamente, puede ser difícil de distinguir de un brote inicial de EM. Puede debutar como neuritis óptica (hasta en 60% de los casos), que suele ser más agresiva y presentar más bilateralidad respecto a la EM; asimismo, esta neuritis tiende a ser más posterior e involucrar al quiasma, con ausencia de papilitis; situación opuesta a la EM.¹⁰

En cuanto a las formas espinales, a diferencia de la EM, las lesiones de la NMO suelen ser de carácter

necrótico y afectar varios segmentos espinales (3 o más).¹¹ Asimismo, la mielitis de la NMO tiende a ser transversa, bilateral, simétrica; en contraste con la mielitis de la EM. Se estima que la tasa de progresión a EM de pacientes con mielitis parcial es de 20-30% a dos años, comparado con 2% de aquellos con mielitis completa.³ Estas características clínicas pueden ayudar a orientar el diagnóstico.

La NMO puede manifestar lesiones cerebrales que, suelen ser más lineales y de distribución limitada a la región periventricular. También se pueden dar lesiones grandes, confluentes y tumefactas.^{3,8} El hallazgo de anticuerpos séricos anti AQP-4 (acuaporina 4), es un apoyo diagnóstico importante, con una sensibilidad aproximada del 72% y especificidad de un 91%. Se debe tomar en cuenta que algunos factores como el estado inmune del paciente y el tipo de ensayo afectan el resultado. Además, ciertas condiciones como enfermedades autoinmunes, paraneoplásicas o infecciosas, pueden manifestar falsos positivos por anticuerpos anti AQP-4.¹⁰

El análisis del LCR puede ser importante en la diferenciación de la NMO y la EM, así como orientar la toma de decisiones sobre el estudio por anticuerpos específicos. La tendencia a la pleocitosis es mayor en la NMO que en la EM. Además, la presencia de bandas oligoclonales, que se da en menos del 20% de pacientes con NMO es un factor orientador hacia el diagnóstico de la EM (presentes en 90% de los pacientes con EM).¹⁰

Es importante diferenciar los casos de NMO y EM, ya que el uso de interferón beta, fingolimod, natalizumab y alentuzumab en NMO no es útil, e incluso puede exacerbar la clínica.⁸

Enfermedades reumatológicas.

Lupus eritematoso sistémico (LES): enfermedad multisistémica autoinmune. Puede presentar síntomas neuropsiquiátricos hasta en 60% de los casos, y puede tener manifestaciones neurológicas diseminadas que semejan a las de la EM. Manifestaciones comunes de neurolupus, como cefalea, crisis convulsivas, neuropatía periférica y manifestaciones psiquiátricas, se presentan muy poco en la EM.

Radiológicamente, el LES puede dar lesiones desmielinizantes multifocales similares a EM. Sin embargo, en el LES y en el síndrome antifosfolípido, predominan las lesiones subcorticales, a diferencia de la EM.¹² El espectro de las manifestaciones multiorgánicas del LES se consideran “banderas rojas” que deben alejar al clínico del diagnóstico de EM. De igual modo, los resultados de pruebas paraclínicas son determinantes en la diferenciación de estas entidades. Síndrome antifosfolípido (SAF): las manifestaciones neurológicas del SAF, incluyen eventos cerebrovasculares trombóticos, disfunción cognitiva, migraña, corea, mielopatía transversa y crisis convulsivas.¹³ Se puede manifestar radiológicamente con lesiones del tipo de enfermedad isquémica multivaso, aunque también, de manera similar al LES, puede presentar lesiones subcorticales de carácter desmielinizante. Las pruebas de laboratorio y la historia natural de la enfermedad son determinantes para definir el cuadro.¹²

Síndrome de Sjögren: enfermedad caracterizada por infiltración linfocítica de glándulas exocrinas, que lleva a los característicos “síntomas secos” (xerostomía, xeroftalmia). En comparación con las manifestaciones de neuropatía de este síndrome, es menos común el compromiso del SNC, sin embargo, puede manifestarse principalmente con mielitis longitudinalmente extensa e incluso neuritis óptica, cuadros que pueden ser similares a los de una NMO.^{3,14}

Enfermedad de Behçet: enfermedad de muy baja incidencia, se caracteriza por la tríada clínica de uveítis, estomatitis aftosa y úlceras genitales recurrentes. También puede acompañarse de artritis y fenómenos trombóticos. Es una enfermedad inflamatoria recurrente que puede presentar compromiso neurológico en 5-50% de los casos (neuro Behçet).³ En cuanto al compromiso en SNC, puede dar formas no parenquimatosas (trombosis venosas o aneurismas intracraneales) o parenquimatosas (meningoencefalitis, compromiso de núcleos basales y tallo). Las lesiones parenquimatosas, suelen darse en núcleos de la base, tálamo y tallo, tienden a ser simétricas y bilaterales, hipointensas en T1, hiperintensas en T2, lo que la diferencia de la EM.¹⁵

Síndrome de Susac: enfermedad infrecuente,

determinada clínicamente por la tríada de encefalopatía, sordera neurosensorial y obstrucción de la arteria central de retina. Corresponde a una microangiopatía por endotelitis de aparente etiología autoinmune. Puede dar lesiones hiperintensas en T2 correspondientes a microinfartos que pueden presentarse en regiones periventricular, yuxtacortical, subcortical, cerebelosa y en cuerpo calloso. Un sitio frecuente de lesión, es propiamente en el interior del cuerpo calloso, donde se genera una imagen radiológica de lesiones redondeadas (“bolas de nieve”), características del síndrome.¹⁶

Enfermedades vasculares.

Enfermedad de pequeño vaso: abarca la patología isquémica de las arteriolas perforantes cerebrales. Principalmente atribuible a enfermedad arterial in situ, en particular lipohialinosis secundaria a hipertensión arterial. Radiológicamente, puede manifestarse como lesiones múltiples en sustancia blanca, sin embargo, la tendencia es a ubicarse a nivel subcortical, respetando las zonas yuxtacortical, periventricular y del cuerpo calloso. La mayor incidencia de lesiones multiinfarto se da entre los 50-75 años, muy distante de la edad usual en que se manifiesta la EM (20-40 años).¹⁷

Migraña: se ha demostrado que en pacientes migrañosos, hay una mayor tendencia a presentar lesiones radiológicas subcorticales correspondientes a isquemia silente multifocal, principalmente en territorios de la circulación posterior. Esta asociación es independiente de los factores de riesgo cardiovascular.¹⁸

CADASIL (arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía): enfermedad hereditaria causada por mutaciones en el gen NOTCH-3. Clínicamente se manifiesta por cuadros de migrañas con aura, demencia vascular, trastornos psiquiátricos, ictus y muerte prematuros. Las imágenes de resonancia magnética muestran hiperintensidades y lagunas a nivel periventricular y de sustancia blanca profunda, las cuales tienden a ser simétricas y bilaterales, por lo general extensas y confluentes (ver figura 2). El diagnóstico se basa en la edad de presentación (40-50 años), la ausencia de factores de riesgo para enfermedad cerebrovascular

(ECV), infartos a repetición y déficit acumulativo, así como el patrón familiar de herencia dominante.¹⁹

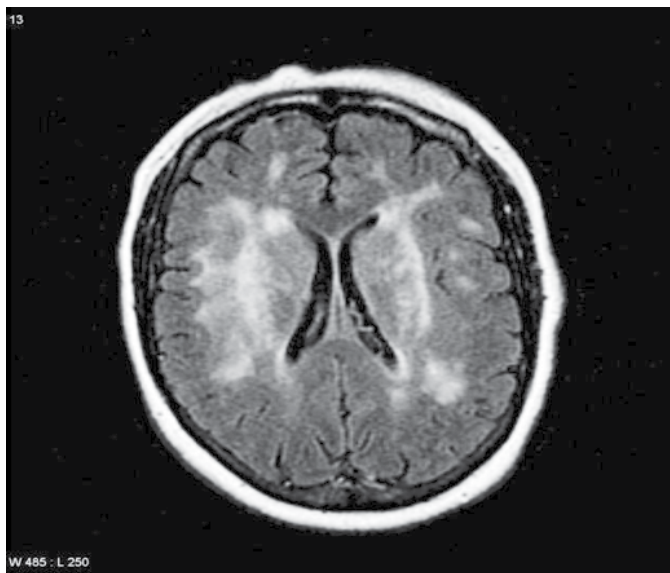


Figura 2. Secuencia FLAIR axial en paciente con CADASIL. Lesiones extensas y confluentes a nivel de sustancia blanca profunda bilateral. Caso cortesía de Prof Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 4460

Vasculitis de SNC: tanto las vasculitis sistémicas con compromiso del SNC (incluyendo aquellas secundarias a enfermedades como LES, tuberculosis, paraneoplásicas, etc.) como las vasculitis primarias de SNC, pueden mostrar datos de lesiones múltiples focales de sustancia blanca. Radiológicamente se pueden evidenciar zonas de restricción en los estudios por difusión (en agudo), así como regiones de intensidad variable en las secuencias de T2 y FLAIR (Fluid-attenuated inversion recovery) cuando son más evolucionadas. El patrón de distribución lesional depende del calibre y vasos afectados. Los estudios de angiografía, ya sea convencional, por MRI o TAC, pueden ayudar a esclarecer el diagnóstico.²⁰

Enfermedades infecciosas.

Son múltiples las patologías infecciosas que pueden generar lesiones de tipo inflamatorio-desmielinizante en el SNC. Conviene detallar algunas de las más frecuentes que se describen en la literatura médica.

La infección por sífilis es frecuente en nuestro medio, y aunado a la coexistencia de factores inmunosupresores, hace que se lleguen a detectar

casos de neurosífilis con relativa frecuencia. Dentro de los cuadros de sífilis terciaria que puede tender a confundirse con EM está la neuritis óptica sifítica. La forma meningovascular de la neurosífilis, puede dar infartos en el territorio de arterias perforantes que podrían semejar radiológicamente lesiones desmielinizantes. Los hallazgos en el LCR y pruebas treponémicas son útiles para detectar cuadros de neurosífilis.²¹

La infección por retrovirus, como el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) y por el virus linfotrofo humano de células T tipo 1 (HTLV-1) puede manifestarse radiológicamente con lesiones múltiples punteadas en sustancia blanca, que semejan a la enfermedad multivazo; no muestran realce con gadolinio y carecen de efecto de masa. De igual modo, el HTLV-1 está relacionado a la paraparesia espástica tropical, cuadro que, por su patrón crónico y progresivo, dista de la forma brote-remisión más frecuente de la EM.^{21,22}

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), es un cuadro de evolución agresiva caracterizado por lesiones desmielinizantes multifocales difusas, de predominio frontal o parietooccipital. Está asociado a la infección por el virus JC. Se da en asociación a condiciones de inmunosupresión como HIV (80% de los casos), neoplasias hematológicas, uso de drogas inmunodepresoras o en pacientes con EM tras el uso de natalizumab por más de 24 meses.²³ Este último escenario puede ser difícil de diferenciar de un brote de EM y deben tomarse en cuenta estudios de MRI y punción lumbar con detección de virus JC por PCR.¹

Trastornos metabólicos.

La deficiencia de vitamina B12 (cobalamina) puede ser un “imitador” de enfermedades desmielinizantes idiopáticas como la EM. Dentro de los cuadros bien descritos clínicamente que pueden generar confusión diagnóstica destacan la mielopatía sin radiculoneuropatía y la neuropatía óptica. No obstante, el patrón clínico de presentación es mucho más insidioso en casos de deficiencia vitamínica, además, el conjunto de datos de laboratorio y clínicos permite diferenciar ambos cuadros. Radiológicamente, la deficiencia de vitamina B12, puede generar lesiones

extensas medulares en cordones posteriores y laterales. Más infrecuentemente, se pueden evidenciar lesiones de patrón desmielinizante a nivel subcortical y periventricular visibles en las secuencias T2 y FLAIR.^{24,25}

Enfermedades neoplásicas.

Algunas malignidades, principalmente hematológicas, pueden semejar radiológicamente a la EM. La literatura señala que algunos tipos de linfoma B o T, pueden dar procesos infiltrativos en la pared de vasos sanguíneos con estudios de imágenes semejantes a otras vasculopatías. También algunos tumores gliales, principalmente los de tallo, pueden semejar radiológicamente focos de desmielinización, e incluso tener un curso clínico recidivante unifocal u oligofocal que puede confundirse con brotes de EM.²⁶

La presentación radiológica de los linfomas a nivel de SNC es muy variable. Dentro de las características mejor descritas están lesiones iso-hipointensas en T1, de bordes bien definidos y gran edema perilesional. Usualmente hay compromiso supratentorial, en la sustancia blanca profunda fronto-parietal o en refiones subependimarias. La captación de gadolinio suele ser homogénea. Se pueden presentar lesiones que cruzan el cuerpo calloso (en un patrón de “alas de mariposa”).²⁷

Enfermedades hereditarias.

Algunos ejemplos son las encefalomiopatías mitocondriales como MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a “stroke”), MERRF (epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rasgadas) y el síndrome de Kearns Sayre (oftalmoplejia externa progresiva con retinopatía pigmentaria). La enfermedad de Fabry, las leucodistrofias hereditarias (enfermedad de Alexander, Canavan, entre otras), también pueden generar lesiones en sustancia blanca visibles en estudios de imágenes.³

La edad de presentación (usualmente antes de la segunda década de vida) y los síntomas acompañantes que definen cada síndrome, son claves para orientar el diagnóstico hacia estas causas.¹¹

Radiológicamente, las leucodistrofias hereditarias se caracterizan por lesiones preferentemente de sustancia blanca a nivel periventricular y de centros semiovais, con preservación relativa de las fibras U subcorticales (ver figura 3).²⁸

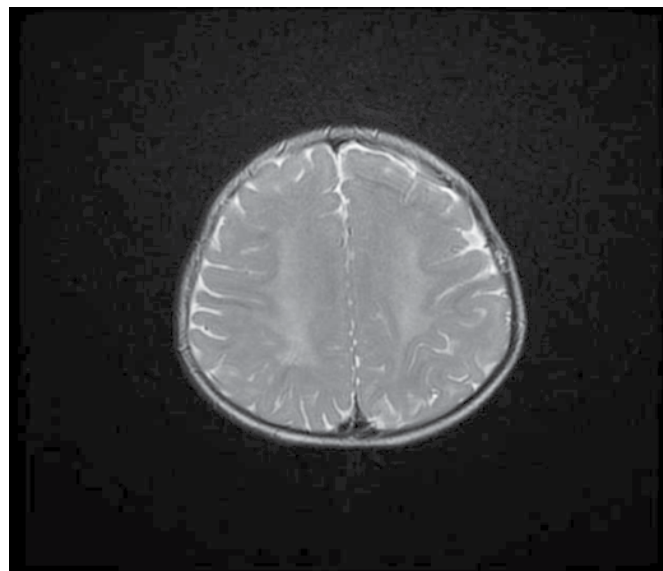


Figura 3. Leucodistrofia metacromática. Lesiones en T2 en centros semiovais que respetan las fibras U yuxtacorticales. Caso cortesía de Dr Aneesh km, Radiopaedia.org, rID: 16976

Conclusiones.

Actualmente, el diagnóstico de la EM brote-remisión, se basa en criterios clínicos y radiológicos (con el complemento de otras pruebas de laboratorio). Son múltiples las patologías que, ya sea por su presentación clínica o por hallazgos imagenológicos, se prestan para el diagnóstico diferencial de la EM. La utilización de amplias baterías de estudios diagnósticos no sería de utilidad para descartar diagnósticos diferenciales ante la sospecha de EM.

Lo más relevante, portanto, es conocer las generalidades de estas enfermedades, los síntomas acompañantes y patrones de edad y grupos poblacionales en que se presentan. Estas llamadas “banderas rojas”, permiten orientar el proceso diagnóstico y definir la mejor pauta terapéutica para cada caso, lo que debe redundar en el reconocimiento de cuadros específicos, así como en un tratamiento oportuno y eficaz de cada caso.

Contribuciones.

Todos los autores participaron de manera equitativa en la presente revisión bibliográfica.

Conflictos de interés.

Ninguno por declarar.

Referencias

1. Valverde J, Vargas R, Parajeles A, et al. Guías Nacionales para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple. *Neuroeje*. 2015; 28(2).
2. Polman CH, RSBBea. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology*. 2011; 69(2).
3. Eckstein C, Levy M. A differential diagnosis of central nervous system demyelination: beyond multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2012; 259.
4. Lisanti C, Asbach P, Bradley W. The Ependymal "Dot-Dash" Sign: An MR Imaging Finding of Early Multiple Sclerosis. *American journal of neuroradiology*. 2005; 26(8).
5. Alexander M, Murthy J. Acute disseminated encephalomyelitis: Treatment guidelines. *Annals of indian academy of neurology*. 2011;(14).
6. Wender M. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). *Journal of Neuroimmunology*. 2011;(231).
7. Miller D, Weinshenker B, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Multiple Sclerosis*. 2008; 14.
8. Kim S, Kim S, Jin H, et al. Differential diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2017; 10(7).
9. Westover M, Choi E, Awad K, Bianchi M. *Pocket neurology*. Segunda ed. Massachusetts: Wolters Kluwer; 2016.
10. de Seze J. Inflammatory Optic Neuritis: From Multiple Sclerosis to Neuromyelitis Optica. *Neuro-Ophthalmology*. 2013; 37(4).
11. Ropper A, Samuels M, Klein J. *Adams y Victor principios de neurología*. 10th ed. México: McGraw Hill; 2017.
12. Theodoridou A, Settas L. Demyelination in rheumatic diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005.
13. Cikes N, Bosnic D, Sentic M. Non-MS autoimmune demyelination. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2008;(110).
14. Dimberg E. *Rheumatology and Neurology. Continuum*. 2017; 23(3).
15. Kalra S et al. International consensus project: neuro-behcet disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85(4).
16. Nazari F et al. What is Susac syndrome? - A brief review of articles.. *Iranian Journal of Neurology*. 2014; 13(4).
17. Yulu Shi Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *Stroke and vascular neurology*. 2016; 2(2).
18. Kruit M, Launer L, van Buchem M, et al. MRI findings in migraine. *Revue neurologique*. 2005; 161(6-7).
19. Stojanov D, Aracki-Trenkic A, Vojinovic S. Imaging characteristics of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL). *Bosnian journal of basic medical sciences*. 2015; 1(1).
20. Abdel A, Alvarez H, Bagg S. Imaging Spectrum of CNS Vasculitis. *Radiographics*. 2014; 34.

21. da Rocha A, Aguiar I, Hoffmann R, Tilbery C. Central nervous system infectious diseases mimicking multiple sclerosis: recognizing distinguishable features using MRI. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013.
22. Rosero F, Aguirre C, Rosero M, al e. Paraparesia espástica tropical en un paciente con HTLV-I. *Neurología argentina.* 2011; 3(4).
23. Adang L, Berger J. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *F1000Research.* 2015;(10).
24. Briani C, Dalla Torre C, Citton V, al e. Cobalamin Deficiency: Clinical Picture and Radiological Findings. *Nutrients.* 2013;(5).
25. Kumar N. *Nutrients and Neurology.* Continuum. 2017; 23(3).
26. Scolding N. The differential diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;(71).
27. Slone H, Blake J, Shah R, al e. CT and MRI Findings of Intracranial Lymphoma. *American Journal of Roentgenology.* 2005; 184(5).
28. Jung-Eun C, In-One K, Yong Seung H, al e. Leukodystrophy in Children: A Pictorial Review of MR Imaging Features. *Radiographics.* 2002; 22(3).

Anexos:

Anexo 1. Acrónimo de los diagnósticos diferenciales de las leucoencefalopatías (RANVIER MIND):

Reumatológicas: LES, SAF, Sjögren, sarcoidosis, Behçet, sd. De Susac.

ADEM.

NMO.

Vasculares: enfermedad de pequeño vaso, migraña, CADASIL, vasculitis.

Infeciosas: Sífilis, HIV, HTLV, leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Esclerosis múltiple.

Reacción injerto contra hospedador.

Metabólicas: deficiencia de B12, porfirias.

Idiopathic transverse mielitis.

Neoplasias: metástasis, linfomas.

De origen genético: enfermedades mitocondriales, paraparesia espástica familiar, Fabry.

Anexo 2. Cuadro comparativo de los diagnósticos diferenciales en lesiones desmielinizantes del SNC.

<i>Patología</i>	<i>Claves clínicas</i>	<i>Neuroimágenes</i>	<i>Estudios complementarios</i>
Esclerosis múltiple.	Edad: adulto joven. Patrón brote-remisión o progresivo. Diseminación tiempo-espacio.	Lesiones ovoideas, bordes bien delimitados. Lesiones espinales ≤ 2 segmentos. Lesiones con/sin captación Gd. “Agujeros negros”, dedos de Dawson, “dot-dash”.	LCR: bandas oligoclonales.
ADEM.	Edad: niños y adolescentes. Curso monofásico: post infeccioso/ post vacunal. Clínica encefalopática.	Lesiones confluentes, bilaterales, > 1-2 cm. Captación homogénea de Gd.	LCR: ausencia de bandas oligoclonales.
NMO.	Edad: adulto joven. Curso recurrente. Clínica: mielitis transversa/neuritis óptica.	Pocas lesiones cerebrales: lineales y periventriculares. Mielitis de ≥ 3 segmentos.	Anticuerpos anti AQP-4 en suero.
Neuro-LES.	Manifestaciones psiquiátricas, neuropatía periférica, cefalea.	Predominio lesiones periventriculares y cuerpo calloso.	Anticuerpos antinucleares séricos.
SAF	Fenómenos trombóticos. Pérdidas gestacionales.	Patrón de lesiones multiinfarto o desmielinizantes subcorticales.	Anticuerpos antifosfolípidos en suero.
Sjögren	Síntomas secos. Cuadros de mielitis o neuritis óptica.	Mielitis longitudinalmente extensa.	Prueba de Schirmer. Anticuerpos anti Ro/La.
Neuro-Behcet	Uveítis, estomatitis y úlceras genitales. SNC: formas parenquimatosas (trombosis, aneurismas) y no parenquimatosas (meningoencefalitis, núcleos basales y tallo).	Lesiones parenquimatosas en núcleos basales, tálamo y tallo. Bilaterales simétricas.	No hay pruebas específicas.
Susac	Encefalopatía, sordera neurosensorial y trombosis de la arteria central de la retina.	Lesiones hiperintensas en T2: periventricular, yuxtacortical, subcortical, cerebelo y cuerpo calloso (snowball).	No hay pruebas específicas.
Enfermedad de pequeño vaso.	Curso generalmente silente. Síndromes lacunares; demencia y/o alteraciones de la marcha progresivos. Adulto-adulto mayor.	Lesiones subcorticales; respeta periventricular, yuxtacortical y cuerpo calloso.	Tamizaje factores de riesgo ECV.
Migraña	Criterios diagnósticos cefalea migrañosa. Pacientes jóvenes	Lesiones subcorticales multifocales, predominio en circulación posterior.	No requiere estudios específicos.
CADASIL	Pacientes jóvenes: migrañas con aura, ictus, demencia vascular. Autosómica dominante.	Hiperintensidades y lagunas periventriculares y en sustancia blanca profunda	Estudios genéticos: mutaciones gen NOTCH-3.
Vasculitis de SNC	Cuadros sistémicos o limitados a SNC. Déficit neurológico multifocal de patrón vascular.	Agudo: zonas de restricción de la difusión. Crónico: hiperintensidad variable en T2 y FLAIR.	Estudios angiográficos. Estudios específicos según tipo de vasculitis.
Neurosífilis	Neuritis óptica sifilítica, sífilis meningovascular.	Infartos en sustancia blanca subcortical (forma meningovascular).	VDRL y pruebas treponémicas en sangre y LCR.
HIV y HTLV-1	HTLV-1: paraparesia espástica tropical.	Lesiones puntiformes en sustancia blanca. No realzan con Gd.	Pruebas de detección en suero.
LMP	Encefalopatía aguda de progresión rápida en el contexto de inmunosupresión.	Lesiones multifocales difusas, de predominio frontal o parietooccipital	Títulos de virus JC en LCR.
Déficit vitamina B12	Demencia, mielopatía, neuropatía óptica y periférica. Trastornos hematológicos.	Mielopatía extensa en cordones laterales y posteriores. Lesiones subcorticales y periventriculares en T2 y FLAIR.	Hemograma, niveles de vitamina B12, MMA y homocisteína.
Neoplasias	Variable	Cuadros infiltrativos vasculares en linfomas. Infiltración de tallo en algunos tumores gliales.	Estudios histopatológicos.
Genéticas	Compromiso sistémico: hígado, páncreas, cardíaco, músculo, nervio periférico, SNC, etc. Usualmente en primeras 2 décadas de vida. Patrones hereditarios.	Patrones variables.	Estudios genéticos para diagnóstico definitivo.