

NUEVOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS 2024 PARA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

SILVIA N. TENEMBAUM

Clínica de Neuroinmunología Pediátrica, Servicio de Neurología, Hospital de Pediatría
Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Silvia N. Tenembaum, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Combate de los Pozos 1881, 1245 Buenos Aires, Argentina

E-mail: silviatenembaum@gmail.com

Resumen

Con el objetivo de evaluar la revisión de los criterios diagnósticos para esclerosis múltiple, este artículo explora una selección de estudios recientes que han contribuido a incrementar la certeza diagnóstica con el uso de nuevos marcadores en neuroimágenes, con especial atención en pacientes pediátricos.

Algunos de los cambios introducidos en la reciente revisión incluyen: nervio óptico como la 5ta topografía del sistema nervioso central, pacientes con síndrome radiológico aislado clasificados como esclerosis múltiple definida si cumplen requisitos específicos, así como el poder diagnóstico del signo de vénula central, lesiones con halo paramagnético, y lesiones corticales. Finalmente, los nuevos criterios 2024 modifican el plan de estudios para esclerosis múltiple pediátrica incluyendo la búsqueda de anticuerpos anti-glicoproteína de oligodendrocitos de la mielina en pacientes menores de 12 años.

Palabras clave: esclerosis múltiple, diagnóstico, pediatría, marcadores en neuroimágenes, MOGAD

Abstract

New diagnostic criteria 2024 for multiple sclerosis

With the aim of evaluating the proposed revision to the diagnostic criteria for multiple sclerosis, this article explores a selection of recent studies that have significantly contributed to increase the accuracy of diagnosis, introducing new neuroimaging markers, with special focus in pediatric patients.

The following changes have been introduced to the 2024 revision of multiple sclerosis diagnostic criteria: optic nerve as the 5th central nervous system topography, specific cases with radiologically isolated syndromes at risk of future relapses, now considered as having multiple sclerosis, and the diagnostic power of lesions with central vein sign, paramagnetic rim lesions, and cortical lesions. Finally, the 2024 revised criteria refined the diagnostic work-up of pediatric onset multiple sclerosis by introducing the antibody testing for myelin oligodendrocytes glycoprotein in patients younger than 12 years.

Key words: multiple sclerosis diagnosis, pediatrics, imaging markers, MOGAD

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad desmielinizante inmunomediada del sistema nervioso central (SNC) más frecuente y la causa principal de discapacidad neurológica permanente en adultos jóvenes. Se caracteriza por la recurrencia de eventos clínicos que afectan diferentes áreas del sistema nervioso central (SNC), típicamente entre los 20 y 30 años. Sin embargo, hasta el 10% de todos los pacientes con EM pueden haber desarrollado el primer evento antes de los 18 años, y menos del 1% antes de los 10 años^{1,2}.

Recientes estudios han actualizado el uso de nuevas técnicas de neuroimágenes y de laboratorio en el proceso diagnóstico de esta enfermedad. Esta revisión se centra en los nuevos crite-

rios propuestos para el diagnóstico de EM, con especial atención en su aplicabilidad en pacientes pediátricos, incluyendo una breve referencia a los diagnósticos diferenciales a considerar en pediatría.

Criterios diagnósticos revisados 2024 para esclerosis múltiple

La revisión previa de los criterios diagnósticos fue realizada en 2017 (Criterios Diagnósticos McDonald 2017 para Esclerosis Múltiple), y requerían la identificación de un evento clínico sugestivo de un síndrome desmielinizante asociado a hallazgos neurológicos objetivos, y la demostración paraclínica de lesiones desmielinizantes comprometiendo al menos dos de las cuatro topografías típicas (periventricular, yuxtacortical, infratentorial, y médula espinal) (Fig. 1 A-D) en el SNC, cumpliendo criterios de diseminación en el espacio (DEE) y diseminación en el tiempo (DET), además de excluir diagnósticos alternativos (Tabla 1)³. Los criterios diagnósticos McDonald 2017 demostraron alta sensibilidad y especificidad para

el diagnóstico de EM en pacientes pediátricos mayores de 12 años^{4,5}.

La revisión propuesta recientemente (Revisión 2024 de los criterios McDonald 2017), presentada en el Congreso 2024 del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS 2024), introduce cambios destinados a lograr un diagnóstico más temprano y a la vez más específico (Tabla 1). La introducción del nervio óptico como topografía adicional (Fig. 1-E), el uso de técnicas avanzadas de neuroimágenes, y la reclasificación de casos selectos de síndrome radiológico aislado (SRA) como EM son algunos de los cambios propuestos.

Nervio óptico, la quinta topografía típica

El compromiso inflamatorio de nervios ópticos se observa con frecuencias variables en pacientes adultos y pediátricos con EM⁶. El diagnóstico de neuritis óptica requiere una evaluación clínica completa (agudeza visual, visión cromática, reflejo pupilar, fondo de ojo), y una exploración paraclínica amplia: resonancia magnética nuclear (RMN) con secuencias dedi-

Tabla 1 | Comparación de los criterios diagnósticos McDonald 2017 y 2024 para esclerosis múltiple

Criterios diagnósticos de McDonald 2017	Criterios diagnósticos de McDonald revisión 2024
<p>Diseminación en espacio (DEE)</p> <p>≥ 1 lesión en ≥ 2/4 topografías típicas, sintomáticas o asintomáticas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Periventricular • Cortical/yuxtacortical • Infratentorial • Médula espinal 	<p>Diseminación en espacio (DEE)</p> <p>≥ 1 lesión en ≥ 2/5 topografías típicas, sintomáticas o asintomáticas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Periventricular • Cortical/yuxtacortical • Infratentorial • Médula espinal • Nervio óptico <p>≥ 1 lesión en 4/5 o 5/5 topografías = EM</p> <p>≥ 1 lesión en 1/5 topografía típica = 6 SVC o PRLs + DT o BOC (+) en LCR = EM</p> <p>≥ 2 lesiones en médula espinal (independiente de los hallazgos en RMN de cerebro) = evidencia de DEE</p>
<p>Diseminación en tiempo (DET)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lesiones que captan y lesiones que no captan gadolinio; o nueva lesión T2 en una nueva RMN • LCR con bandas oligoclonales en paciente con DEE 	<p>Diseminación en tiempo (DET)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sin cambios • LCR con bandas oligoclonales o KFLC positivas en pacientes con DEE

SVC: signo de la vena central; PRL: lesiones con halo paramagnético; BOC: bandas oligoclonales; LCR: líquido cefalorraquídeo; RMN: resonancia magnética nuclear; KFLC: cadenas ligeras libres kappa

cadadas a órbitas, potenciales evocados visuales (PEV), y tomografía de coherencia óptica (OCT)⁷.

Reducción de la agudeza visual en forma aguda/subaguda, dolor con los movimientos oculares y capacidad reducida para la percepción del color son características clínicas de neuritis óptica. En EM el compromiso suele ser monocular, sin evidencia de papilitis en el fondo de ojo, con una lesión típicamente corta, sin compromiso del quiasma óptico ni signos de peri-neuritis (Fig. 1-E)⁷.

Es recomendable que un estudio de RMN incluya siempre secuencias dedicadas a órbitas: T2 con supresión grasa y STIR (*short tau inversión recovery*) con cortes axiales y coronales, e imágenes ponderadas en T1 con supresión grasa post-contraste.

La OCT es un estudio no invasivo que provee medidas específicas del espesor de la capa de fibras retinianas peri-papilares (RNFL) y de la capa plexiforme interna de células ganglionares maculares (GCIPL). En el evento agudo, el edema del disco óptico se identifica fácilmente (infrecuente en EM, habitual en MOGAD), y en la etapa crónica, el desarrollo de atrofia residual con una diferencia entre ambos ojos mayor del 4% o más de 4 µm en la GCIPL, o mayor al 5% o más de 5 µm en la RNFL, luego de 3 meses del evento agudo⁷.

El estudio de PEV puede ser de utilidad en la evaluación clínica preliminar de pacientes con sospecha de pérdida de visión, para detectar un compromiso subclínico del nervio óptico (confirmando DEE), o descartar compromiso real del nervio óptico cuando hay sospecha de pérdida visual funcional.

Síndrome radiológico aislado

El SRA es definido por el hallazgo incidental de focos hiperintensos en la sustancia blanca cerebral en T2 o FLAIR, con las características morfológicas y topografías típicas de EM, en ausencia de síntomas clínicos asociados a desmielinización inflamatoria, lo cual identifica pacientes con enfermedad preclínica o estadio prodrómico de EM⁸.

De acuerdo con los nuevos criterios diagnósticos McDonald 2024, aquellos pacientes con SRA que cumplen criterios de DEE y DET, o que cumplen DEE y tienen bandas oligoclonales positivas en líquido cefalorraquídeo (LCR), o cumplen criterios de DEE y presentan al menos 6 lesiones

con signo de la vena central (SVC), se clasifican como EM.

Avances en resonancia magnética nuclear

Los avances recientes en RMN han facilitado el diagnóstico más temprano y preciso de EM, han permitido detectar actividad inflamatoria subclínica de la enfermedad, y constituyen una medida de resultado relevante para evaluar el impacto de nuevos tratamientos^{9,10}. Además, las diferentes características de las lesiones en neuroimágenes han facilitado los diagnósticos del espectro de neuromielitis óptica con anticuerpos anti-acuaporina 4 (AQP4) positivos (NMOSD-AQP4+), y de enfermedad asociada a anticuerpos anti-glicoproteína de oligodendrocitos de la mielina (MOGAD)^{11,12}.

Marcadores diagnósticos de esclerosis múltiple en neuroimágenes

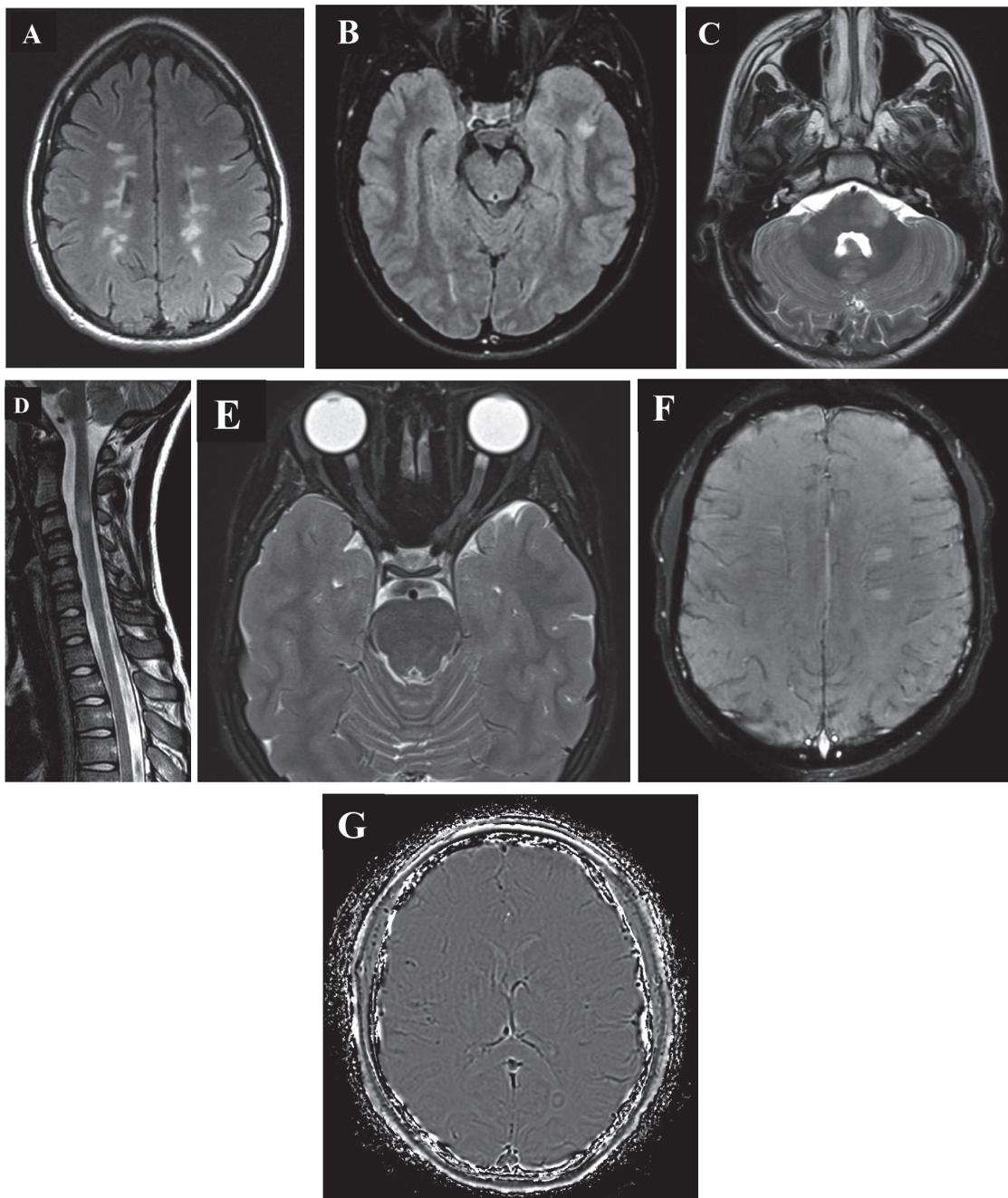
Los siguientes marcadores en RMN han sido explorados en pacientes adultos y pediátricos con EM^{9,10}:

A) Signo de vena/vénula central (SVC): es una línea hipointensa central que atraviesa una lesión hiperintensa en la sustancia blanca, y que puede ser identificada en secuencias basadas en susceptibilidad magnética (SWI) (Fig. 1-F). Este hallazgo pone en evidencia la topografía del proceso desmielinizante al revelar la vénula alrededor de la cual se desarrollan las lesiones. La posibilidad de detectar lesiones con SVC dependerá de la potencia del escáner, de la inclusión de secuencias de SWI, y el haber realizado inyección previa de gadolinio, que incrementa su identificación^{9,10}.

B) Las lesiones con halo paramagnético (PRL) también se identifican en secuencias de SWI, y se caracterizan por la observación de un borde hipointenso que debe cubrir al menos 2/3 de la periferia de una lesión hiperintensa en T2, sin captación de contraste (Fig. 1-G)^{13,14}. El halo perilesional evidencia la presencia de macrófagos y microglia activada enriquecida con hierro, y constituye un marcador de neuroinflamación crónica intraparenquimatosa compartimentada, además de un fracaso del proceso de reparación lesional.

Estudios clínicos: En un estudio pediátrico reciente, la identificación de lesiones con SVC permitió diferenciar pacientes con EM de aquellos con MOGAD, además de identificar PRL solo en

Figura 1 | Lesiones típicas en pacientes pediátricos con esclerosis múltiple. A: Lesiones periventriculares: RMN de cerebro, axial FLAIR (inversión-recuperación con supresión de fluido), muestra múltiples lesiones ovoides en la sustancia blanca periventricular (en contacto con la pared del ventrículo lateral), así como en la sustancia blanca hemisférica. B: Lesión yuxtacortical: RMN de cerebro, axial FLAIR, mostrando una lesión hiperintensa en contacto con la sustancia gris cortical del lóbulo temporal izquierdo. C: Lesiones infratentoriales: RMN de cerebro, axial T2, que revela lesiones hiperintensas en pedúnculos cerebelosos medios bilaterales, con mayor extensión a izquierda. D: Lesión en médula espinal: RMN de médula, sagital STIR (inversión-recuperación con supresión grasa), mostrando una lesión hiperintensa en médula cervical alta que ocupa una metámera en C3. E: Lesión en nervio óptico: RMN de órbitas, axial T2, con incremento intrínseco de señal en el nervio óptico izquierdo. F: Signo de la vena central (SVC): RMN de cerebro, axial SWAN (secuencia ponderada de susceptibilidad angiológica), revelando vénulas que atraviesan al menos una lesión a derecha y dos lesiones a izquierda con SVC. G: Halo paramagnético perilesional (PRL): RMN de cerebro, axial SWI, mostrando una lesión en sustancia blanca posterior izquierda con PRL



los niños con EM¹³. Resulta interesante el incremento en la especificidad diagnóstica de EM pediátrica con el uso combinado de al menos una lesión con PRL y al menos 6 lesiones con SVC¹⁴.

C) Lesiones corticales: Su identificación requiere del uso de secuencias de RMN tridimensionales (3-D) y se definen como áreas de alta señal en doble inversión recuperación (DIR) o de baja señal en T1 3-D, en MP2RAGEN (gradiente eco de rápida adquisición), o en PSIR (fase en secuencia de inversión recuperación), comparada con la sustancia gris cortical de apariencia normal que rodea estas lesiones¹⁰.

Las lesiones corticales son infrecuentemente reportadas en EM pediátrica cuando se usan neuroimágenes convencionales. Sin embargo, estas lesiones pueden ser visualizadas con el uso de resonadores de alta potencia (7 Tesla), aun en pacientes pediátricos de reciente diagnóstico, sin evidencia de enfermedad progresiva y con poca discapacidad física, demostrando que la formación de lesiones corticales son un evento temprano en el desarrollo de la EM¹⁵.

Diagnóstico de esclerosis múltiple en la edad pediátrica

El diagnóstico de EM en niños y adolescentes continúa siendo un desafío¹⁶. Estudios recientes han demostrado que, luego de excluir enfermedades mediadas por anticuerpos específicos (NMOSSD-AQP4(+) y MOGAD), la EM con inicio en la edad pediátrica es infrecuente en niños menores de 12 años, y en los pacientes mayores de 12 años, muestra pocas diferencias con la EM típica del paciente adulto¹⁷. En una cohorte pediátrica que reunía los criterios diagnósticos 2017 para EM, se pudo identificar seropositividad para anticuerpos anti-MOG en el 18%, siendo la mayoría pacientes menores de 11 años¹⁸.

En consecuencia, los criterios revisados 2024 incluyen las siguientes recomendaciones para pacientes pediátricos:

(1) En un evento inicial de encefalomiелitis diseminada aguda, se podría considerar el diagnóstico de EM cuando el paciente desarrolle un nuevo evento clínico consistente con un ataque típico (no encefalopático) con nuevas lesiones en la RMN, 3 meses o más después del evento inicial.

(2) La identificación de SVC en $\geq 50\%$ de las lesiones cerebrales en T2, sugieren fuertemente el diagnóstico de EM.

(3) Ensayo basado en células (CBA) para IgG-anti MOG en sangre: fuertemente recomendado en niños menores de 12 años.

(4) En pacientes pediátricos post-puberales (mayores de 12 años) el estudio de IgG-anti MOG solo debiera considerarse en aquellos casos con presentación clínica atípica o con neuroimágenes atípicas.

El estudio de isoelectrofocalización de IgG en LCR y suero para revelar bandas oligoclonales intratecales, así como la presencia de una respuesta inmune humoral al virus de Epstein-Barr (IgG sérica anti-antígeno nuclear 1- EBNA1), siguen siendo relevantes en el proceso diagnóstico de EM. Los nuevos criterios introducen la detección de cadenas ligeras libres kappa (KFLC) intratecales como una alternativa válida y más sencilla de realizar, comparada con la isoelectrofocalización para bandas oligoclonales.

Diagnóstico diferencial en esclerosis múltiple de inicio pediátrico

El diagnóstico de EM es un diagnóstico de exclusión que requiere reevaluación periódica, particularmente en niños y adolescentes. Por lo tanto, el proceso diagnóstico requiere de una cuidadosa consideración y exclusión de diferentes condiciones que pueden imitar el cuadro clínico y los hallazgos en neuroimágenes.

Recientes publicaciones han actualizado el espectro completo de diagnósticos diferenciales a considerar en el paciente pediátrico, en el adulto joven y en el adulto mayor¹⁹. En el paciente prepuberal con un evento incidental del SNC, resulta clave descartar un proceso infeccioso con compromiso del SNC, la correcta interpretación de la RMN, que incluya técnicas avanzadas de neuroimágenes, así como el estudio de anticuerpos anti-MOG, o la posibilidad de considerar un trastorno genético de la sustancia blanca^{19,20}.

Conclusión

La implementación de los nuevos criterios diagnósticos 2024 facilitará un diagnóstico más temprano de EM con la adecuada evaluación de la primera RMN, incluyendo ahora nervio óptico, reduciendo además el error diagnóstico. Su implementación práctica se podría lograr si en todo paciente (niño o adulto) con sospecha de EM solicitamos una RMN con un protocolo que incluya

imágenes de cerebro con secuencias de susceptibilidad magnética (SWI para detectar SVC y PRL), médula espinal completa, y órbita (RMN, OCT), además de completar un análisis del LCR para bandas oligoclonales o KFLC intratecales.

Conflicto de intereses: Silvia Tenenbaum realiza tareas de asesora científica como miembro de los siguientes comités: NMO y

MOGAD *Scientific Advisory Committee*, Genentech-Roche Inc.; Coordinadora del Comité de adjudicación de recaídas de NMO, Alexion Pharmaceuticals Inc. Ha recibido honorarios como disertante en eventos científicos: Biogen Argentina; F. Hoffmann-La Roche; Merck S.A. Es miembro del Comité Editorial (no remunerado) de: *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*; *Frontiers in Neurology*; *Neurology and Therapy*; *The Lancet Child & Adolescent Health*.

Bibliografía

1. Tenenbaum SN. Review on recent advances in multiple sclerosis and related disorders. *J Neurol Neurophysiol* 2014; S12: S2-16.
2. Jakimovski D, Awan S, Eckert SP, et al. Multiple sclerosis in children: differential diagnosis, prognosis, and disease modifying treatment. *CNS Drugs* 2022; 36: 45-59.
3. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17:162-73.
4. Fadda G, Brown RA, Longoni G, et al. Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. MRI and laboratory features and the performance of international criteria in the diagnosis of multiple sclerosis in children and adolescents: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2:191-204.
5. Hacoen Y, Brownlee W, Mankad K, et al. Improved performance of the 2017 McDonald criteria for diagnosis of multiple sclerosis in children in a real-life cohort. *Mult Scler* 2020; 26:1372-80.
6. Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J, Tintoré M, et al. Optic nerve topography in multiple sclerosis diagnostic criteria: existing knowledge and future directions. *Mult Scler* 2024; 30:139-49.
7. Petzold A, Fraser CL, Abegg M, et al. Diagnosis and classification of optic neuritis. *Lancet Neurol* 2022; 21:1120-34.
8. Lebrun-Fréney C, Okuda DT, Siva A, et al. The radiologically isolated syndrome: revised diagnostic criteria. *Brain* 2023; 146: 3431-43.
9. Rocca MA, Preziosa P, Barkhof F, et al., Multiple Sclerosis 2024. Current and future role of MRI in the diagnosis and prognosis of multiple sclerosis. *Lancet Reg Health Europe* 2024; 44:1-20.
10. Filippi M, Preziosa P, Arnold DL, et al. Present and future of the diagnostic work-up of multiple sclerosis: the imaging perspective. *J Neurol* 2023; 270:1286-99.
11. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuro-myelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85:177-89.
12. Banwell B, Bennett JL, Marignier R, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol* 2023; 22:268-82.
13. Sacco S, Virupakshaiyah A, Papinutto N, et al. Susceptibility-based imaging aids accurate distinction of pediatric-onset MS from myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Mult Scler* 2023; 29:1736-47.
14. Margoni M, Preziosa P, Pagani E, et al. Assessment of central vein sign and paramagnetic rim lesions in pediatric multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2024; 11:3031-6.
15. Datta R, Sethi V, Ly S, et al. 7T MRI Visualization of cortical lesions in adolescents and young adults with pediatric-onset multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2017; 27:447-52.
16. Tenenbaum S, Hartung HP. Multiple sclerosis: advances and challenges in diagnosis. *Curr Opin Neurol* 2025; 38:197-204.
17. Yilmaz U, Gücüyener K, Yavuz M, et al. Turkish Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. Re-examining the characteristics of pediatric multiple sclerosis in the era of antibody-associated demyelinating syndromes. *Eur J Paediatr Neurol* 2022; 41:8-18.
18. Fadda G, Waters P, Woodhall M, et al. on behalf of the Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. Serum MOG-IgG in children meeting multiple sclerosis diagnostic criteria. *Mult Scler* 2022; 28: 1697-709.
19. Hua LH, Solomon AJ, Tenenbaum S, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis in pediatric and late-onset populations: A review. *JAMA Neurol* 2024; 22:750-68.
20. Tenenbaum S. Pediatric multiple sclerosis. Distinguishing clinical and MR imaging features. *Neuroimag Clin N Am* 2017; 229-50.