

MANIFESTACIONES CLÍNICAS ATÍPICAS COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

MARÍA CECILIA PITA, RICARDO N. ALONSO, LEILA COHEN, ORLANDO GARCEA, BERENICE A. SILVA

Centro Universitario de Esclerosis Múltiple, Hospital General de Agudos Dr. J.M. Ramos Mejía, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Resumen Las manifestaciones clínicas atípicas al inicio de la esclerosis múltiple (EM) son poco frecuentes y sugieren la posibilidad de un diagnóstico alternativo. El objetivo fue describir las características clínicas en la EM con síntomas atípicos al inicio, y estimar la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo (VPP) para el diagnóstico de EM. Se trata de un análisis retrospectivo de historias clínicas. Se registraron los siguientes datos: pacientes con diagnóstico de EM acorde a los criterios diagnósticos correspondientes, tipo de síntoma de inicio, tiempo hasta la segunda recaída, presencia de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y de banderas rojas radiológicas en la Resonancia Magnética de encéfalo (RMN). Se realizó un análisis descriptivo e inferencial utilizando la prueba de chi cuadrado y se calcularon la sensibilidad, la especificidad y el VPP. Seiscientos dos pacientes tuvieron un diagnóstico final de EM, de los cuales 22 (3.7%) tuvieron una presentación clínica atípica. El 54.5% eran mujeres. La edad promedio fue de 29 años ($DE \pm 11.7$). El síntoma atípico más frecuente fue parálisis facial periférica aislada (6/22). El VPP para el inicio atípico fue de 6.1%; $p < 0.001$. La sensibilidad y especificidad de estos síntomas al diagnóstico de EM fueron del 3.7% y 19%, respectivamente. En nuestra cohorte, demostramos que la presencia de síntomas atípicos como presentación de la EM es poco frecuente. Es mandatorio la exclusión de otras enfermedades, teniendo en cuenta su baja sensibilidad, especificidad y VPP.

Palabras clave: esclerosis múltiple, inicio, atípico, síntomas, diagnóstico, presentación

Abstract *Atypical clinical manifestations as a form of presentation in multiple sclerosis.* The atypical clinical features in multiple sclerosis (MS) have been rarely reported and suggest the possibility of an alternative diagnosis. The aim was to describe the clinical and demographic characteristics of MS patients who debuted with atypical symptoms and to estimate the sensitivity, specificity and positive predictive value (PPV) for MS diagnosis. A retrospective analysis of clinical records was performed. The following data were recorded: patients with MS diagnosis according to current diagnostic criteria at the time of diagnosis, type of symptom at the onset, time to second relapse, presence of oligoclonal bands (OCB) in cerebrospinal fluid (CSF) and radiological red flags on MRI. A descriptive and inferential analysis was performed using the chi square test, and sensitivity, specificity and PPV were calculated. Six hundred two patients were diagnosed with MS, of which 22 (3.65%) had an atypical clinical presentation. 54.5% were women. The mean age was 29 years ($SD \pm 11.7$). The most common atypical symptom was peripheral facial palsy (27%). The PPV for atypical onset was 6.14%; $p < 0.001$. Sensitivity and specificity of these symptoms to MS diagnosis were 3.65% and 19%, respectively. In our research, the presence of atypical symptoms at the onset of MS was very low. Other diseases must be excluded, taking into account their low sensitivity, specificity and PPV.

Key words: multiple sclerosis, onset, atypical, symptoms, diagnosis, presentation

PUNTOS CLAVE Conocimiento actual

- La presentación clínica atípica en la esclerosis múltiple es muy poco frecuente, no obstante, acarrea un error diagnóstico que genera importantes consecuencias en los pacientes y los sistemas de salud de todo el mundo

Contribución del artículo al conocimiento actual

- En nuestra serie, el 3.7% de los pacientes con EM tenían una presentación clínica atípica. El síntoma atípico más común fue la parálisis facial periférica.
- El valor predictivo positivo para el inicio atípico fue del 6.1%. La sensibilidad y la especificidad de estos síntomas para el diagnóstico de EM fueron del 3.7% y el 19%, respectivamente, lo que confirma su escaso valor diagnóstico.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria, desmielinizante y neurodegenerativa crónica del sistema nervioso central (SNC), de probable etiología autoinmune. Histológicamente se caracteriza por la presencia de múltiples focos en SNC en cuales confluyen tres fenómenos: desmielinización, neurodegeneración y activación glial¹. En principio se la consideró como una enfermedad exclusiva de la sustancia blanca, aunque en los últimos años se ha descubierto que estos procesos también ocurren en la sustancia gris del SNC².

La EM puede mostrar diferentes patrones clínicos: episodios de recaídas con períodos remisión de los síntomas ("EM remitente recurrente" [EMRR]), que pueden evolucionar con el correr de los años a la forma secundaria progresiva (EMSP); o experimentar una progresión persistente desde el inicio de la enfermedad ("EM primaria progresiva" [EMPP]). En un pequeño porcentaje se presentan formas progresivas con recaídas (EMPR)³.

La heterogeneidad de la presentación clínica es el reflejo de la diseminación en espacio de las lesiones en el SNC. Dado que no existe una única característica clínica o prueba diagnóstica patognomónica, el diagnóstico de la EM se basa en la integración de los hallazgos clínicos, de imágenes y de laboratorio, y la ausencia de una mejor explicación que justifique estos hallazgos⁴. El juicio clínico y radiológico sigue siendo crítico para un diagnóstico preciso⁵, dado que otros trastornos del SNC pueden simular la EM, como es el caso de las enfermedades vasculares, infecciosas, neoplásicas, sistémicas (LES, síndrome de Sjögren, sarcoidosis, etc.) y otras enfermedades neuroinflamatorias (como la encefalomiелitis aguda diseminada [ADEM] o del espectro de la neuromielitis óptica [NMOSD])⁶. Un diagnóstico incorrecto genera como resultado consecuencias clínicas, psicosociales, económicas y científicas significativas⁷⁻⁹.

Hasta el momento, se han publicado escasos estudios que evalúen el valor predictivo del inicio clínico atípico de la EM. El objetivo de este estudio es describir las características clínicas y demográficas de los pacientes con EM que presentaron síntomas tanto típicos como atípicos al inicio y estimar la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) para el diagnóstico.

Materiales y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de las historias clínicas de todos los pacientes que asistieron a un centro de referencia en EM, independientemente del diagnóstico final, en la Ciudad de Buenos Aires entre el año 2001 y 2020. Este trabajo contó con la aprobación del Comité de Ética en Investigación Institucional. Dado que se trata de un estudio retrospectivo, para el diagnóstico de EM se consideraron los criterios de McDonald vigentes al momento de la visita (2001, 2005, 2010 y 2017). Se registraron: variables demográficas, el diagnóstico final, el tipo de síntoma inicial, el tiempo hasta la segunda recaída, la presencia de bandas oligoclonales (BOC) en el líquido cefalorraquídeo y de banderas rojas en la resonancia magnética RMN definidas como: presencia de realce meníngeo, hemorragias/microhemorragias, infartos lacunares, lesiones con realce persistente más allá de los 6 meses o aumento sostenido del tamaño, realce simultáneo de todas las lesiones, hiperintensidad en T2 del núcleo dentado, ganglios de la base, tálamo e hipotálamo, hiperintensidad en T1 del núcleo pulvinar, lesiones infiltrativas y extensas en tronco del encéfalo, predominio de lesiones en la unión cortico-subcortical, lesiones hiperintensas en T2 en el polo temporal, atrofia regional del tronco del encéfalo, lesiones centrales en tronco del encéfalo, predominio de lesiones en fosa posterior, lesiones en el centro del cuerpo caloso, lesiones en territorio vascular limitrofe y lesiones voluminosas (> 2 cm)¹⁰. Clasificamos el tipo de síntoma de presentación de la EM como típico o atípico. Las presentaciones típicas incluyeron: neuritis óptica unilateral, síndrome supratentorial focal, síndrome de tronco cerebral y mielopatía parcial. Las presentaciones clínicas atípicas se definieron como signos y síntomas de inicio menos frecuentes en la EM y que, en algunos casos, guían hacia la posibilidad de un diagnóstico alternativo, según Miller y colaboradores¹⁰. Para el análisis estadístico se calcularon la sensibilidad, la especificidad el valor predictivo positivo para el diagnóstico de EM en los pacientes que mostraron síntomas tanto atípicos como típicos, como primera manifestación de la EM, según Trevethan 2017¹¹. Se realizó, además, un análisis descriptivo e inferencial utilizando la prueba de chi cuadrado.

Resultados

De los 1017 pacientes que consultaron, 602 (59%) tuvieron un diagnóstico final de EM, de los cuales 22 (3.7%) tuvieron un inicio de la enfermedad con una presentación clínica atípica y 580 (96.3%) con clínica típica de EM. De los pacientes que presentaron inicialmente síntomas atípicos, 12 eran mujeres (54.5%) y 10 hombres (45.5%). La edad promedio fue de 29 años (DE ± 11.7). El síntoma atípico más frecuente fue la parálisis facial periférica (PFP) (6/22), seguida de neuritis óptica indolora (NOI)

(4/22) y encefalopatía (4/22). Otras manifestaciones atípicas fueron: convulsiones, movimientos anormales, afasia, tinnitus y pérdida auditiva, psicosis, neuralgia del trigémino, neuritis óptica bilateral (NOB) y mioquímias. El tiempo promedio para el diagnóstico de EM en estos pacientes fue de 33 meses ($DE \pm 30.1$) y el tiempo promedio para la segunda recaída fue de 26 meses ($DE \pm 26.6$). La determinación de BOC en LCR se pudo realizar en 14/22 pacientes y fueron positivas en 7 de ellos. En 5/22 pacientes se identificaron lesiones pseudotumorales en la RMN de encéfalo como bandera roja radiológica.

Los datos clínicos y demográficos de estos pacientes se muestran en la Tabla 1.

Del total de 1017 consultas, 415 no tuvieron diagnóstico final de EM. De este grupo, 79 (19%) iniciaron su enfermedad con síntomas típicos de EM y 336 (81%) con presentación atípica (Tabla 2). El diagnóstico alternativo más frecuente fue la enfermedad vascular (42%) (Tabla 3).

El VPP para el inicio típico fue del 88%; $p < 0.001$ (X2). La sensibilidad y especificidad de estos síntomas para diagnóstico de EM fueron del 96.3% y 81%, respectivamente.

TABLA 1.— Datos clínicos y demográficos de los pacientes que presentaron inicio atípico de la esclerosis múltiple

Número de paciente y género	Edad al inicio de la EM	Síntoma al inicio de la EM	Tipo de EM	Presencia de banderas rojas radiológicas	BOC	Tiempo a la segunda recaída (meses)	Tiempo para el diagnóstico de EM (meses)
1-F	51	PFP	EMRR	No	N/D	12	12
2- M	17	PFP	EMRR	No	(-)	24	84
3-M	33	NOI	EMRR	No	(-)	No	7
4-F	32	Tinnitus + hipoacusia	EMRR	No	N/D	24	24
5-F	33	PFP	EMRR	No	(-)	9	0
6-M	36	NOI	EMRR	No	(+)	No	36
7-M	26	PFP	EMRR	No	N/D	5	0
8-F	30	Afasia + encefalopatía	EMRR	Si	(+)	12	12
9-M	23	Encefalopatía + NO	EMRR	Si	(-)	3	48
10-M	11	Encefalopatía + convulsiones	EMRR	Si	(+)	36	48
11-M	19	Psicosis	EMRR	No	(+)	2	2
12-F	25	NOI	EMRR	No	N/D	24	0
13-F	38	Convulsiones	EMRR	Si	(+)	No	36
14-F	12	Encefalopatía + diplopia	EMRR	Si	N/D	48	48
15-M	25	NOI	EMRR	No	N/D	96	108
16-M	25	PFP	EMRR	No	N/D	60	0
17-F	48	Neuralgia del trigémino	EMRR	No	(-)	No	14
18-F	34	Temblor rúbico	EMRR	No	N/D	No	0
19-M	52	NOB	EMRR	No	(-)	8	14
20-F	34	Mioquímias hemifaciales	EMRR	No	(+)	No	3
21-F	20	Hemicorea	EMRR	No	(+)	No	0
22-F	28	PFP	EMRR	No	(-)	No	0

F: femenino; M: masculino; NO: neuritis óptica; PFP: parálisis facial periférica; NOI: neuritis óptica indolora; NOB: neuritis óptica bilateral; EMRR: esclerosis múltiple remitente-recurrente; BOC: bandas oligoclonales; N/D: no disponible

TABLA 2.– Inicio clínico típico y atípico de la enfermedad en pacientes con y sin esclerosis múltiple

	EM+	EM-	
Síntomas típicos (+)	(a) 580	(b) 79	659 (a + b)
Síntomas atípicos (-)	(c) 22	(d) 336	358 (c + d)
Total	602 (a + c)	415 (b + d)	1017 (a+b+c+d)

EM: esclerosis múltiple

Sensibilidad de los síntomas típicos: $a / a+c = 580/602 = 96.3\%$

Especificidad de los síntomas típicos: $d / b + d = 336 / 415 = 81\%$

VPP síntomas típicos = $a / a + b = 88\%$

Sensibilidad de los síntomas atípicos: $c/a+c = 22/602 = 3.7\%$

Especificidad de los síntomas atípicos: $d / b + d = 336/415 = 81\%$

VPP síntomas atípicos $c / c+d = 22 / 358 = 6.1\%$

TABLA 3.– Diagnósticos alternativos en pacientes sin diagnóstico de esclerosis múltiple

Diagnóstico alternativo	Pacientes % (n = 336)
Vascular	42
Migraña	16
NMOSD	12.8
Psiquiátrico	12.4
ADEM	3.6
Neoplásico	3.2
Vasculitis	1.6
HIV	1.2
SAF	1.2
Artritis reumatoidea	0.8
Adrenoleucodistrofia	0.8
Síndrome de Susac	0.8
Déficit de vitamina B12	0.8
MELAS	0.4
CADASIL	0.4
Síndrome de Sjögren	0.4
Intoxicación por CO	0.4
Porfiria	0.4
Polineuropatía	0.4
Neurosífilis	0.4

NMOSD: *neuromyelitis optica spectrum disorders*; ADEM: *acute disseminated encephalomyelitis*; HIV: *virus de la inmunodeficiencia humana*; SAF: *síndrome antifosfolípido*; MELAS: *mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*; CADASIL: *cerebral autosomal dominant arteriopathy with sub-cortical infarcts and leukoencephalopathy*

El VPP para el inicio atípico de la EM fue de 6.1% y el VPN fue de 93.9%; $p < 0.001$ (X2). La sensibilidad y especificidad de estos síntomas para el diagnóstico de EM fueron del 3.7% y 19%, respectivamente.

Discusión

En nuestro trabajo, el diagnóstico alternativo más frecuente en aquellos que no tenían EM fue la enfermedad vascular. Solomon y col. (2016) comunicaron una serie de 110 pacientes que habían recibido un diagnóstico erróneo de EM⁸. La migraña, la fibromialgia, los síntomas neurológicos inespecíficos o no localizadores, el trastorno conversivo o psicogénico, y las Enfermedades del Espectro de la Neuromielitis Óptica fueron los diagnósticos alternativos más frecuentes. Los síntomas atípicos de la EM contribuyeron a un diagnóstico erróneo en casi dos tercios de los casos⁸.

Nuestro estudio mostró un inicio atípico de la EM en el 3.6% de los afectados de EM. Encontramos un VPN de los síntomas atípicos de 93.9%, con un VPP de 6.1%, para el diagnóstico de EM. La sensibilidad de estos síntomas para el diagnóstico de EM fue del 3.6% y la especificidad del 19%. En relación a los síntomas típicos, la sensibilidad fue de 96.3% y la especificidad de 81%. El VPP fue del 88%. Por lo tanto, el presente trabajo confirma así la elevada sensibilidad de la presencia de síntomas típicos para el diagnóstico de la EM y la muy baja sensibilidad ante la presencia de síntomas atípicos.

Evlice y col. (2016) identificaron un inicio atípico en 19 (2.8%, n total = 680) siendo las manifestaciones más frecuentes síndromes dolorosos (dolor radicular, cefalea y signos piramidales) y afección de nervios craneales (PFP, paresia del nervio hipogloso, ptosis y oftalmoplejía internuclear)¹². En otro estudio, Yetimalar y col. (2008) informaron un inicio clínico atípico en el 14.9% (n total = 141) siendo la cefalea y el dolor radicular los síndromes dolorosos más frecuentes¹³.

En nuestro trabajo, el síntoma atípico más frecuente fue la PFP. La PFP aislada es poco frecuente en la EM, y existen algunas comunicaciones de casos en la literatura¹⁴⁻¹⁶. Esta afección puede deberse a una lesión

central en el núcleo facial ipsilateral o del nervio facial en la protuberancia, imitando una lesión periférica del nervio. En todos nuestros casos se observaron lesiones centrales evidenciables en la RMN de encéfalo.

Por otra parte, la encefalopatía es una característica clínica frecuente del ADEM en niños^{17,18}. El Panel Internacional para el Diagnóstico de la Esclerosis Múltiple acordó que los criterios de McDonald 2017 no deben aplicarse a los niños en el momento de la presentación del ADEM, y que un evento desmielinizante posterior es necesario para poder diagnosticar EM en estos casos⁴. La disfunción cognitiva, incluida la encefalopatía y la afasia, es más frecuente en la variante de EM pseudotumoral¹⁹. En nuestro trabajo, todos los pacientes con estas manifestaciones clínicas tenían lesiones pseudotumorales en su RMN de encéfalo. En estos casos, para llegar a un diagnóstico de EM, aguardamos la evidencia de la diseminación en tiempo, ya sea en RMN con nuevas lesiones y/o lesiones captantes y/o un nuevo evento desmielinizante, al menos 3 meses después.

Respecto a la neuralgia del trigémino en la EM, en la bibliografía se comunica una frecuencia de 2 a 5%, en ocasiones de afección bilateral. Rara vez es una característica de presentación de la EM²⁰. Su manifestación se debe a la presencia de una placa desmielinizante en la zona de entrada de la raíz del trigémino o en la protuberancia, afectando las vías aferentes primarias intrapontinas, como se ha demostrado por RMN. En algunos casos se ha descrito una compresión neurovascular de la raíz del trigémino. Sugiriendo que la EM aumenta la susceptibilidad de la raíz nerviosa a los efectos de la compresión, lo que lleva más fácilmente a los paroxismos dolorosos²⁰⁻²⁴. Por otra parte, un estudio reciente propuso una asociación entre neuralgia del trigémino con la presencia de lesiones desmielinizantes en la región insular, una región involucrada en el procesamiento del dolor y la modulación del dolor endógeno²⁴.

Los movimientos anormales también se han observado como síntomas atípicos de aparición de la EM. Se han descrito la presencia de temblor rúbico, la combinación de temblor en reposo, postural y temblor cinético de las extremidades, a menudo no tan rítmico como otros temblores y con una frecuencia de <4.5 Hz²⁵. En nuestro trabajo, el paciente 18 mostró un temblor rúbico en asociación con lesiones desmielinizantes en el mesencéfalo y recibió tratamiento sintomático con clonazepam con respuesta regular. Por otra parte, existen pocos casos de hemicorea en la literatura²⁵ con placas desmielinizantes en los ganglios basales (principalmente en el cuerpo estriado) en la RMN²⁵⁻²⁷. De nuestra serie de casos, el paciente 21 presentó una hemicorea en asociación con una placa en los ganglios basales contralaterales. Recibió clonazepam como tratamiento sintomático sin respuesta y luego risperidona con respuesta parcial. Otro paciente de nuestra cohorte inició su EM con mioquimias hemifaciales las cuales se relacionan

con lesiones pontinas²⁸⁻³⁰. Por lo general, suelen aparecer de forma transitoria durante unas pocas semanas, pero en ocasiones puede persistir durante largos períodos de tiempo. El paciente 20 tenía lesiones desmielinizantes a nivel de la protuberancia. Presentó mioquimias hemifaciales transitorias durante 4 semanas.

La prevalencia de convulsiones es del 3% en estudios poblacionales, una cifra mayor que la de la población general. Varios estudios informaron convulsiones al inicio de la EM con aparición de convulsiones parciales y generalizadas. La ubicación de las lesiones es un factor importante^{31,32}. En nuestro trabajo, los pacientes 10 y 13 mostraron lesiones pseudotumorales asociadas. Al respecto, Luchinetti y col. observaron presentaciones clínicas menos comunes en pacientes con EM tumefactiva y una mayor prevalencia (6%) de convulsiones en este grupo¹⁹. En nuestra serie de casos, ambos pacientes persisten aún con convulsiones y requieren tratamiento con dos fármacos antiépilépticos con buena respuesta.

La neuritis óptica típica (NOT) se caracteriza por la presencia de pérdida visual monocular subaguda, visión alterada del color y dolor periocular exacerbado por el movimiento³³. Se cree que la causa del dolor en la neuritis óptica es la inflamación contigua de las meninges que contiene fibras dolorosas de origen trigeminal y tracción de la vaina del nervio óptico inflamado en el ápice orbital³⁴. No todas las NOT retrobulbares son dolorosas, ya que no todas las lesiones retrobulbares comprometerán de manera estratégica el sitio de adherencia muscular extraocular a la vaina del nervio óptico. En el ensayo clínico ONTT (*Optic Neuritis Treatment Trial*), el 92% de los pacientes con neuritis óptica tenía dolor ocular y el 8% no lo presentaba³⁴. En nuestro trabajo, los pacientes 3, 6, 12 y 15 presentaron como aspecto atípico, la ausencia de dolor asociado. Otras etiologías como la isquémica, la tóxica y la nutricional fueron descartadas. La neuritis óptica bilateral (NOB) se asocia típicamente con Enfermedades del Espectro de la Neuromielitis Óptica y constituye una manifestación clínica muy poco frecuente en la EM. En un estudio en el cual se analizan casos de neuritis óptica bilateral en la EM, solo 2 pacientes de 472 presentaron NOB (0.42% de la población)³⁵. Respecto al paciente 19, el estudio para detectar anticuerpos AQP4 IgG fue negativo.

En conclusión, no conocemos otros estudios de Latinoamérica que aborden la problemática del debut atípico de la EM en términos estadísticos, más allá de la descripción de los casos en particular. Es escasa la literatura mundial existente al respecto. Teniendo en cuenta la baja sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de este tipo de presentación para el desarrollo de EM, es mandatorio en estos casos excluir otras enfermedades, considerando que el diagnóstico erróneo de EM es perjudicial para los pacientes y además su tratamiento requiere medicación de alto costo, con las consecuencias económicas y sociales que eso conlleva.

El diagnóstico erróneo de la EM sigue siendo un problema frecuente. La falta de vigilancia de las “banderas rojas” es probablemente un factor contribuyente importante. Es necesario formular estrategias dirigidas a la prevención del error diagnóstico.

Como limitaciones de este estudio podemos mencionar las características retrospectivas del mismo, la falta de normatización del diagnóstico debido a los cambios en los criterios diagnósticos de EM a lo largo del tiempo y la no realización de la misma batería de estudios en todos los pacientes evaluados (fundamentalmente determinación de BOC).

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Lassmann H. The changing concepts in the neuropathology of acquired demyelinating central nervous system disorders. *Curr Opin Neurol* 2019; 32: 313-9
- Silva BA, Ferrari CC. Cortical and meningeal pathology in progressive multiple sclerosis: a new therapeutic target? *Rev Neurosc* 2018; 30: 221-32.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278-86.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162-73.
- Brownlee WJ. Misdiagnosis of multiple sclerosis: If you have a hammer, everything looks like a nail? *Neurology* 2019; 92: 15-6.
- Siva A. Common Clinical and Imaging Conditions Misdiagnosed as Multiple Sclerosis: A Current Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Neurol clinics* 2018; 36: 69-117.
- Solomon AJ, Klein EP, Bourdette D. “Undiagnosing” multiple sclerosis: the challenge of misdiagnosis in MS. *Neurology* 2012; 78: 1986-91.
- Solomon AJ, Bourdette DN, Cross AH, et al. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis: A multicenter study. *Neurology* 2016; 87: 1393-9.
- Rudick RA, Miller AE. Multiple sclerosis or multiple possibilities: the continuing problem of misdiagnosis. *Neurology* 2012; 78: 1904-6.
- Miller DH, Weinschenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008; 14: 1157-74.
- Trevethan R. Sensitivity, specificity, and predictive values: foundations, pliability, and pitfalls in research and practice. *Front Public Health* 2017; 5: 307.
- Evlice A, Demir T, Kaleagasi C, Ozcan F, Demirkiran M. Rare onset symptoms in multiple sclerosis. *Acta Clin Belg* 2016; 71: 154-7.
- Yetimalar Y, Secil Y, Inceoglu AK, Eren S, Basoglu M. Unusual primary manifestations of multiple sclerosis. *N Z Med J* 2008; 121: 47-59.
- Critchley EP. Multiple sclerosis initially presenting as facial palsy. *Aviat Space Environ Med* 2004; 75: 1001-4.
- Saleh C, Patsi O, Mataigne F, Beyenburg S. Peripheral (seventh) nerve palsy and multiple sclerosis: a diagnostic dilemma - a case report. *Case reports neurol* 2016; 8: 27-33.
- Fukazawa T, Moriwaka F, Hamada K, Hamada T and Tashiro K. Facial palsy in multiple sclerosis. *J Neurol* 1997; 244: 631-3.
- Pohl D, Alper G, Van Haren K, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology* 2016; 87: S38-45.
- Gray MP, Gorelick MH. Acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatr Emerg Care* 2016; 32: 395-400.
- Lucchinetti CF, Gavrilova RH, Metz I, et al. Clinical and radiographic spectrum of pathologically confirmed tumefactive multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131: 1759-75.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1-211.
- Burkholder DB, Koehler PJ, Boes CJ. Trigeminal neuralgia and multiple sclerosis: a historical perspective. *Can J Neurol Sci* 2017; 44: 589-93.
- Conti A, Pontoriero A, Iati G, et al. Frameless stereotactic radiosurgery for treatment of multiple sclerosis-related trigeminal neuralgia. *World Neurosurg* 2017; 103: 702-12.
- Nurmikko TJ. Pathophysiology of MS-related trigeminal neuralgia. *Pain* 2009; 143: 165-6.
- Frohlich K, Winder K, Linker RA, et al. Supratentorial lesions contribute to trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Cephalalgia* 2018; 38: 1326-34.
- Mehanna R and Jankovic J. Movement disorders in multiple sclerosis and other demyelinating diseases. *J Neurol Sci* 2013; 328: 1-8.
- Giovannini G, Cavallieri F, Meletti S, et al. Acute hemichorea as unusual first multiple sclerosis presentation. *Neurol Clin Pract* 2017; 7: e9-e11.
- Minagar A, Sheremata WA, Weiner WJ. Transient movement disorders and multiple sclerosis. *Parkinsonism Relat Disord* 2002; 9: 111-3.
- De Silva KL, Pearce J. Facial myokymia: a clue to the diagnosis of multiple sclerosis. *Postgrad Med J* 1972; 48: 657-62.
- Dupeyron A, Chaury F, Guiraud-Chaumeil C and Tranchant C. [Hemicontracture and facial myokymia as the first manifestation of multiple sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)* 2001; 157: 315-7.
- Sedano MJ, Trejo JM, Macarron JL, Polo JM, Berciano J and Calleja J. Continuous facial myokymia in multiple sclerosis: treatment with botulinum toxin. *Europ Neurol* 2000; 43: 137-40.
- Marrie RA, Reider N, Cohen J, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of sleep disorders and seizure disorders in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015; 21: 342-9.
- Gambardella A, Valentino P, Labate A, et al. Temporal lobe epilepsy as a unique manifestation of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 2003; 30: 228-32.
- Toosy AT, Mason DF and Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol* 2014; 13: 83-99.
- Beck RW, Cleary PA, Anderson MM, Jr., et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326: 581-8.
- Burman J, Raininko R, Fagius J. Bilateral and recurrent optic neuritis in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2011; 123: 207-10.