



REVISIÓN

Síndrome clínico aislado: diagnóstico y riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida



J. López-Gómez^{a,*}, B. Sacristán-Enciso^b, M.A. Caro-Miró^c y M.R. Querol Pascual^d

^a Unidad de Proteínas, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario de Badajoz, Badajoz, España

^b Sección de Proteínas y Autoinmunidad, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital de Mérida, Badajoz, España

^c Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario de Badajoz, Badajoz, España

^d Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Badajoz, Badajoz, España

Recibido el 8 de noviembre de 2020; aceptado el 1 de enero de 2021

Accesible en línea el 21 de marzo de 2021

PALABRAS CLAVE

Esclerosis múltiple;
Síndrome clínico
aislado;
Resonancia
magnética;
Bandas oligoclonales;
Cadenas ligeras libres
Kappa;
Neurofilamentos de
cadenas ligeras;
Chitinasa 3-like 1

Resumen

Introducción: La mayoría de los pacientes con esclerosis múltiple (EM) debutan con un síndrome clínico aislado (SCA). Es importante diferenciar este SCA de otras patologías neurológicas agudas o subagudas y estimar el riesgo de desarrollar una esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD), pues un segundo ataque clínico en un corto período de tiempo se asocia con peor pronóstico a largo plazo.

Desarrollo: Se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de contrastar diferentes variables, tales como la resonancia magnética (RM) y distintos marcadores biofluidicos como las bandas oligoclonales IgG (BOC), bandas oligoclonales IgM (BOCM), bandas oligoclonales IgM lípido específicas (BOCM-LE), índice de cadenas ligeras libres Kappa (κ index) mediante la determinación de las cadenas ligeras libres kappa en líquido cefalorraquídeo (LCR), neurofilamentos de cadenas ligeras en LCR (NfL_L) y suero (NfL_S) y la proteína chitinasa 3-like 1 (CHI3L1) en LCR (CHI3L1_L) y suero (CHI3L1_S), con el objetivo de mejorar la precisión diagnóstica y predecir los riesgos de un segundo ataque clínico tras un SCA.

Conclusión: Unas BOC positivas junto con la identificación de lesiones por RM, reducirán el tiempo de diagnóstico y nos indicarán que la mayoría de los pacientes con SCA evolucionarán a EM. Un κ index > 10,6 y una concentración de NfL_L > 1.150 ng/L, nos muestran que los SCA tienen más probabilidades de convertirse en EM durante el primer año (40/50%). El 90% de los pacientes con SCA y niveles de CHI3L1_S > 33 ng/mL, y el 100% con presencia BOCM-LE se transforman en EM durante el primer año.

© 2021 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lopezhospi@gmail.com (J. López-Gómez).

KEYWORDS

Multiple sclerosis;
Clinically isolated
syndrome;
Magnetic resonance;
Oligoclonal bands;
Kappa free
light-chains;
Neurofilament light
chain;
Chitinase 3-like
protein 1

Clinically isolated syndrome: diagnosis and risk of developing clinically definite multiple sclerosis**Abstract**

Introduction: In most cases, multiple sclerosis (MS) initially presents as clinically isolated syndrome (CIS). Differentiating CIS from other acute or subacute neurological diseases and estimating the risk of progression to clinically definite MS is essential since presenting a second episode in a short time is associated with poorer long-term prognosis.

Development: We conducted a literature review to evaluate the usefulness of different variables in improving diagnostic accuracy and predicting progression from CIS to MS, including magnetic resonance imaging (MRI) and such biofluid markers as oligoclonal IgG and IgM bands, lipid-specific oligoclonal IgM bands in the CSF, CSF kappa free light-chain (KFLC) index, neurofilament light chain (NfL) in the CSF and serum, and chitinase 3-like protein 1 (CHI3L1) in the CSF and serum.

Conclusions: Codetection of oligoclonal IgG bands and MRI lesions reduces diagnostic delays and suggests a high risk of CIS progression to MS. A KFLC index > 10.6 and CSF NfL concentrations > 1150 ng/L indicate that CIS is more likely to progress to MS within one year (40-50%); 90% of patients with CIS and serum CHI3L1 levels > 33 ng/mL and 100% of those with lipid-specific oligoclonal IgM bands present MS within one year of CIS onset.

© 2021 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El síndrome clínico aislado (SCA) es el estado clínico que procede con inflamación y desmielinización en el sistema nervioso central (SNC), sugerente de esclerosis múltiple (EM) en ausencia de otros diagnósticos alternativos^{1,2}. La EM comienza como un SCA en aproximadamente el 85% de los pacientes, y se convierte en esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD) cuando estos desarrollan un segundo ataque. Los estudios prospectivos demuestran que entre el 60 y el 70% de los pacientes con SCA desarrollan EMCD en 20 años³. Actualmente, no existe una prueba patognomónica o característica clínica capaz de diagnosticar la EM por sí sola. El diagnóstico se basa en la integración de la historia, el examen físico, resonancia magnética (RM) y los hallazgos de laboratorio (marcadores biofluidicos), junto con el juicio clínico para excluir diagnósticos alternativos⁴.

La identificación de los riesgos de conversión de SCA a EMCD, son de gran importancia, ya que la conversión en un corto período de tiempo se asocia con un peor pronóstico y un alto grado de discapacidad. De esta forma, los pacientes con mayor riesgo podrían beneficiarse de tratamientos altamente eficaces (pero con riesgo más elevado), y a aquellos con bajo riesgo les serían prescritos otros más seguros, pero de menor eficacia⁵⁻⁷. Por tanto, es importante identificar biomarcadores tanto en líquido cefalorraquídeo (LCR) como en sangre, que puedan ayudarnos a predecir esta conversión.

En este artículo de revisión, hemos analizado junto con la RM, los biomarcadores fluidicos que puedan cumplir este objetivo (bandas oligoclonales IgG [BOC], bandas oligoclonales IgM [BOCM], bandas oligoclonales IgM lipido específicas [BOCM-LE], índice de cadenas ligeras libres Kappa [κ index], neurofilamentos de cadenas ligeras en LCR [NfL_L] y suero [NfL_S] y la proteína chitinasa 3-like 1 [CHI3L1] en LCR [CHI3L1_L] y suero [CHI3L1_S]), con el objetivo de intentar evaluar su precisión diagnóstica e identificar cuál de ellos

puede predecir con más eficiencia los riesgos de un segundo ataque clínico tras un SCA.

Diagnóstico de SCA

Según las especificaciones de McDonald, el diagnóstico de EM se puede realizar en un paciente con SCA si la primera RM cumple con los criterios de diseminación en el espacio (DIS) y diseminación en el tiempo (DIT), o con BOC presentes, que pueden sustituir a un evento clínico o DIT en la RM⁸.

La RM se usa ampliamente para respaldar este diagnóstico clínico⁹, al igual que la síntesis intratecal de IgG (SITG) en los pacientes que presentan un SCA sugestivo de EM. La RM es la herramienta más utilizada para evaluar a estos sujetos^{10,11}. Es útil para investigar DIS y DIT, contribuyendo así a un diagnóstico precoz de EM¹². Según diferentes estudios, entre un 50 a 80% de los pacientes con un SCA presentan lesiones de aspecto desmielinizante en la RM craneal inicial¹³⁻¹⁵, no obstante, se puede encontrar hasta en el 91% al menos una lesión de sustancia blanca en imágenes potenciadas en T2¹⁶.

Cuando la RM se valora basándose en tres de los cuatro criterios de Barkhof modificados por Tintoré (RM-BT), tiene una alta especificidad (70 a 88%) y moderada sensibilidad (49 a 82%)¹⁷⁻²⁰, pero cuando se evalúa con base en los criterios de McDonald, para la demostración de DIS⁹, fundamentados en Swanton et al., mejora la sensibilidad (72%) sin perder especificidad²¹⁻²³.

La SITG determinada por la detección de BOC constituye una herramienta importante para el diagnóstico de EM²⁴. En un SCA, las BOC están presentes entre 61,02 a 70%, y la RM, cuando se valora según los criterios de RM-BT entre 53,5 a 64%^{25,26}. Las BOC, tienen más precisión general que la RM-BT (sensibilidad 78 vs. 70%, especificidad 65 vs. 48%, valor predictivo positivo (VPP) 62 vs. 50%, valor predictivo negativo (VPN) 80 vs. 68%, y precisión 70 vs. 58%)²⁶. Sin embargo,

cuando se consideró la RM basándose en los criterios de McDonald 2010²⁷, en un estudio realizado por Teixeira et al. sobre 82 pacientes con un cuadro de SCA, la RM fue positiva en 63 (76%) y BOC estuvieron presentes en 48 (58%) (es importante destacar que estas no se realizaron al total de los sujetos, solo a 69), además confirmó el diagnóstico de SCA a 10 personas con BOC presentes y RM sin lesiones desmielinizantes, y a otros 16 con BOC negativas y RM con lesiones desmielinizantes²⁸.

Cuando los pacientes son diagnosticados con base en anomalías en la RM, en lugar de sospecha clínica de EM, la tasa de no confirmación es mucho mayor (89 vs. 54%)²⁹. En general, la RM no es concluyente, especialmente en las primeras etapas de la enfermedad³⁰, sobre todo en personas con sospecha de EM con factores de riesgo vascular, migraña o que presentan síntomas atípicos, en estos casos, las BOC suelen ser negativas, sin embargo, unas BOC presentes pueden tener un papel importante en la exclusión de otras causas de lesiones de RM³¹.

También, hay que tener en cuenta que las BOC no son exclusivas de la EM, ya que pueden encontrarse en otras enfermedades inflamatorias e infecciosas que afectan al SNC³², tales como patologías vasculares, metabólicas o degenerativas^{33,34}. Además, los métodos utilizados para la detección de BOC, requieren de laboratorios expertos para su correcta interpretación, lo que puede provocar variabilidad de resultados entre estos. No obstante, los criterios de McDonald han elevado el papel de las BOC en LCR y han mejorado el valor de los hallazgos de la RM al incluir lesiones corticales y sintomáticas. Ambos tienen el potencial de reducir el tiempo de diagnóstico⁸. De esta forma, la presencia de BOC, junto con lesiones en la RM, pueden mejorar la precisión diagnóstica general al aumentar la especificidad y el valor predictivo negativo de los resultados de la RM^{12,35}.

Las BOCM no son un buen parámetro para el diagnóstico de SCA, ya que solo están presentes entre en el 28 al 55% de los pacientes con EMCD^{36,37}, tasa muy inferior a las BOC y RM^{25,26,28}.

Un κ index > 10,62, es un buen parámetro para confirmar un SCA. En el estudio realizado por Menéndez et al.³⁸, κ index no presentó diferencias estadísticamente significativas entre pacientes de los tres grupos controles: sujetos con hidrocefalia de presión normal, personas con otras enfermedades neurológicas no inflamatorias y con enfermedades inflamatorias neurológicas, el valor presentado por los pacientes de estos tres grupos fue de 1,96 (1,13 a 3,56). Pero sí hubo diferencias estadísticamente significativas entre los valores de los individuos de los grupos controles y aquellos con SCA. El valor del κ index, fue de 35,61 (4,48 a 132,73) en SCA. Aunque un κ index > 10,62, tiene una ligera menor sensibilidad y especificidad que las BOC (93,1 vs. 96,5% y 95,7 vs. 98,6%), un κ index es la alternativa más interesante al análisis BOC en la detección de EM³⁸. Un índice de kappa libre $\geq 5,9$, es útil como un marcador más sensible de SITG, pero algo menos específico (sensibilidad 96%; especificidad 86%) que la detección de BOC. Su determinación podría proporcionar información valiosa de diagnóstico y pronóstico, especialmente en pacientes con SCA o posible sospecha de EM que son BOC negativos^{39,40}, y reforzar el valor diagnóstico de unas BOC negativas con RM positiva o viceversa.

Los NFL_L y CHI3L1 no son específicos de EM. Tanto la determinación de NFL_L o NFL_S identifica lesión axonal, que

es una consecuencia de muchas enfermedades neurológicas, tales como lesiones de la sustancia blanca y otras formas de daño en las regiones subcorticales del cerebro^{41–43}, patología vascular (enfermedad de vasos pequeños)^{44,45}, demencia frontotemporal⁴⁶, EM⁴⁷, hidrocefalia idiopática de presión normal⁴⁸, esclerosis lateral amiotrófica⁴⁹ y diversas infecciones del SNC^{50,51}, por lo que deben usarse principalmente como marcador de lesión axonal y no como diagnóstico marcador para cualquier enfermedad neurológica específica⁵². La proteína CHI3L1 tampoco es específica de EM, suele aumentar en trastornos en los que existe la posibilidad de inflamación activa como la neuromielitis óptica, infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), accidente cerebrovascular y enfermedad de Alzheimer. En suero, puede estar aumentada debido a una multitud de enfermedades inflamatorias, especialmente en aquellas que cursan con inflamación crónica^{53–56}.

Predicción de la conversión de SCA a EMCD

En diversos estudios hospitalarios, tanto retrospectivos como prospectivos, la tasa de conversión de un SCA a EMCD, osciló entre el 16% en el primer año y el 60% después de dos años de seguimiento^{57–61}. Diferentes variables han demostrado ser útiles para predecir esta conversión, aunque la RM es el marcador pronóstico más fiable, unas BOC presentes y otros marcadores como NFL y CHI3L1 determinados tanto en LCR como en suero pueden tener un papel importante^{33,62}. La imagen por RM es la herramienta más utilizada para evaluar a los pacientes que presentan una clínica de SCA sugestiva de EM, y es ampliamente aceptado su uso para predecir la conversión a EMCD⁶³. Con los resultados de RM sobre 1.047 SCA, basados en varios estudios, Kuhle et al. establecieron una gradación del riesgo de conversión a EMCD⁶⁴ (tabla 1), teniendo en cuenta los criterios de McDonald (RM) para la demostración de DIS⁶⁵.

Unas BOC presentes identifican a pacientes con SCA y alto riesgo de conversión a EMCD^{25,32}. En los diferentes estudios, se observa cómo a mayor tiempo de seguimiento, el porcentaje de conversión de pacientes con BOC es mayor (tabla 2).

Unas BOC presentes duplican el riesgo de conversión a EM con respecto a aquellos pacientes que son BOC negativos⁶⁶, con un *hazard ratio* (HR) de 2,49⁶⁴.

La presencia y el número de lesiones por RM en el SNC y unas BOC presentes en LCR de los pacientes con SCA se han asociado de forma independiente con un mayor riesgo de conversión a EM^{33,62,63,67}. Los SCA que presentan BOC y una RM con más de dos lesiones T2 tienen 21,69 veces más probabilidad de convertirse en EMCD⁶⁸.

Cuando se analizan en conjunto ambas exploraciones, mejoran sustancialmente los resultados (tabla 3).

De esta forma, unas BOC presentes y las lesiones en la RM predicen que la gran mayoría de pacientes con SCA evolucionarán a EMCD. No obstante, estos parámetros no han demostrado ser tan útiles en pronosticar la evolución en etapas muy tempranas de la enfermedad^{16,69}. Aunque los sujetos con más riesgo, aquellos que presentan BOC y una RM con más de nueve lesiones en T2, tienen más probabilidades de evolucionar antes (tabla 4).

Tabla 1 Riesgo de conversión de SCA a EMCD dependiendo del número de lesiones T2 en la RM

RM Número de lesiones T2	Convertidores (623)				No convertidores (424) RM Número de lesiones T2%
	Riesgo conversión a 2 años %	Riesgo conversión a 5 años %	HR 0/1 lesiones T2	HR 2-9 lesiones T2	
> 9	51,7	82,5	3,26	1,43	31,1
2-9	39,9	74,5	2,28		44,6
0-1	14,6	54,7			24,3

SCA: síndrome clínico aislado; EMCD: esclerosis múltiple clínicamente definida; HR: hazard ratio/índice de riesgo; RM: resonancia magnética.

Fuente: Kuhle et al.⁶⁴

Tabla 2 Porcentajes de conversión a EMCD sobre el porcentaje de BOC presentes y BOC negativas

Estudio	N.º total SCA	Tiempo de seguimiento (meses)	BOC presentes %/ conversión a EMCD %*	BOC negativas % / conversión a EMCD %*
Lee et al. ⁹⁵ , 1991.	18	25,2	49,4/42	51,6/18
Paolino et al. ⁵⁹ , 1996.	44	26	59,1/92,3	41,9/33
Tintoré et al. ¹⁹ , 2001.	112	31	62,5/30	37,5/15
J Kuhle et al. ⁶⁴ , 2015.	1047	51,7	74,3/67,4	25,7/36,4
L. M. Villar et al. ²⁵ , 2007	66	72	62,1/97,5	37,8/16
Masjuan et al. ⁶² , 2006.	52	72	63,4/96,9	36,6/15,7

BOC: bandas oligoclonales IgG; EMCD: esclerosis múltiple clínicamente definida; SCA: síndrome clínico aislado.

* Porcentajes de conversión a EMCD sobre el porcentaje de BOC presentes y BOC negativas

Tabla 3 Comparación de lesiones en la RM según los criterios de BT, McDonald 2010 y BOC presentes en la conversión de CIA a EMCD

Prueba	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %
BOC presentes (Masjuan et al. ⁶³)	90,9	95,45	97,56	84
RM-BT (Masjuan et al. ⁶³)	75	90,9	94,28	64,51
RM-BT + BOC presentes (Masjuan et al. ⁶³)	95,45	90,9	95,45	90,9
BOC presentes y RM con ≥ 2 T2 (Finisku et al. ³)	94,29	95,65	97,06	91,67

BOC: bandas oligoclonales IgG; SCA: síndrome clínico aislado; EMCD: esclerosis múltiple clínicamente definida; RM: resonancia magnética; RM-BT: criterios de Barkhof modificados por Tintoré; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Tabla 4 Riesgo de conversión de SCA a EMCD considerando BOC presentes y número de lesiones T2 (RM)

Prueba	% conversión 2 años	% conversión 5 años
BOCGp + RM 0-1 T2	19,2	69,9
BOCGp + RM 2-9 T2	43,9	77
BOCGp + RM >9 T2	57	86

BOC: bandas oligoclonales IgG; BOCGp: bandas oligoclonales IgG positivas; EMCD: esclerosis múltiple clínicamente definida; RM: resonancia magnética; SCA: síndrome clínico aislado.

Fuente: Kuhle et al.⁶⁴

Las BOCM están presentes entre en el 28 al 55% de los pacientes con EMCD (36,37). En un estudio de Ferraro et al.¹⁶, de 55 individuos con SCA que evolucionan a EMCD, 40 presentaban BOCM. El tiempo medio para una recaída fue de 35 meses para los sujetos con BOCM negativas. Para las

personas con BOCM presentes, el tiempo medio fue de 20 meses, y baja a 12 meses si el SCA comienza antes de los 30 años. Estos resultados son similares a los encontrados por Villar et al.⁶⁹ y Boscá et al.⁶⁶. El riesgo de recaída se incrementó con la presencia de BOCM restringidas a LCR, ya que 17 de estos pacientes (43%) desarrollaron EMCD durante el primer año de seguimiento (tabla 5)¹⁶.

Cuando estas BOCM están dirigidas contra los lípidos de la mielina (BOCM-LE) muestran una mayor progresión de la discapacidad⁶⁹⁻⁷⁶. Todos los pacientes con BOCM-LE (68% de BOCM) sufrieron una segunda recaída a los 11 meses después del inicio de la enfermedad. La presencia de BOCM resultó en un mayor riesgo de sufrir una segunda recaída (HR: 3,54; intervalo de confianza: 1,65 a 7,55), sin embargo, el riesgo fue considerablemente mayor en pacientes con BOCM-LE (HR: 11,41)⁷⁷.

Las cadenas ligeras libres elevadas en LCR también predicen la conversión de SCA a EMCD⁷⁸⁻⁸¹, además, estudios previos correlacionan los niveles de cadenas ligeras libres

Tabla 5 Conversión de SCA a EMCD dependiendo del número de lesiones T2 (RM), BOC presentes y BOCM. De 205 SCA, 150 evolucionan a EMCD (55, 36% en un año)

PRUEBA	SCA con prueba positiva	Evolución EMCD 1 año *
RM 0 T2	19	4 (22%)
RM 1-2 T2	29	11 (38%)
RM >2 T2	157	40 (26%)
BOC presentes	175	46 (27%)
BOCM	40	17 (43%)

BOC: bandas oligoclonales IgG; BOCM: bandas oligoclonales IgM; EMCD: esclerosis múltiple clínicamente definida; RM: resonancia magnética; SCA: síndrome clínico aislado.

Fuente: Diana Ferraro et al.¹⁶

* Porcentaje sobre los SCA con la prueba positiva

Kappa en LCR con la carga de lesión de la RM y la progresión a EM en pacientes con neuritis óptica aislada⁸¹. Los sujetos con SCA, con un κ index >10,62, presentan un riesgo de conversión a EM 7,34 veces mayor. Este índice también se correlacionó con BOC presentes y los criterios de lesión en la RM. Con un κ index > 10,62, se transforma el 71,4% de los SCA (35/49), con un tiempo medio de conversión de 19 meses. El primer año, se convierten aproximadamente el 40%. De los 28 pacientes con un SCA y κ index < 10,62, el 89,3% de estos permanecían como SCA³⁸.

Los NfL_L se correlacionan bien con las lesiones de RM^{82–88}. Con un *cut-off* > 500 ng/L, la gran mayoría se convierten en un período entre cuatro y seis años⁸². No obstante, los NfL_L son un factor de riesgo débil para predecir la conversión a EM y el valor de estos debe considerarse en contexto de BOC presentes y los hallazgos radiológicos en la RM (número de lesiones T2)^{84,89,90}. Sin embargo, unos niveles elevados de NfL_L (> 1.208 ng/L) indican un mayor riesgo de evolución a EM, y se han asociado con un elevado número de lesiones T2 al inicio y al primer año de seguimiento⁸⁴. Håkansson et al.⁸², observaron que con un valor > 1.348 ng/L, se convierten en dos años siete (78%) de nueve SCA y con valores inferiores se transforman uno de 10. Lo mismo sucede en el estudio realizado por Mañé et al., sobre 109 pacientes con SCA, en 53 se encuentran valores superiores a 1.150 ng/L. De estos 53, el 50% se transforman al año (a los cuatro años el 90%). Valores inferiores nos dan una tasa de conversión al año del 18% (70% en cuatro años)⁹¹. En el suero de 222 pacientes con SCA, Dalla et al.⁹² observaron que 78 de estos tenían niveles altos de NfL_S mayores de 40,4 pg/mL (>75 percentil). Estos valores altos se correlacionan con la presencia en la RM basal de una carga alta de imágenes en T2 y lesiones que se realzan con gadolinio, además tenían un alto riesgo de desarrollar EMCD en dos años⁹². Al contrario, Disanto et al., 2015⁸³, al comparar los niveles de NfL_S de pacientes con SCA que se convertían rápidamente a EMCD (79 a 139 días) con no convertidores (seguimiento entre 5,3 a 7,9 años), los niveles de NfL_S no se asociaron con una conversión más rápida a EMCD. La diferencia en los niveles séricos de NfL_S entre convertidores rápidos y no convertidores no fue estadísticamente significativa⁸⁴.

Las concentraciones de CHI3L1_L fueron significativamente más altas en pacientes con SCA que se convertían a EMCD con respecto a los no convertidores^{54,91,93,94}. Sin

embargo, el papel de esta proteína como biomarcador asociado a la conversión a EM, es probablemente modesto, en cambio su función como biomarcador pronóstico es particularmente relevante como predictor para el desarrollo de discapacidad. No obstante, altos niveles de CHI3L1_S (>33 ng/mL) se convierten más rápidamente a EMCD, con una probabilidad de no transformarse de un 10% a los 10 meses de seguimiento⁹⁴.

Discusión

Actualmente, no existe una prueba que por sí sola nos confirme un primer ataque clínico de EM. La RM se usa ampliamente para respaldar este diagnóstico clínico⁹. Cuando la RM se valora basándose en los criterios de McDonald para la demostración de DIS⁹⁵, tiene una buena sensibilidad (72%)²¹ y especificidad (70 a 88%)²³, sin embargo, a veces no es concluyente³⁰. Por otro lado, unas BOC presentes tienen mayor sensibilidad (78%) pero menor especificidad (65%)²⁶. Ahora bien, la realización conjunta de RM y BOC, en el diagnóstico del SCA, mejoran la precisión diagnóstica general de ambas pruebas por separado, aumentando la especificidad y el valor predictivo negativo^{12,35}. Un κ index >10,62, no se da en otras enfermedades neurológicas tanto inflamatorias como no inflamatorias⁷⁹ y nos podría ayudar a confirmar un diagnóstico clínico en casos con bandas oligoclonales IgG (BOC) negativas^{38–40} o cuando la RM no es concluyente.

La EM comienza como un SCA en aproximadamente el 85% de los pacientes^{96,97}, y entre el 60 y el 70% de estos desarrollan CDMS en un plazo de 20 años³. Predecir la conversión a EM en etapas tempranas de un SCA es de gran importancia, ya que suele comportarse con más agresividad y se les podría prescribir tratamientos eficaces para que no aumentara su discapacidad. Tanto la RM como las BOC son débiles predictores de conversión de SCA a EMCD a corto plazo^{70,79}. Aunque sucede lo mismo con κ index y la concentración de NfL_L, los pacientes con un valor mayor de 10,62³⁸ en el caso del κ index y de NfL_L > 1.150 ng/L⁹² tienen un riesgo mayor de conversión, 40 y 50%, respectivamente. En un estudio publicado por Hinsinger et al., los niveles de CHI3L1_S >33 ng/mL en suero se convierten más rápidamente a EMCD (90% en menos de un año). La probabilidad de permanecer libre de un segundo ataque al año es muy baja (< 10%)⁹⁵.

Las BOCM y BOCM-LE restringidas a LCR nos permiten identificar a un grupo de pacientes, cuyo mecanismo inmunopatogénico está mediado por anticuerpos IgM con altas probabilidades de conversión a EMCD en un corto período de tiempo. Aproximadamente, el 43% de los SCA con un patrón de BOCM y edad inferior a 30 años se convierten en EMCD antes de un año, sin embargo, este riesgo es del 100% cuando estos pacientes presentan BOCM-LE. Todos los sujetos con BOCM-LE (68% de los que presentan un patrón BOCM) sufren una segunda recaída antes del año del comienzo de la enfermedad⁷⁸.

Conclusión

La demostración de lesiones por RM, basándose en los criterios de McDonald para la demostración de DIS⁹⁵, junto con

unas BOC presentes son indicadores de que la mayoría de los pacientes con SCA evolucionarán a EMCD.

Un κ index >10,6 usado como marcador del sistema inmune y NfL_L > 1.150 ng/L (marcador de daño axonal) nos indican que los SCA tienen más probabilidades de convertirse en EMCD durante el primer año (40/50%).

Los marcadores relacionados con el sistema inmune, BOCM y BOCM-LE identifican a un grupo de pacientes con altas probabilidades de conversión a EMCD al año de un SCA, especialmente BOCM-LE (100%).

La proteína CHI3L1_S (>33 ng/mL) nos podría permitir la posibilidad de detectar a una mayoría de pacientes con riesgo más elevado de conversión en EMCD durante el primer año y con un comportamiento más agresivo de su patología.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Brex PA, O'Riordan JI, Miszkiel KA, Moseley IF, Thompson AJ, Plant GT, et al. Multisequence MRI in clinically isolated syndromes and the early development of MS. *Neurology*. 1999;53:1184–90.
- Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I. natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol*. 2005;4:281–8.
- Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*. 2008;131:808–17.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17:162–73.
- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343:898–904.
- Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite MS in clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2006;67:1242–9.
- Bielekova B, McDermott M, Will C.S.F. biomarkers guide future therapeutic decisions in multiple sclerosis? *Neurology*. 2015;84:1620–1.
- Carroll WM. 2017 McDonald MS diagnostic criteria: Evidence-based revisions. *Mult Scler*. 2018;24:92–5.
- 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.
- Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I. natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol*. 2005;4:281–8.
- Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part 2: non-conventional MRI, recovery processes, and management. *Lancet Neurol*. 2005;4:341–8.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50:121–7.
- Ormerod IE, McDonald WI, Du Boulay GH, Kendall BE, Moseley IF, Halliday AM, et al. Disseminated lesions at presentation in patients with optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986;49:124–7.
- Ormerod IE, Bronstein A, Rudge P, Johnson G, Macmanus D, Halliday AM, et al. Magnetic resonance imaging in clinically isolated lesions of the brain stem. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986;49:737–43.
- Jacobs L, Kinkel PR, Kinkel WR. Silent brain lesions in patients with isolated idiopathic optic neuritis. A clinical and nuclear magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol*. 1986;43:452–5.
- Ferraro D, Simone AM, Bedin R, Galli V, Vitetta F, Federzoni L, et al. Cerebrospinal fluid oligoclonal IgM bands predict early conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with Clinically Isolated Syndrome. *J Neuroimmunol*. 2013;257:76–81.
- Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*. 1997;120:2059–69.
- Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, Río J, Díaz-Villoslada P, Brieva L, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21:702–6.
- Tintoré M, Rovira A, Brieva L, Grivé E, Jardí R, Borrás C, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of CFS oligoclonal bands and different MR imaging criteria to predict conversion to CDMS. *Mult Scler*. 2001;7:359–63.
- Korteweg T, Tintoré M, Uitendaa B, Rovira A, Feredeiksen J, Miller D, et al. MRI criteria for dissemination in space in patients with clinically isolated syndromes: a multicentre follow-up study. *Lancet Neurol*. 2006;5:221–7.
- 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 Neurol*. 2007;6:677–86.
- Rovira A, Swanton J, Tintoré 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;66:287–92.
- 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.
- Swansson JK, Alvarez-Cermeño J, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, Fredrikson S, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57:897–902.
- Díaz-Sánchez M, Villar LM, García-Barragán N, Espiño M, Sádaba MC, Álvarez-Cermeño JC, et al. Aplicación de un nuevo método de detección de bandas oligoclonales en el estudio síndrome neurológico aislado. *Revista Española de Esclerosis Múltiple*. 2007;5.
- Zipoli V, Hakiki B, Portaccio E, Lolli F, Siracusa G, Giannini M, et al. The contribution of cerebrospinal fluid oligoclonal bands to the early diagnosis of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009;15:472–8.
- Swanton JK, Rovira A, Tintoré M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated

- syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol.* 2007;6:677–86.
28. Teixeira M, Seabra M, Carvalho, Sequeira L, Abreu P, Mendonça T, et al. Clinically isolated syndrome, oligoclonal bands and multiple sclerosis. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2020;11:33–9.
 29. Carmosino MJ, Brousseau KM, Arciniegas DB, Corboy JR. Initial evaluations for multiple sclerosis in a university multiple sclerosis center outcomes and role of magnetic resonance imaging in referral. *Arch Neurol.* 2005;62:585–90.
 30. Sandberg-Wollheim M, Olsson T. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands are important in the diagnosis of multiple sclerosis, unreasonably downplayed by the McDonald criteria 2010: Yes. *Mult Scler.* 2013;19:714–6.
 31. Álvarez-Cermeno JC, Villar LM. Oligoclonal bands—a useful tool to avoid MS misdiagnosis. *Nat Rev Neurol.* 2013;9:303–4.
 32. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84:909–14.
 33. Tintoré M, Rovira A, Río J, Tur C, Pelayo R, Nos C, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology.* 2008;70:1079–83.
 34. Awad A, Hemmer B, Hartung HP, Kieseier B, Bennett JL, Stuve O. Analyses of cerebrospinal fluid in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2010;219:1–7.
 35. Giovannoni G, Bever CT. Patients with clinically isolated syndromes suggestive of MS: does MRI allow earlier diagnosis? *Neurology.* 2003;60:6–7.
 36. Sharief MK, Thompson EJ. Intrathecal immunoglobulin M synthesis in multiple sclerosis. Relationship with clinical and cerebrospinal fluid parameters. *Brain.* 1991;114:181–95.
 37. Sindic CJ, Monteyne P, Laterre EC. Occurrence of oligoclonal IgM bands in the cerebrospinal fluid of neurological patients: an immunoaffinity-mediated capillary blot study. *J Neurol Sci.* 1994;124:215–9.
 38. Menéndez-Valladares P, García-Sánchez MI, Cuadri-Benítez P, Lucas M, Adorna-Martínez M, Carranco-Galán V, et al. Free kappa light chains in cerebrospinal fluid as a biomarker to assess risk conversion to multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2015;1:19.
 39. Ferraro D, Trovati A, Bedin R, Natali P, Franciotta D, Santangelo M, et al. Cerebrospinal fluid kappa and lambda free light chains in oligoclonal band-negative patients with suspected multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2020;27:461–7.
 40. Goffette S, Schlupe M, Henry H, Duprez T, Sindic CJM. Detection of oligoclonal free kappa chains in the absence of oligoclonal IgG in the CSF of patients with suspected multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:308–10.
 41. Zetterberg H, Hietala MA, Jonsson M, Andreasen N, Styrd E, Karlsson I, et al. Neurochemical aftermath of amateur boxing. *Arch Neurol.* 2006;63:1277–80.
 42. Lycke JN, Karlsson JE, Andersen O, Rosengren LE. Neurofilament protein in cerebrospinal fluid: a potential marker of activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64:402–4.
 43. Zanier ER, Refai D, Zipfel GJ, Zoerle T, Longhi L, Esparza TJ, et al. Neurofilament light chain levels in ventricular cerebrospinal fluid after acute aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82:157–9.
 44. Sjögren M, Blomberg M, Jonsson M, Wahlund LO, Edman A, Lind K, et al. Neurofilament protein in cerebrospinal fluid: a marker of white matter changes. *J Neurosci Res.* 2001;66:510–6.
 45. Jonsson M, Zetterberg H, Van Straaten E, Lind K, Syversen S, Edman A, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of white matter lesions: cross-sectional results from the LADIS Study. *Eur J Neurol.* 2010;17:377–82.
 46. Landqvist-Waldö M, Frizell-Santillo A, Passant U, Zetterberg H, Rosengren L, Nilsson C, et al. Cerebrospinal fluid neurofilament light chain protein levels in subtypes of frontotemporal dementia. *BMC Neurol.* 2013;13:54.
 47. Madeddu R, Farace C, Tolu P, Solinas G, Asara Y, Sotgiu MA, et al. Cytoskeletal proteins in the cerebrospinal fluid as biomarker of multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2013;34:181–6.
 48. Jeppsson A, Zetterberg H, Blennow K, Wikkelsø C. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: pathophysiology and diagnosis by CSF biomarkers. *Neurology.* 2013;80:1385–92.
 49. Tortelli R, Ruggieri M, Cortese R, D'Errico E, Capozzo R, Leo A, et al. Elevated cerebrospinal fluid neurofilament light levels in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a possible marker of disease severity and progression. *Eur J Neurol.* 2012;19:1561–7.
 50. Hagberg L, Fuchs D, Rosengren L, Gisslén M. Intrathecal immune activation is associated with cerebrospinal fluid markers of neuronal destruction in AIDS patients. *J Neuroimmunol.* 2000;102:51–5.
 51. Mattsson N, Bremell D, Anckarsäter R, Blennow K, Anckarsäter H, Zetterberg H, et al. Neuroinflammation in Lyme neuroborreliosis affects amyloid metabolism. *BMC Neurol.* 2010;10:51.
 52. Zetterberg H, Svenningsson A. Serum Neurofilament light and prediction of multiple sclerosis in clinically isolated syndrome. *Neurology.* 2019;92:313–4.
 53. Lee CG, Da Silva CA, Dela Cruz CS, Ahangari F, Ma B, Kang M-J, et al. Role of chitin and chitinase/chitinase-like proteins in inflammation, tissue remodeling, and injury. *Annu Rev Physiol.* 2011;73:479–501.
 54. Comabella M, Fernández M, Martín R, Rivera-Vallvé S, Borrás E, Chiva C, et al. Cerebrospinal fluid chitinase 3-like 1 levels are associated with conversion to multiple sclerosis. *Brain.* 2010;133:1082–93.
 55. Correale J, Fiol M. Chitinase effects on immune cell response in neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2011;17:521–31.
 56. Bonnef-Barkay D, Bissel SJ, Kofler J, Starkey A, Wang G, Wiley CA. Astrocyte and macrophage regulation of YKL-40 expression and cellular response in neuroinflammation. *Brain Pathol.* 2012;22:530–46.
 57. Tintore VM, Rovira A, Arrambide G, Mitjana R, Río J, Auger C, et al. Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2010;75:1933–8.
 58. Paolino E, Fainardi E, Ruppi P, Tola MR, Govoni V, Casetta I, et al. A prospective study on the predictive value of CSF oligoclonal bands and MRI in acute isolated neurological syndromes for subsequent progression to multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;60:572–5.
 59. Sormani MP, Tintoré M, Rovaris M, Rovira A, Vidal X, Bruzzi P, et al. Will Rogers phenomenon in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2008;64:428–33.
 60. Rojas JI, Patrucco L, Cristiano E. Oligoclonal bands and MRI in Clinically Isolated Syndromes: predicting conversion time to multiple sclerosis. *J Neurol.* 2010;257:1188–91.
 61. Chard DT, Dalton CM, Swanton J, Fisniku LK, Miszkal KA, Thompson AJ, et al. MRI only conversion to multiple sclerosis following a clinically isolated syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82:176–9.
 62. Masjuan J, Alvarez-Cermeno JC, García-Barragán N, Díaz-Sánchez M, Espiño M, Sádaba MC, et al. Clinically isolated syndromes: a new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology.* 2006;66:576–8.
 63. Söderström M, Ya-Ping J, Hillert J, Link H. Optic neuritis: prognosis for multiple sclerosis from MRI, CSF, and HLA findings. *Neurology.* 1998;50:708–14.
 64. Kuhle J, Disanto G, Dobson R, Adutori R, Bianchi L, Topping J, et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Mult Scler.* 2015;21:1013–24.

65. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Massimo Filippi M, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol*. 2011;69:292–302.
66. Bosca I, Magraner MJ, Coret F, Alvarez-Cermeño J, Simó-Castelló M, Villar LM, Casanova B. 2010 The risk of relapse after a clinically isolated syndrome is related to the pattern of oligoclonal bands. *J Neuroimmunol*. 2010;226:143–6.
67. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol*. 2012;11:157–69.
68. Villar LM, García-Barragán N, Sádaba MC, Espiño E, Gómez-Rial J, Martínez-San Millán J, et al. Accuracy of CSF and MRI criteria for dissemination in space in the diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2008;15:34–7.
69. Villar LM, Masjuan J, González-Porqué P, Plaza J, Sádaba MC, Roldán E, et al. Intrathecal IgM synthesis predicts the onset of new relapses and a worse disease course in MS. *Neurology*. 2002;59:555–9.
70. Villar LM, Masjuan J, González-Porqué P, Plaza J, Sádaba MC, Roldán E, et al. Intrathecal IgM synthesis in neurologic diseases: relationship with disability in MS. *Neurology*. 2002;58:824–6.
71. Mandrioli J, Sola P, Bedin R, Gambini M, Merelli E. A multifactorial prognostic index in multiple sclerosis. Cerebrospinal fluid IgM oligoclonal bands and clinical features to predict the evolution of the disease. *J Neurol*. 2008;255:1023–31.
72. Thangarajh M, Gomez-Rial J, Hedström K, Hillert J, Alvarez-Cermeño JC, Masterman T, Villar LM. Lipid-specific immunoglobulin M in CSF predicts adverse long-term outcome in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14:1208–13.
73. Sola P, Mandrioli J, Simone AM, Ferraro D, Bedin R, Annecca R, et al. Primary progressive versus relapsing-onset multiple sclerosis: presence and prognostic value of cerebrospinal fluid oligoclonal IgM. *Mult Scler*. 2011;17:303–11.
74. Villar L, García-Barragán N, Espiño M, Roldán E, Sádaba M, Gómez-Rial J, et al. Influence of oligoclonal IgM specificity in multiple sclerosis disease course. *Mult Scler*. 2008;14:183–7.
75. Jongen PJH, Lycklama a Nijeholt G, Lamers KJB, Doesburg WH, Barkhof F, Lemmens WAJG, et al. Cerebrospinal fluid IgM index correlates with cranial MRI lesion load in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2007;58:90–5.
76. Magraner MJ, Bosca I, Simó-Castelló M, García-Martí G, Alberich-Bayarri A, Coret F, et al. Brain atrophy and lesion load are related to CSF lipid-specific IgM oligoclonal bands in clinically isolated syndromes. *Neuroradiology*. 2012;54:5–12.
77. Villar LM, Sádaba MC, Roldán E, Masjuan J, González-Porqué P, Villarrubia N, et al. Intrathecal synthesis of oligoclonal IgM against myelin lipids predicts an aggressive disease course in MS. *J Clin Invest*. 2005;115:187–94.
78. Hassan-Smith G, Durant L, Tsentemidou A, Assi LK, Faint JM, Kalra S, et al. High sensitivity and specificity of elevated cerebrospinal fluid kappa free light chains in suspected multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2014;276:175–9.
79. Villar LM, Espiño M, Costa-Frossard L, Muriel A, Jiménez J, Álvarez-Cermeño JC. High levels of cerebrospinal fluid free kappa chains predict conversion to multiple sclerosis. *Clin Chim Acta*. 2012;413:1813–6.
80. Rathbone E, Durant L, Kinsella J, Parker AR, Hassan-Smith G, Douglas MR, et al. Cerebrospinal fluid immunoglobulin light chain ratios predict disease progression in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89:1044–9.
81. Rudick RA, Jacobs L, Kinkel PR, Kinkel WR. Isolated idiopathic optic neuritis. Analysis of free κ -light chains in cerebrospinal fluid and correlation with nuclear magnetic resonance findings. *Arch Neurol*. 1986;43:456–8.
82. Håkansson I, Tisell A, Cassel P, Blennow K, Zetterberg H, Lundberg P, et al. Neurofilament light chain in cerebrospinal fluid and prediction of disease activity in clinically isolated syndrome and relapsing–remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2017;24:703–12.
83. Disanto G, Adutori R, Dobson R, Martinelli V, Dalla-Costa G, Runia T, et al. Serum neurofilament light chain levels are increased in patients with a clinically isolated syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:126–9.
84. Arrambide G, Espejo C, Eixarch H, Villar LM, Alvarez-Cermeño JC, Picón C, et al. Neurofilament light chain level is a weak risk factor for the development of MS. *Neurology*. 2016;87:1076–84.
85. Lim ET, Sellesbjerg F, Jensen CV, Altmann DR, Grant D, Keir G, et al. Acute axonal damage predicts clinical outcome in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005;11:532–6.
86. Teunissen CE, Iacobaeus E, Khademi M, Brundin L, Norgren N, Koel-Simmelink MJA, et al. Combination of CSF N-acetylaspartate and neurofilaments in multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;72:1322–9.
87. Kuhle J, Leppert D, Petzold A, Regeniter A, Schindler C, Mehling M, et al. Neurofilament heavy chain in CSF correlates with relapses and disability in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;76:1206–13.
88. Norgren N, Sundström P, Svenningsson A, Rosengren L, Stigbrand T, Gunnarsson M. Neurofilament and glial fibrillary acidic protein in multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;63:1586–90.
89. Tintore M, Rovira A, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*. 2015;138:1863–74.
90. Modvig S, Degen M, Roed H, Sørensen TL, Larsson HBW, Langkilde AR, et al. Cerebrospinal fluid levels of Chitinase 3-Like 1 and neurofilament light chain predict multiple sclerosis development and disability after optic neuritis. *Mult Scler*. 2015;21:1761–70.
91. Mañé-Martínez MA, Olsson B, Bau L, Matas E, Cobo-Calvo A, Andreasson U, et al. Glial and neuronal markers in cerebrospinal fluid predict progression in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015;21:550–61.
92. Dalla-Costa G, Martinelli V, Sangalli F, Moiola L, Colombo B, Radaelli M, et al. Prognostic value of serum neurofilaments in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2019;92:733–41.
93. Cantó E, Tintoré M, Villar LM, Costa C, Nurtdinov R, Álvarez-Cermeño JC, Arrambide G, et al. Chitinase 3-like 1: prognostic biomarker in clinically isolated syndromes. *Brain*. 2015;138:918–31.
94. Hinsinger G, Galéotti N, Nabholz N, Urbach S, Rigau V, Demattei C, et al. Chitinase 3-like proteins as diagnostic and prognostic biomarkers of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015;21:1251–61.
95. Lee KH, Hashimoto SA, Hooge JP, Kastrukoff LF, Oger JJ, Li DK, et al. Magnetic resonance imaging of the head in the diagnosis of multiple sclerosis: a prospective 2-year follow-up with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology*. 1991;41:657–60.
96. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2002;359:1221–31.
97. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol*. 2012;11:157–69.