

Encefalomiелitis aguda diseminada y esclerosis múltiple en pediatría

Silvia N. Tenenbaum

RESUMEN

La encefalomiелitis aguda diseminada, la esclerosis múltiple, la neuritis óptica, la miелitis transversa y la neuromiелitis óptica son algunos ejemplos de trastornos desmielinizantes, cuyos criterios diagnósticos en adultos son objeto de revisión permanente. Se actualizarán los aspectos importantes de las dos enfermedades desmielinizantes más frecuentes en pediatría. La encefalomiелitis aguda diseminada puede ocurrir a cualquier edad, es más frecuente en niños y presenta curso monofásico. Sin embargo, se han descrito algunas formas con recaídas, haciendo difícil su distinción de la esclerosis múltiple. Los pacientes con encefalomiелitis aguda diseminada inicial que evolucionan a la esclerosis múltiple varían entre 9.5-27 por ciento. No existe tratamiento estandarizado más allá de las medidas iniciales de sostén. No se ha realizado hasta el momento un ensayo controlado y asignado al azar para su tratamiento en niños o en adultos. El tratamiento con corticoides constituye la terapia más utilizada y mejor tolerada en pacientes pediátricos.

El diagnóstico de esclerosis múltiple en pacientes menores de diez años es excepcional. Las características de las neuroimágenes en niños difieren del patrón usual del adulto. La esclerosis múltiple se define como una enfermedad del sistema nervioso central caracterizada por desmielinización, inflamación y daño axonal. La forma evolutiva más frecuente, en niños, es la esclerosis múltiple con recaídas y remisiones (80 por ciento a los diez años), seguida por las formas: secundaria progresiva (26 por ciento) y primaria progresiva (6-14 por ciento). Es necesario reconsiderar el límite inferior de edad para el diagnóstico de esclerosis múltiple, o bien, desarrollar criterios diagnósticos clínicos y radiológicos específicos para pacientes pediátricos.

Debe considerarse la particular forma de presentación en los niños menores de diez años y establecer claramente el diagnóstico diferencial con las formas recurrentes y multifásicas de encefalomiелitis aguda diseminada. Como el número de pacientes pediátricos con esclerosis múltiple que requerirán tratamiento aumentará con el tiempo, existe una clara necesidad de extender el acceso a las terapias inmunomoduladoras a los niños con formas activas de esclerosis múltiple.

PALABRAS CLAVE: encefalomiелitis aguda diseminada, esclerosis múltiple (EM), enfermedades desmielinizantes, desmielinización (*Acta Neurol Colomb* 2006;22:163-179).

SUMMARY

Acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, optical neuritis, transverse myelitis and neuromyelitis optica are some examples of demyelinating diseases, whose diagnoses criteria in adults are object of permanent revision. Will be updated the important aspects of the two more frequent demyelinating diseases in child. Acute disseminated encephalomyelitis can happen to any age, is more frequent in boys and presents a single-phase course. Nevertheless, some forms with relapses has been described, doing difficult its distinction of the multiple sclerosis. The patients with initial acute disseminated encephalomyelitis that evolves to multiple sclerosis vary between 9,5-27%. A standardized treatment beyond the initial measures of support does not exist. A controlled trial with random assignation in children or adults has not been made until the moment. The treatment with corticoids constitutes the more used and better tolerated therapy in children.

Diagnosis of multiple sclerosis in patients under ten years is exceptional. The characteristics of neuroimages in children differ from the usual pattern of the adult. The more frequent form, in childhood, is the multiple sclerosis with relapses and remissions (80 % under 10 years), followed by the forms: secondary progressive (26 %) and primary progressive (6-14 %). It is necessary to reconsider the inferior limit of age for the diagnosis of multiple sclerosis, or, to develop specific criteria for clinical and radiological diagnoses in pediatric patients.

The particular form of presentation in children under 10 years must be considered and to establish differential criteria

Recibido: 13/01/06. Revisado: 18/01/06. Aceptado: 20/04/06.

Silvia N. Tenenbaum, *Neuróloga Infantil. Médico Principal, Servicio de Neurología. Hospital de Pediatría Dr. JP. Garrahan. Buenos Aires, Argentina*

Correspondencia: silviateenenbaum@hotmail.com

diagnosis for the recurrent and multiphase forms of acute disseminated encephalomyelitis. Like the number of pediatric patients with multiple sclerosis who will be require treatment will increase with time, exists a clear necessity to extend the access to the immunomodulators therapies for childrens with active forms of multiple sclerosis.

KEY WORDS: acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, demyelinating diseases, demyelination. (*Acta Neurol Colomb 2006;22:163-179*).

INTRODUCCIÓN

Los trastornos desmielinizantes adquiridos del sistema nervioso central (SNC) pueden presentar un amplio espectro de fenotipos clínicos y radiológicos. La encefalomyelitis aguda diseminada (EAD), la esclerosis múltiple (EM), la neuritis óptica, la mielitis transversa y la neuromielitis óptica son algunos ejemplos de este grupo de condiciones, cuyos criterios diagnósticos en adultos son objeto de revisión permanente.

El advenimiento de nuevas técnicas de diagnóstico radiológico ha incrementado el reconocimiento de diferentes condiciones desmielinizantes en pacientes pediátricos. Debido a la superposición de algunas de sus características clínico-evolutivas y neuro radiológicas, puede resultar difícil establecer los límites entre las diferentes categorías diagnósticas.

No existen hasta el momento criterios diagnósticos estandarizados para la mayoría de estas entidades en pediatría. Se agrega a esta dificultad, el advenimiento de las terapias inmunomoduladoras para el tratamiento de algunas formas recurrentes de enfermedades desmielinizantes, en especial la EM, situación que exige establecer diagnósticos precisos.

Se actualizarán aspectos importantes de las dos enfermedades desmielinizantes más frecuentes en pediatría, EAD y EM.

ENCEFALOMIELITIS AGUDA DISEMINADA INTRODUCCIÓN

La encefalomyelitis aguda diseminada (EAD) es un trastorno desmielinizante inflamatorio agudo del SNC, probablemente inmuno-mediado, que afecta la sustancia blanca del encéfalo y la médula espinal, siguiendo un proceso infeccioso, no siempre evidente (1, 2).

En ausencia de un marcador biológico específico, el diagnóstico de EAD se sustenta en las características clínicas de presentación y las lesiones observadas en las neuroimágenes.

La EAD presenta un curso monofásico; sin embargo, se han reportado algunas formas con recaídas, haciendo difícil su distinción de la esclerosis múltiple (EM).

EPIDEMIOLOGÍA

La EAD puede ocurrir a cualquier edad, es más frecuente en niños. La edad promedio de presentación en pediatría varía entre 5 - 8 años (3, 6). El diagnóstico de EAD debiera estar adecuadamente fundamentado a esta edad (9). La mayor frecuencia de EAD en varones (1.8:1) fue observada en una extensa serie pediátrica publicada (3), en oposición al habitual predominio femenino descrito en EM (2:1). El advenimiento de la resonancia magnética (RM) como herramienta diagnóstica ha permitido mejor identificación de la entidad en pacientes en los que habitualmente se establecía el diagnóstico de "meningoencefalitis". En reciente publicación realizada en USA, se estimó que la incidencia promedio de EAD en el distrito de San Diego es de 0.4/100.000/año entre individuos menores de 20 años (7).

El diagnóstico de EAD se realiza en el contexto de una enfermedad viral o vacunación previa al inicio de los síntomas neurológicos. La frecuencia publicada de signos clínicos de infección o vacunación en las cuatro semanas que preceden al cuadro, varía entre 79% y 93% (7, 8).

CUADRO CLÍNICO

La EAD se describe como un trastorno monofásico que se inicia entre los dos días a cuatro semanas de un desafío antigénico, habitualmente

viral, siendo el cuadro más frecuentemente referido el de un catarro inespecífico de vías aéreas superiores.

El cuadro neurológico incluye una encefalopatía de rápida instalación asociada a déficits multifocales en combinación variada. Suele reconocerse una fase prodrómica inespecífica con fiebre, malestar general, cefalea, mialgias, náuseas y vómitos, que precede en pocos días el inicio del compromiso del sensorio y meningismo. La instalación del cuadro clínico es rápidamente progresiva, desarrollándose en pocas horas a días, con una media de 4.5 días (3).

Las características del cuadro neurológico dependen de la distribución de las lesiones en el SNC. Signos piramidales uni o bilaterales (60-95%), hemiparesia aguda (76%), ataxia (18-65%), compromiso de pares craneales (22-45%), pérdida visual debida a neuritis óptica (7-23%), convulsiones (13-35%), compromiso de médula espinal (24%), trastornos del lenguaje (5-21%) y hemiparestesias (2-3%) constituyen los síntomas y signos más prominentes descritos en combinaciones variadas, acompañando al invariable compromiso del sensorio, sea somnolencia, letargo o coma (5-7) Las crisis convulsivas se presentan como crisis motoras focales prolongadas (3).

El compromiso del SNP en pacientes con EAD se ha descrito, como una poliradiculoneuropatía aguda. Esta forma combinada de desmielinización central y periférica ha sido recientemente descrita en 43.6 por ciento de una cohorte de adultos con EAD; en pacientes pediátricos es excepcional (9).

La severidad del cuadro neurológico puede ser variable. Existen casos de EAD con cuadros sutiles, irritabilidad inespecífica, cefalea y algún grado de somnolencia, hasta los de rápida progresión de síntomas y signos hacia el coma y rigidez de descerebración (10, 11). La falla respiratoria debida al compromiso del tronco encefálico o compromiso de la conciencia, se observa entre el 11 - 16 por ciento de los casos (3-10).

CARACTERÍSTICAS DE LAS NEUROIMÁGENES

Las características de las lesiones observadas en la RM resultan fundamentales para sugerir el

diagnóstico de EAD. Estas lesiones se identifican con mayor precisión en las secuencias T2 y FLAIR, como parches hiperintensos de bordes poco precisos. Las lesiones desmielinizantes de la EAD son múltiples, asimétricas de gran tamaño, y comprometen la sustancia blanca central, subcortical de ambos hemisferios cerebrales, cerebelo, tronco encefálico y médula espinal (10). La sustancia gris profunda de tálamos y ganglios basales está comprometida con un patrón simétrico (3-11). Las lesiones en la sustancia blanca periventricular se describen en la EM, sin embargo se pueden identificar entre el 30 - 60 por ciento de los pacientes con EAD (4, 5, 10). El compromiso aislado del cuerpo caloso no es característico de EAD, pero puede observarse cuando grandes placas desmielinizantes lo involucran, con frecuente progresión hacia el hemisferio contralateral.

En reciente publicación se propone la siguiente clasificación para las lesiones cerebrales observadas en RM (3): a) EAD con pequeñas lesiones (con un diámetro menor a 5 mm); b) EAD con lesiones grandes, confluentes o tumefactas, las cuales suelen mostrar edema perilesional y variable efecto expansivo; c) EAD con compromiso bitalámico simétrico adicional y e) encefalomiелitis aguda hemorrágica (EAH), cuando existe evidencia radiológica de hemorragia asociada a lesiones grandes o confluentes.

Dependiendo del estadio inflamatorio del cuadro y del compromiso de la barrera hematoencefálica, se puede observar un refuerzo perilesional con gadolinio en las secuencias T1 con contraste (11-13), entre el 30 - 100 por ciento de los casos (3, 14, 15). El patrón de refuerzo lesional es también variable: en anillo abierto o cerrado, nodular o puntiforme (15, 16). El refuerzo meníngeo cerebral o espinal también se ha descrito aunque es poco frecuente.

La realización de RM de control durante el seguimiento de los pacientes juega un rol fundamental para sostener el diagnóstico de EAD, dado que permite demostrar la ausencia de nuevas lesiones, y descartar así un proceso desmielinizante crónico o continuo. La resolución completa de las lesiones desmielinizantes luego del tratamiento está descrita entre el 37 - 75 por ciento de los pacientes, y la resolución parcial entre el 25 - 53 por ciento (10, 12, 14). No se

cuenta con evidencia documentada que indique por cuanto tiempo se debe seguir el control radiológico de los niños que presentaron un único evento de EAD. De acuerdo a la experiencia publicada en una cohorte de pacientes pediátricos (3, 8), sería recomendable evaluar al menos dos RM adicionales luego de obtener el primer estudio normal, durante los cinco años siguientes a un evento inicial de EAD.

Los estudios de espectroscopia por RM han revelado niveles disminuidos de N-acetilaspártico (NAA) y niveles aumentados de lactato en las áreas de señal hiperintensa en RM-T2, sin aumento de colina, en el estadio agudo de EAD (17-19). Estos hallazgos anormales se recuperan luego de la normalización clínica y neuroradiológica.

La realización de PET scanning en un paciente con EAD mostró metabolismo cerebral global y bilateralmente disminuido, cuando la RM solo había evidenciado una lesión desmielinizante focal. En el mismo sentido, los estudios de tomografía computarizada por emisión de positrón único (SPECT) con ^{99m}Tc-HmPAO han revelado áreas cerebrales de hipoperfusión más extensas que las lesiones observadas en la RMn (20, 21).

DEFINICIÓN DE EAD Y SUS VARIANTES

No existe hasta el momento una definición uniforme de EAD. Sin embargo, definir adecuadamente esta entidad y distinguirla de otras enfermedades que afectan la sustancia blanca, en particular la EM, constituye un desafío diagnóstico con relevancia no solo pronóstica; tiene además alcances terapéuticos dado que el inicio de un tratamiento inmunomodulador en forma temprana está indicado en los casos de EM, al menos en pacientes adultos. Ante la falta de criterios diagnósticos clínicos y radiológicos, resulta difícil establecer indicadores pronósticos, comparar evoluciones, o hallazgos en RMN. Los porcentajes de pacientes con EAD inicial que evolucionan a EM varían entre 9.5 - 27 por ciento (22), entre diferentes publicaciones que utilizaron diferentes criterios diagnósticos.

Podemos encontrar diferentes criterios y definiciones para describir pacientes con EAD

que tienen recaídas: EAD recurrente, pseudo-recurrente, con recaídas, bi o multifásica (3, 22-24). Los criterios diagnósticos utilizados para cada categoría también difieren entre publicaciones: menos o más de 4 - 8 semanas desde el primer evento, déficits neurológicos idénticos o diferentes, cuadro mono o polisintomático, y lesiones desmielinizantes en la RM con igual o diferente localización.

A fin de evitar confusiones diagnósticas y establecer una clasificación uniforme que se pueda utilizar en estudios prospectivos, se han propuesto recientemente las siguientes definiciones para EAD y sus variantes (Pediatric MS study-group, US National Multiple Sclerosis Society) (25):

EAD: primer evento clínico caracterizado por una encefalopatía polisintomática, de inicio agudo o subagudo, que se asocia a lesiones focales o multifocales hiperintensas (secuencias T2 y/o FLAIR) que afectan predominantemente la sustancia blanca del SNC. No debe haber evidencia radiológica de un proceso destructivo previo en la sustancia blanca (*“black holes”* en secuencias T1). No debe haber historia personal de un episodio clínico previo con características desmielinizantes. Si tuviese lugar una recaída clínica dentro de las cuatro semanas del retiro del tratamiento corticoide, o dentro de los tres meses desde el evento inicial, dicha recaída será considerada temporalmente relacionada con el mismo cuadro monofásico agudo, y reemplaza los términos “EAD córtico-dependiente” y “EAD pseudo-recurrente”.

EAD recurrente: un nuevo evento desmielinizante que reúne los criterios diagnósticos para EAD, que inicia tres meses después del evento de EAD inicial y cuatro semanas después de completar el tratamiento corticoide, con el mismo síndrome clínico y afectando las mismas áreas en la RM.

EAD multifásica: este término corresponde a una o más recaídas de EAD, incluye encefalopatía y déficits multifocales, pero compromete nuevas áreas del SNC, tanto en la RMN y examen neurológico. Las recaídas tienen lugar al menos tres meses después del evento inicial de EAD y al menos cuatro semanas después de terminar la suspensión de los corticoides.

EAD MONOFÁSICA Y MULTIFÁSICA

La EAD es una enfermedad desmielinizante monofásica. Sin embargo varios estudios describen recaídas con frecuencias variables: 1/18 pacientes (5.5%) (5); 1/14 pacientes (7%) (26); 8/84 (10%) (3); 4/31 (13%) (4); 7/46 (15%) (6); 7/35 (20%) (22); 9/42 (21%) (7).

Es importante destacar que en estos estudios se utilizaron criterios diagnósticos diferentes para EAD y para sus recaídas, además de haber realizado seguimientos tan dispares como 18 meses y seis años (3, 4), en promedio. Estos factores contribuyen a la variabilidad de los datos observados. La evolución final de las formas multifásicas de EAD se describen en detalle en dos series pediátricas con largo seguimiento. En el estudio de Dale y col, el 86 por ciento de los pacientes con formas multifásicas mostraron un examen final sin déficit motor (22). Tenenbaum y col describieron en su estudio ocho niños con EAD multifásica, mostraron puntajes finales de discapacidad (EDSS) entre 0 - 2.5 (mediana 1), sin haber presentado nuevas recaídas durante un seguimiento de 3 - 16 años. Los estudios de RMN cráneo-espinal realizados durante este periodo mostraron resolución completa o casi completa de las señales hiperintensas adquiridas en el episodio de encefalopatía aguda, sin evidencia radiológica de nuevas lesiones activas (3).

LEUCOENCEFALITIS HEMORRÁGICA AGUDA

Los términos leucoencefalitis aguda hemorrágica (LAH), encefalomielitis aguda hemorrágica (EAH) y leucoencefalitis necrotizante hemorrágica de Weston Hurst, describen el espectro de una entidad aguda, progresiva y fulminante, caracterizada por desmielinización inflamatoria de la sustancia blanca cerebral con focos hemorrágicos. El evento infeccioso precedente de esta variante suele ser una infección del tracto respiratorio. La evolución clásica de la EHA es el coma profundo seguido por la muerte en la semana del inicio de la encefalopatía. Sin embargo, la utilización temprana de esquemas inmunomoduladores y supresores agresivos, que incluyen pulsos de corticoides, inmunoglobulina endovenosa, pulsos de ciclofosfamida y plasmaféresis, ha

mostrado la posibilidad de una evolución neurológica favorable (3, 27, 28).

La EAH es considerada una forma hiperaguda de EAD, con una frecuencia del 2 por ciento documentada en una extensa serie pediátrica (3). Las lesiones observadas en RMN tienden a ser grandes, con variable edema perilesional y efecto expansivo (29, 30).

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Un niño con encefalopatía aguda y desmielinización diseminada en el SNC, representa un desafío diagnóstico para el pediatra y neurólogo infantil. Diferentes condiciones inflamatorias y no-inflamatorias pueden mostrar una presentación clínico-radiológica similar, y deben ser consideradas en el proceso diagnóstico.

Ante un niño que presenta un cuadro de encefalopatía aguda, sugerido por la historia reciente y examen físico, es prioritario descartar infección viral o bacteriana aguda del SNC, a fin de iniciar tratamiento empírico antibacteriano y antiviral de inmediato. La combinación de un cambio agudo en el estado mental de un niño, con hallazgos motores focales, convulsiones parciales y fiebre sugiere como primer diagnóstico meningoencefalitis viral aguda, y en particular aquella debida al virus Herpes simplex. Es conveniente iniciar tratamiento antiviral específico (acyclovir) hasta que las neuroimágenes y los estudios virológicos confirmen o descarten dicho diagnóstico (31). Se debe realizar una TAC de cerebro sin y con contraste EV o idealmente una RMN cráneo-espinal, sin y con gadolinio, para establecer la presencia y extensión de las lesiones y descartar lesiones expansivas cerebrales que contraindiquen la realización de una punción lumbar (PL). La PL permitirá establecer la naturaleza infecciosa o inflamatoria del proceso a través de las características del citoquímico y deberá completarse la batería de investigación infecciosa más amplia posible; serología para HSV, Varicella zoster, HIV, CMV, virus del Epstein-Barr, mycoplasma e infección estreptocócica. Cultivos virales, bacterianos y tinciones para hongos. Técnicas de PCR en LCR para la detección de genoma viral para HSV 1 y 2, varicella zoster, CMV, virus del Epstein-Barr y enterovirus, Mycobacterium TBC. En ausencia

de evidencia clara de infección, los hallazgos de la RM resultan fundamentales para establecer la distribución y extensión del proceso inflamatorio-desmielinizante (32, 34).

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento estandarizado para EAD, más allá de las medidas iniciales de sostén. Al uso de diferentes terapias inmunosupresoras inespecíficas, similares a las empleadas en las recaídas de EM y otras enfermedades autoinmunes, e incluyen corticoides, gammaglobulina endovenosa (IGEV) o plasmaféresis. La mayor parte de la información publicada sobre el tratamiento de EAD, deriva de reportes de casos o pequeñas series. No se ha realizado hasta el momento un ensayo controlado y randomizado para el tratamiento de EAD tanto en niños como en adultos.

Tratamiento corticoide: constituye la terapia más utilizada en EAD. Sin embargo, existe una amplia variedad en las formulaciones, rutas de administración, dosis y formas de retiro. La mayoría de las publicaciones que describen en detalle el uso de corticoides a altas dosis, utilizan pulsos de metilprednisolona EV (10-30 mg/kg/d hasta una dosis máxima de 1g/d) o dexametasona EV (1-1.5 mg/kg) durante 3 - 5 días, seguidos de un esquema oral de suspensión durante 4 - 6 semanas (3, 4, 35-37). El tratamiento corticoide a altas dosis tiene sus riesgos: se han descrito síntomas de gastritis y sangrado gastrointestinal relacionados con el tratamiento de la EAD (38). Se recomienda el uso de protectores de la mucosa gástrica como ranitidina y omeprazol, implementar dieta hiposódica estricta y controles de tensión arterial y glucosuria, para evitar los efectos adversos asociados al tratamiento corticoide.

Inmunoglobulinas: la eficacia del tratamiento con inmunoglobulinas endovenosas (IGEV) se ha descrito en una variedad de enfermedades autoinmunes. El uso específico de IGEV en EAD ha sido reportado con éxito tanto en pacientes pediátricos como adultos, utilizado como monoterapia o en combinación con corticoides (39). La dosis empleada habitualmente es 1-2 g/kg, administrada en una dosis única o en un lapso de 3 - 5 días. Se trata de un tratamiento bien tolerado en pacientes pediátricos.

Plasmaféresis: el uso de plasmaféresis para el tratamiento de EAD ha sido escasamente publicado y reservado para las formas más severas y con mala respuesta al tratamiento corticoide. Keegan y col (40) reportaron la evolución de 59 pacientes con una variedad de condiciones desmielinizantes, incluyendo 10 casos de EAD, luego de recibir tratamiento con plasmaféresis, describieron una mejoría de moderada a marcada en el 40 por ciento de los pacientes (incluyendo los casos de EAD). En este trabajo se menciona un promedio de siete recambios plasmáticos (rango 2-20) (41-44).

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

EAD no tratada: algunas series publicadas sugieren que la historia natural de EAD es de mejoría gradual en semanas en la mayoría de los niños y recuperación completa del 50 - 70 por ciento de los pacientes. Kimura y col (45) describieron mejoría de las lesiones en RM de control en siete niños con encefalitis post-infecciosa no tratada, aunque tres de ellos quedaron con lesiones residuales en la RM.

EAD tratada: los porcentajes de recuperación completa descritos en algunas series pediátricas con EAD varían entre 57 por ciento (22) y 92 por ciento (46, 47). La secuela más frecuentemente observada (10-29%) fue el déficit motor focal, que varió desde la torpeza, ataxia, hemiparesia y ambliopía severa. Los trastornos de conducta y la disfunción cognitiva se han descrito en 6-50 por ciento de los niños, pero puede ocurrir que estos aspectos estén subestimados en algunas series. El desarrollo de una epilepsia focal sintomática, con tratamiento antiepiléptico se apreció en 6 por ciento de los pacientes en el estudio de Tenenbaum y col (3, 48, 49).

PATOGÉNESIS

El patrón histológico característico de EAD es el infiltrado perivascular de células T y macrófagos, asociados a fragmentación de la mielina de severidad variable. El daño axonal ha sido reconocido en el material de biopsia de algunos pacientes (50, 51), aunque la EAD está descrita como una desmielinización con relativa preservación de axones. Las leptomeninges y los espacios de

Virchow-Robin muestran infiltrados linfocitarios, células plasmáticas y en ocasiones polimorfonucleares, en los estadios iniciales del proceso. En etapas más tardías de la enfermedad, el exudado inflamatorio puede ser reemplazado por gliosis (52). Las lesiones desmielinizantes comprometen predominantemente la sustancia blanca, pero pueden incluir la sustancia gris cortical y profunda. El LCR presenta aumento de proteínas y pleocitosis, generalmente mononuclear. La presencia de bandas oligoclonales en el LCR es la expresión cualitativa de un incremento de inmunoglobulinas intratecales, y se han descrito en la etapa aguda hasta en un 30% de los casos de EAD (22), aunque puede ser un hallazgo transitorio con normalización posterior. Se han descrito aumentos en LCR de citocinas pro-inflamatorias como IL-6 y TNF- (52, 53).

La EAD puede ser clasificada en sus formas post-vacinales y post-infecciosas, si bien en muchos casos (21%) (3) no es claro el antecedente o evento precipitante de uno u otro grupo. Algunos casos excepcionales de EAD se han reportado luego de un trasplante de órganos (54-58). La forma más frecuente de EAD es la post-infecciosa, se inicia entre los 2 - 21 días después del episodio infeccioso. Las infecciones virales más frecuentemente asociadas con EAD incluyen el virus de la influenza, los enterovirus, el sarampión, las paperas, la rubéola, la varicela, el Epstein-Barr virus, el citomegalovirus, el herpes simplex tipo I, hepatitis A y Coxsackie. Pero también se han descrito infecciones bacterianas como las causadas por *Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, leptospira y estreptococo beta-hemolítico. La EAH típicamente se observa siguiendo una influenza o una infección del tracto respiratorio alto. Con respecto a las formas post-vacinales, la única asociación probada tanto patológica como epidemiológicamente es con la utilización de antiguas preparaciones de vacuna antirrábica (59, 60). Las vacunas descritas en diferentes series, asociadas a EAD incluyen hepatitis B, pertusis, difteria, sarampión, parotiditis, rubéola, neumococo, varicela, influenza, encefalitis Japonesa B y polio (3, 7, 61).

La patogénesis de EAD no está esclarecida. En virtud de los hallazgos histológicos y el curso típicamente monofásico, su patogénesis

se ha relacionado con el modelo animal de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE). La EAE es una enfermedad autoinmune desmielinizante, la cual inducida en especies animales, por inmunización con péptidos o proteínas de la mielina. Los epitopes virales o bacterianos que son similares a los antígenos de la mielina, tienen la capacidad de activar clones de células T reactivas a la mielina, por el proceso de semejanza molecular (62) y desencadenar una respuesta autoinmune SNC-específica (63-65).

CONCLUSIONES

La EAD constituye un dilema diagnóstico tanto en su etapa aguda de instalación, como en su pronóstico a largo plazo. En la etapa aguda es esencial contar con pruebas diagnósticas que descarten con celeridad una infección directa de SNC. En el seguimiento, se puede plantear el riesgo de conversión a EM, sobre todo en aquellos niños que presentan formas recurrentes o multifásicas de EAD. Resulta así fundamental la identificación de un marcador biológico que permita predecir el subsiguiente desarrollo de EM luego de un evento inicial de EAD en un niño.

A pesar de su dramática presentación clínica y radiológica, podemos considerar que la EAD es una condición benigna, que muestra buena recuperación neurológica y un riesgo bajo de conversión a EM (31).

ESCLEROSIS MÚLTIPLE PEDIÁTRICA

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria crónica del SNC de probable mecanismo autoinmune, caracterizada por signos y síntomas clínicos fluctuantes producidos por lesiones desmielinizantes que muestran diseminación espacial y recurrencia en el tiempo. Su inicio se describe clásicamente en el adulto joven, habitualmente entre los 20 - 40 años de edad y de preferencia en mujeres. La ocurrencia y aún la existencia de EM en niños ha sido objeto de discusión y cuestionamiento recurrente por más de 50 años.

El cuadro clínico y radiológico, la evolución y el tratamiento de la EM en pediatría son algunos de los aspectos que actualizaremos en esta revisión.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia estimada de la EM es aproximadamente de 50:100.000 y se estima que entre el 2.7 -5.6 por ciento de todos los casos de EM han presentado síntomas atribuibles a la enfermedad antes de los 16 años (66-68). La frecuencia publicada para el inicio de la enfermedad antes de los 10 años es aún más baja, entre 0.2 a 0.7 por ciento (1, 66, 69-72). De acuerdo a estos porcentajes, la prevalencia calculada de EM pediátrica sería de 1.35-2.5:100.000, y para la forma infantil temprana de 0.4-1.4:100.000 (73).

En la serie pediátrica de Bauer & Hanefeld integrada por 20 niños, se describe una preponderancia femenina, con una relación femenino: masculino (F: M) de 2.3:1 (74). Sin embargo, en una cohorte pediátrica de reciente publicación, se observaron frecuencias diferentes de sexo según los subgrupos por edad de inicio de síntomas (75). La EM que mostró inicio de síntomas antes de los cinco años de edad, afectó más frecuentemente a (F:M=1:2.2); la relación fue 1:1 para los niños que desarrollaron el cuadro entre los 5-10 años, y solo se observó una clara preponderancia femenina en el grupo juvenil, con inicio de síntomas luego de los 10 años (1.9:1), mostrando una relación similar a la descrita en cohortes de pacientes adultos con EM. Ghezzi describe predominio femenino aún más significativo durante la pubertad en su cohorte pediátrica, con una razón de 4.2:1 para los pacientes con inicio de síntomas entre 13-15 años (71).

DEFINICIÓN DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En ausencia de un marcador biológico específico, el diagnóstico de EM sigue siendo clínico y se sustenta por la presencia en el examen físico de signos que reflejen el compromiso de la sustancia blanca con diseminación anatómica y temporal. La diseminación temporal implica

la presentación de signos y síntomas repetidos en el tiempo como brotes o exacerbaciones, seguidos de restauración de la función neurológica afectada, fenómeno conocido como remisión. La diseminación anatómica se revela de manera más sensible a través de la RM o potenciales evocados cerebrales, en particular el visual. Además, los fenómenos inflamatorios que producen la desmielinización del SNC se expresan en el LCR con un incremento de niveles de inmunoglobulinas, con heterogeneidad restringida u oligoclonalidad.

Debido a la complejidad del proceso diagnóstico, se enunciaron diferentes criterios diagnósticos desde el año 1965. El advenimiento de la RM como herramienta diagnóstica fundamental obligó a una nueva revisión de los criterios a utilizar, pero no fue hasta el 2001 que el Panel Internacional para el Diagnóstico de EM presentó los nuevos criterios diagnósticos basados específicamente en el uso de la RM (76, 77).

La definición de EM pediátrica no se ha establecido aún. La mayoría de series publicadas se han basado en los criterios de Poser de 1983, con excepción del límite inferior de edad. El impacto de los criterios diagnósticos de McDonald en pacientes pediátricos deberá establecerse.

En el proceso diagnóstico de EM deben conjugarse los datos clínicos obtenidos de la historia clínica, examen neurológico, exámenes para-clínicos como RM, potenciales evocados y el laboratorio (LCR). Sin embargo, las lesiones hiperintensas y multifocales descritas en RM son sugestivas de EM pero no específicas. Particularmente en pediatría existe una larga lista de condiciones clínicas con evolución fluctuante o recaídas y remisiones, que pueden corresponder a diagnósticos distintos de EM. La presencia de bandas oligoclonales en LCR es inespecífica y pueden observarse en pacientes con otras patologías inflamatorias o infecciosas del SNC y periférico.

CUADRO CLÍNICO DE PRESENTACIÓN

El cuadro clínico de presentación es difícil de comparar entre las series pediátricas publicadas, pues las descripciones no están estandarizadas. En el primer ataque desmielinizante en niños se han

descrito las siguientes asociaciones de síntomas y signos: déficit motor focal y signos piramidales (10.3%-58%); síntomas sensitivos-hemiparestesias (26%-34%); disfunción medular aguda (1%-31%); ataxia cerebelosa (7%-60%); pérdida de visión secundaria a neuritis óptica (19%-22%); neuritis óptica aislada (9%); disfunción de tronco encefálico (13%-25%); signos meníngeos (20%); convulsiones (5%); afasia (4%); signos extrapiramidales (4%) (68, 71, 75, 78).

El diagnóstico de EM en pacientes menores de 10 años es excepcional, resulta interesante describir algunas características particulares de este subgrupo. El cuadro clínico de presentación en estos niños suele ser el de una encefalopatía aguda con cambios en el estado mental (desde confusión a coma), convulsiones y déficits motores prominentes (75, 78). Si consideramos todos los niños, una presentación polisintomática ocurrió en 47 por ciento de una cohorte pediátrica, 38 por ciento mostró clínica tipo-EAD (encefalopatía aguda con múltiples déficits). Si analizamos esta misma cohorte por subgrupos, los pacientes menores de 10 años tuvieron un debut polisintomático en el 76 por ciento, y el 57 por ciento de ellos lo hizo con un cuadro tipo-EAD (75).

La EM tiene un modo diferente de expresión en los pacientes adolescentes o juveniles, quienes suelen mostrar síntomas aislados o combinados, con un patrón de desmielinización más restringido en términos anatómicos, y en ausencia de compromiso del estado mental (presentación monosintomática). Entre estos síndromes desmielinizantes aislados deben consignarse la neuritis óptica, mielitis, síndromes de tronco encefálico (oftalmoplejía internuclear) y ataxia cerebelosa. Esta forma de presentación es similar a la observada en pacientes adultos jóvenes con EM (75).

Los pacientes pediátricos pueden referir otros síntomas como consecuencia de la EM, como fatiga, espasticidad, dificultades de aprendizaje y labilidad emocional. Fatiga es la falta subjetiva de energía mental o física, de severidad tal como para interferir en su desempeño escolar habitual y actividades extracurriculares (72). La espasticidad es uno de los síntomas más frecuentes de EM y está relacionada con el curso de la enfermedad. Se trata de un síntoma más prominente en adultos

que en niños (79). El compromiso cognitivo ha sido demostrado en pacientes pediátricos con EM y requiere atención para brindar apoyo psicopedagógico adecuado en cada caso (80).

NEUROIMÁGENES

La RM cerebro-espinal se ha constituido en una herramienta diagnóstica fundamental en la evaluación de pacientes con EM. Los criterios de RM utilizados para la evaluación de un paciente adulto con diagnóstico presuntivo de EM han sido propuestos y validados por Paty y col, Fazekas y col, y recientemente por Barkhof y col. Estos últimos criterios radiológicos se han incorporado a los criterios diagnósticos de EM de McDonald y col., para contar con evidencia objetiva de diseminación en espacio y en tiempo, características que son diagnósticas de EM.

La lesión radiológica descrita en adultos con EM es una placa redondeada u ovoide, brillante o hiperintensa en secuencias específicas como T2, densidad protónica y FLAIR, distribuidas en la sustancia blanca del centro semioval adyacente a los ventrículos, el cuerpo caloso, el tronco encefálico, el cerebelo, los nervios ópticos y la médula espinal (84, 85). Estas lesiones muestran una orientación perpendicular a los ventrículos laterales, suelen ser pequeñas o discretas (menores de 5mm), con tendencia a exhibir contraste paramagnético incompleto y no uniforme.

Las características de las neuroimágenes de la EM en niños difieren del patrón usual del adulto. Estas lesiones pueden mostrar aspecto tumefacto o pseudo-tumoral, con variable efecto de masa, y pueden ser diferenciadas de procesos tumorales por la asociación con otras lesiones más pequeñas y típicas (86, 87). La presencia de “*black holes*”, agujeros negros o lesiones hipointensas en secuencia T1 sin gadolinio, así como signos indirectos de atrofia encefálica, como espacios subaracnoideos ensanchados, ventriculomegalia y adelgazamiento del cuerpo caloso, está descrita en niños con EM que desarrollan la forma secundaria progresiva de la enfermedad. En el mismo estudio, los pacientes juveniles mostraron en su debut, lesiones desmielinizantes pequeñas en la sustancia blanca periventricular, que siguen el patrón convencional descrito en los pacientes adultos (88, 89).

Los estudios de espectroscopia por RM (RMS) muestran un espectro con reducción del N-acetil-aspartato (NAA) y creatina, junto a un incremento de la Colina y Mio-inositol en las placas desmielinizantes cerebrales de niños con EM, comparado con controles normales para la edad. Si bien se ha descrito en adultos un leve aumento de lactato en la placa aguda, este hallazgo no fue confirmado en niños. La sustancia blanca adyacente a las placas y de apariencia normal en la RM, mostró una conformación metabólica normal, pero la sustancia gris adyacente a las lesiones suele mostrar una reducción del NAA. Estos hallazgos son similares a los descritos en adultos, y se deberían al compromiso axonal y probablemente neuronal, además del daño primario a la mielina, que ocurre como evento temprano y como consecuencia de los repetidos insultos desmielinizantes.

MÉTODOS COMPLEMENTARIOS DE DIAGNÓSTICO

El análisis del LCR resulta más valioso para excluir otras condiciones que pueden provocar síntomas y signos neurológicos, que para establecer el diagnóstico de EM. El examen físico-químico en la fase aguda de brote inflamatorio suele mostrar pleocitosis linfocitaria en porcentajes variables, observándose porcentajes más altos (30-33%) en los niños con debut de la EM por debajo de 10 años, con una celularidad reportada entre 40/mm³ - 103 /mm³. La detección de bandas oligoclonales (BOC) de Ig G presentes en LCR y ausentes en suero, está descrita entre el 65-95% de los pacientes adultos con EM (94, 95).

La utilidad del análisis sérico de anticuerpos contra diferentes proteínas de la mielina, como la glicoproteína oligodendrocítica de la mielina (MOG) y la proteína básica de la mielina (PBM), para predecir en forma temprana la conversión de síndromes desmielinizantes aislados a EM definida, ha sido reportada en adultos (96, 97).

NEUROPATOLOGÍA

La apariencia externa del cerebro de adultos con EM es normal. En los casos crónicos, se pueden observar signos de atrofia con ensanchamiento de surcos y ligero agrandamiento

del sistema ventricular. Se pueden reconocer al corte, lesiones de color grisáceo y textura firme en la superficie del tronco encefálico, médula espinal y nervios ópticos, y se comienzan a hacer aparentes múltiples lesiones de diámetros variables en la sustancia blanca del SNC (85). Si bien la distribución de las placas varía entre pacientes, las siguientes constituyen localizaciones preferenciales: sustancia blanca periventricular, en particular sus ángulos laterales, piso del acueducto y IV ventrículo, pedúnculos cerebelosos, médula espinal en su sector cervical y nervios ópticos.

La EM se define como una enfermedad desmielinizante del SNC caracterizada por desmielinización, inflamación y daño axonal. El marcador histológico diagnóstico es la placa desmielinizante, la cual es la resultante final de diferentes procesos inmunológicos que llevan al daño axonal y de la mielina (98, 99). Morfológicamente, las placas se clasifican en agudas (activas), crónicas activas, crónicas inactivas y placas “*shadow*”, sobre la base de la actividad inflamatoria y extensión cicatrizal (100). En el análisis microscópico, se observa un infiltrado linfocitario perivascular en el estadio temprano de la placa activa. El estadio siguiente se caracteriza por infiltrado tisular difuso, con células inflamatorias y macrófagos que contienen mielina y residuos tisulares en su citoplasma, junto a edema, desmielinización, proliferación e hiperplasia astrocítica. La pérdida de mielina y de oligodendrocitos eventualmente se hace completa. Existe pérdida axonal por edema axonal seguido de transección, desde las etapas tempranas de la formación de la placa (99). Esta lesión axonal se correlaciona con la reducción del pico de NAA en los estudios de espectroscopia por RM, y en los patrones de discapacidad neurológica observados en EM. Las placas crónicas e inactivas tienen bordes claramente demarcados, con pobreza celular, glióticas y desmielinizadas, con pérdida casi completa de oligodendrocitos. Habitualmente ya no se encuentran macrófagos ni células inflamatorias.

El amplio espectro de cambios estructurales observados en las lesiones de pacientes con EM supone la presencia de variaciones dinámicas durante la evolución de la lesión o la enfermedad en sí. Como alternativa, estas variaciones pueden reflejar distintos subtipos de enfermedad o diferentes mecanismos patogénicos que se

desarrollan en diversos pacientes. Lucchinetti y col definieron cinco patrones diferentes de lesiones desmielinizantes: desmielinización con pérdida mínima de oligodendrocitos; desmielinización con destrucción y pérdida de oligodendrocitos; desmielinización con un gradiente de pérdida oligodendroglial dirigido hacia el centro inactivo de la placa; placas destructivas y placas desmielinizantes con destrucción oligodendroglial en la sustancia blanca periplaca.

ETIOPATOGENIA

Se han postulado tres hipótesis para explicar la etiopatogenia de la EM: existencia de una infección viral persistente, presencia de un proceso autoinmune con pérdida de la tolerancia hacia antígenos de la mielina y presencia de un fenómeno de mimica molecular entre antígenos virales y proteínas de la mielina.

Numerosos investigadores han considerado la etiología viral como la más probable en EM. Evidencias indirectas de esta teoría son la distribución particular de la enfermedad, con áreas de alto riesgo y bajo riesgo, estudios serológicos, aislamiento de material genómico viral de tejido cerebral de pacientes con EM y diferentes modelos experimentales virales. Entre los agentes estudiados como posibles causantes de EM figuran el virus herpes (en particular el herpes humano tipo 6), Epstein Barr virus, paramixovirus y retrovirus (102, 103).

En la cascada de eventos pro-inflamatorios que culminan con la desmielinización de los axones, los linfocitos-T activados periféricamente deben interactuar con el endotelio vascular para poder ingresar al SNC a través de la barrera hemato-encefálica. Las moléculas de adhesión juegan un rol fundamental en este proceso, como la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), una glicoproteína que interactúa con varias 2-integrinas (31).

La implicancia de factores genéticos surge de la evidencia de casos familiares de EM y de estudios que muestran una tasa mayor de concordancia para EM en gemelos monocigotos que en dicigotos. En diferentes grupos étnicos, se ha encontrado asociación entre EM y alelos específicos del antígeno humano leucocitario (HLA) clase II, siendo el gen HLA-DRB1 (6p21)

y su alelo DR2 (15), los más frecuentemente involucrados. La asociación confirmada entre EM y los alelos de este gen refuerza la posibilidad de considerarlo como potencial "gen predisponente". Boiko y col confirmaron la asociación de DR2 (15) y EM de inicio juvenil (104-106).

El concepto actual considera que la EM es una enfermedad de etiología multifactorial, resultante del complejo inter-juego entre factores medioambientales disparadores (como las infecciones), una predisposición genética y una activación inmune aberrante (107-109).

CURSO EVOLUTIVO Y PRONÓSTICO

La evolución clínica de la EM del adulto muestra un espectro amplio. La forma evolutiva más frecuente es la EM a recaída-remisión (EM-RR) con una frecuencia del 80 por ciento a los 10 años, seguida por las formas secundaria progresiva (EM-SP) (26%) y primaria progresiva (EM-PP) de la enfermedad, con frecuencias más bajas del 6-14 por ciento.

El curso evolutivo y pronóstico de la EM pediátrica ha sido escasamente reportado. Se describe una forma clínica EM-RR entre el 56-85% de los niños, y una forma EM-SP entre el 8-29 por ciento de los pacientes (31, 66, 67, 69, 107). La ocurrencia de formas EM-PP es excepcional en pediatría, aunque ha sido reportada entre el 3-15 por ciento en algunas series de pacientes (1, 69, 107-109).

La escala expandida del estado de discapacidad (EDSS), diseñada por Kurtzke es el instrumento más utilizado para evaluar la discapacidad neurológica debida al proceso desmielinizante. Si bien es ampliamente utilizada en pacientes adultos con EM, presenta claras limitaciones para su aplicación en niños: no evalúa el compromiso cognitivo; no permite apreciar niveles más bajos e intermedios de discapacidad; no permite evaluar el uso de las manos. Trastornos generales en la cognición, lenguaje y memoria fueron identificados en un grupo de 10 niños con EM evaluados a través de una amplia batería neuropsicológica (49). Severa discapacidad con puntajes de seis o más en el EDSS, han descrito en el 16-20 por ciento de los niños con EM a los 8-10 años de seguimiento (66, 67, 75). Los pacientes con EM de inicio pediátrico requieren

una duración promedio de enfermedad entre 16-20 años para instalar una forma secundaria progresiva de EM y alcanzar un puntaje de 4 en el EDSS (120, 121). Por lo tanto, estos niños alcanzarán niveles de discapacidad más severos a edad más temprana que aquellos pacientes que inician el cuadro en la adultez (122-128).

TRATAMIENTO

El manejo de la EM en pacientes pediátricos debe incluir un tratamiento destinado a suprimir o limitar el fenómeno inflamatorio autoinmune y otro enfocado al manejo de los síntomas dependientes de la enfermedad (espasticidad, infecciones del tracto urinario, fatiga, convulsiones).

Para el manejo de los ataques o recaídas desmielinizantes en niños caben las mismas consideraciones realizadas para el tratamiento agudo de la EAD (3). La pulsoterapia EV con metilprednisolona (MP-EV) tiene indicación en las recaídas severas, que presentan compromiso del estado de conciencia, involucran nervio óptico y/o médula espinal, o cuando existe evidencia radiológica de placas desmielinizantes con efecto expansivo (3, 69). Excepcionalmente, los niños pueden desarrollar recaídas muy severas y rápidamente deteriorantes, las cuales exigen el uso de terapias más agresivas, como plasmaféresis (129) y pulsos E.V. de inmunoglobulina. Las recaídas leves, con exclusivos síntomas sensitivos como parestesias localizadas, no requieren en general tratamiento. El tratamiento corticoesteroide crónico no tiene indicación, ya que no demostró modificar la evolución natural de la enfermedad en adultos, agregando los efectos secundarios que su utilización crónica produce en los niños.

Las terapias inmunomoduladoras, que si han demostrado modificar la historia natural de la enfermedad en adultos, no han sido investigadas con estudios controlados en población pediátrica. Sin embargo, algunas experiencias favorables con el uso de interferones beta (IFN β) y acetato de glatiramer (AG) se han reportado en niños.

Interferón β -1a intramuscular (IFN β -1a IM): la experiencia reportada hasta el momento, aunque limitada, parece indicar que el uso de IFN β -1a IM en niños es bien tolerado (130, 132).

Interferón β -1a subcutáneo (IFN β -1a s.c.): dos estudios de reciente publicación reportan los resultados en dos series de niños con EM. Un grupo de 51 pacientes con EM iniciaron tratamiento con IFN β -1a s.c. antes de los 16 años. Los eventos adversos observados fueron síntomas pseudo-gripales y gastrointestinales leves, así como alteraciones de laboratorio, comparables a las observadas en pacientes adultos tratados. Sin embargo seis pacientes dejaron el tratamiento por eventos adversos (cefalea, depresión, reacción sistémica, náuseas, fatiga, necrosis en sitio de inyección), dos por rechazar las aplicaciones, y uno niño por falta de eficacia. Se registraron dos eventos adversos serios: depresión en un paciente y una reacción sistémica con edema generalizado, fatiga y debilidad en otro niño, resolviéndose ambos con la interrupción de la terapia. Con una media de tratamiento de 1.5 años, la tasa anual de recaídas descendió de 1.9 pre-tratamiento a 0.8 luego de iniciado. La mayoría de los pacientes comenzaron tratamiento con la dosis de 22 ug s.c. tres veces por semana, dosis que fue incrementada a 44 ug si la actividad de la enfermedad aumentaba (132, 133).

El segundo estudio realizado en 24 niños con EM tuvo dos etapas: la primera destinada a determinar la dosis y frecuencia pediátrica adecuada de IFN β -1a s.c., y la segunda destinada a evaluar la tolerabilidad y eficacia de esa dosis durante un período de observación hasta 6 años (134). Durante la primera etapa, solo se observó una reducción significativa en la tasa anual de recaídas cuando se llegó a la dosis de 22 ug s.c. tres veces por semana. La tolerabilidad observada fue comparable a la reportada en adultos, aunque se observaron dos eventos adversos. Una joven genéticamente susceptible desarrolló una forma poliarticular de artritis reumatoidea a los tres meses de recibir tratamiento con 22 ug s.c. dos veces por semana. Otro paciente con EM-SP, con severa discapacidad y depresión pre-tratamiento, tuvo un intento de suicidio al año de terapia. Luego de suspender el tratamiento con IFN β -1a, y debido a la recurrencia de severas recaídas, la familia solicitó reiniciar terapia inmunomoduladora, con buena tolerabilidad durante el siguiente año. Con una exposición total al IFN β -1a de 1- 6 años (media 44.4 meses), 23 de los 24 pacientes seguían en tratamiento, registrando una reducción en la tasa anual de

recaída de 1.8 (media pre-tratamiento) a 0.04 (media post-tratamiento) (134).

Interferón β -1b subcutáneo (IFN β -1b s.c.): un estudio colaborativo multicéntrico (ocho centros) y retrospectivo ha sido recientemente completado. Se evaluaron resultados en 39 pacientes con EM tratados antes de los 18 años con IFN β -1b. Durante un período de tratamiento de 29.2 meses (media), no se registraron eventos adversos serios o inesperados, y los síntomas y alteraciones de laboratorio observados fueron similares a los reportados en adultos. Sin embargo, 22 pacientes discontinuaron tratamiento por diferentes razones: falta de adherencia (4 pacientes); falta de eficacia (5); dolor en el sitio de inyección (1); falta de cobertura (4); sin seguimiento (5), y motivo desconocido (3).

Estos resultados reflejan un razonable perfil de tolerabilidad del IFN β -1b, y están reforzados por algunos reportes de casos aislados. Un niño de siete años con EM infantil de recaída-remisión fue tratado durante tres años con beneficio clínico y excelente tolerabilidad. Un adolescente de 15 años, con EM-SP también registró beneficio con el tratamiento (133, 134).

La dosis empleada en estas publicaciones fue la standard de 0.25 mg (8 MUI) de IFN β -1b recombinante, en forma s.c. en días alternos. Es importante llegar a esta dosis en forma gradual y monitorear la tolerabilidad y los cambios de laboratorio durante el proceso.

Acetato de Glatiramer (AG): una importante ventaja del AG sobre los interferones, es su excelente perfil de tolerabilidad. Sin embargo, su régimen de administración con inyecciones diarias es desventajoso para los pacientes pediátricos. Siete pacientes iniciaron tratamiento con AG antes de los 16 años, con buena tolerabilidad. Durante los dos años de tratamiento reportado, dos de los siete pacientes se encontraban libres de recaídas, pero tres discontinuaron tratamiento por recaídas frecuentes y progresión de la discapacidad. La tasa de recaídas pre-tratamiento (mediana) de 4 (rango 2-4) cayó a 1 (0-4) en el primer año de tratamiento, y a 0 (0-4) en el año subsiguiente.

Un estudio multicéntrico recientemente reportado, evaluó la tolerabilidad y eficacia del

AG en 27 niños con EM. Los eventos adversos observados fueron comparables con los descritos en adultos, si bien el 15 por ciento (4/27) debió interrumpir el tratamiento en forma temporaria o permanente. La media de tratamiento fue de 20 meses, con una reducción del 56 por ciento en la tasa de recaídas. La dosis de AG para niños es la misma que la indicada para adultos: 1 ml (20 mg) s.c. diariamente (136-138).

Tenembaum y col reportaron en 2001 y 2004 los resultados de su estudio en 31 niños con EM que recibieron tratamiento inmunomodulador con IFN β -1a (22ug 3veces/semana), IFN β -1b (8MUI días alternos) y acetato de glatiramer (20mg diarios). La tolerabilidad a los tres tratamientos fue comparable con la reportada en adultos. Estos niños refirieron síntomas pseudo-gripales en el 61 por ciento de los casos, reacción local en el sitio de inyección (eritema) en el 39 por ciento, cefaleas en el 29 por ciento, mialgias y reacción sistémica transitoria en el 6 por ciento, con reducción de los mismos hasta su desaparición en pocos meses. Un aumento transitorio y subclínico de las enzimas hepáticas se observó en el 32 por ciento de los pacientes. La tasa anual de recaídas se redujo en los tres grupos. Un subgrupo interesante de nueve niños menores de 10 años de edad en tratamiento, mostró buena tolerabilidad, manteniéndose el 78 por ciento de ellos libre de recaídas.

Evidentemente será necesario investigar tolerabilidad y eficacia en un número mayor de niños, a través de estudios prospectivos y controlados por períodos más prolongados, a fin de obtener conclusiones que permitan lograr un consenso terapéutico para la EM infantil.

CONCLUSIONES

Un número creciente de niños y adolescentes que padecen EM están siendo rápidamente identificado en virtud de los avances en técnicas de neuroimagen. Es necesario entonces reconsiderar el límite inferior de edad para el diagnóstico de EM, o bien, desarrollar criterios diagnósticos clínicos y radiológicos específicos para pacientes pediátricos con EM. Debe considerarse la particular forma de presentación de la EM en los niños menores de 10 años y establecer claramente el diagnóstico diferencial con las

formas recurrentes y multifásicas de EAD. Como el número de pacientes pediátricos con EM que requerirán tratamiento aumentará con el tiempo, existe una clara necesidad de extender el acceso a las terapias inmunomoduladoras a los niños con formas activas de EM.

REFERENCIAS

- 1. Rust RS.** Multiple sclerosis, acute disseminated encephalomyelitis, and related conditions. *Semin Pediatr Neurol* 2000; 7:66-90.
- 2. Jones CT.** Childhood autoimmune neurologic diseases of the central nervous system. *Neurol Clin* 2003; 21:745-764.
- 3. Tenenbaum S, Chamoles N, Fejerman N.** Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology* 2002; 59:1224-1231.
- 4. Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, Shield L, Harvey AS, Kean MJ.** Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology* 2001; 56:1308-1312.
- 5. Murthy SN, Faden HS, Cohen ME, Bakshi R.** Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics* 2002; 110 (2):21-28.
- 6. Anlar B, Basaran C, Kose G, Guven A, Haspolat S, Yakut A et al.** Acute disseminated encephalomyelitis in children: outcome and prognosis. *Neuropediatrics* 2003; 34:194-199.
- 8. Tenenbaum S.** Encefalomiélitis Diseminada Aguda: estudio prospectivo de una cohorte pediátrica. *Medicina Infantil* 2005; XII (3): 180-191.
- 9. Marchioni E, Ravaglia S, Piccolo G, Furione M, Zardini E, Franciotta D, et al.** Post infectious inflammatory disorders: subgroups based on prospective follow-up. *Neurology* 2005; 65:1057-1065.
- 10. Leake JAD, Albani S, Kao AS, Senac MO, Billman GF, Nespeca MP, et al.** Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiologic, clinical and laboratory features. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:756-764.
- 11. Baum PA, Barkovich AJ, Koch TK, Berg BO.** Deep grey matter involvement in children with acute disseminating encephalomyelitis. *AJNR* 1994; 15:1275-1283.
- 12. Kesselring J, Miller DH, Robb SA, Kendall BE, Moseley IF, Kingsley D, du Boulay EP, McDonald WI.** Acute disseminated encephalomyelitis and MRI findings and the distinction from multiple sclerosis. *Brain* 1990; 113:291-302.
- 13. Singh S, Alexander M, Korah IP.** Acute disseminated encephalomyelitis: MR imaging features. *AJR* 1999; 173:1101-1107.
- 14. Khong PL, Ho HK, Cheng PW, Wong VC, Goh W, Chan FL.** Childhood acute disseminated encephalomyelitis: the role of brain and spinal cord MRI. *Pediatr Radiol* 2002; 32:59-66.
- 15. Lim KE, Hsu YY, Hsu WC, Chan CY.** Multiple complete ring-shaped enhanced MRI lesions in disseminated encephalomyelitis. *Clin Imaging* 2003; 27:281-284.
- 16. Van Meyden CH, de-Villers JFK, Middlecote BD, Terbalanche J.** Gadolinium ring enhancement and mass effect in acute disseminating encephalomyelitis. *Neuroradiology* 1994; 36:221-223.
- 17. Richer LR, Sinclair DB, Bhargava R.** Neuroimaging features of acute disseminated encephalomyelitis in childhood. *Pediatr Neurol* 2005; 32:30-36.
- 18. Bizzi A, Ulug AM, Crawford TO, Passe T, Bugiani M, Bryan RN, Barker PB.** Quantitative proton MR spectroscopic imaging in acute disseminated encephalomyelitis. *AJNR* 2001; 22:1125-1130.
- 19. Mader I, Wolff M, Nagele T, Niemann G, Grodd W, Kuker W.** MRI and proton MR spectroscopy in acute disseminated encephalomyelitis. *Childs Nerv Syst* 2005; 21:566-572.
- 20. Broich K, Horwich D, Alavi A.** HMPAO-SPECT and MRI in acute disseminated encephalomyelitis. *J Nucl Med* 1991; 32:1897-1900.
- 21. Itti E, Huff K, Cornford ME, Itti L, Poruri K, Mishkin FS.** Postinfectious encephalitis. A co registered SPECT and magnetic resonance imaging study. *Clin Nucl Med* 2002; 27:129-130.
- 22. Dale RC, de Sousa C, Chong WK, Cox TC, Harding B, Neville BG.** Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain* 2000; 123: 2407-2422.
- 23. Shoji H, Kusuhara T, Honda Y, Hino H, Kojima K, Abe T, et al.** Relapsing acute disseminated encephalomyelitis associated with chronic Epstein-Barr virus infection: MRI findings. *Neuroradiology* 1992; 34:340-342.
- 24. Alper G, Schor NF.** Toward the definition of acute disseminated encephalitis of childhood. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16:637-640.
- 25. Krupp L, Banwell B, Tenenbaum S, y col.** Development of a consensus definition of multiple sclerosis in children and adolescents: outcome of the International Pediatric MS Study Group. *Neurology* 2006. (En prensa).
- 26. Hung K-L, Liao H-T, Tsai M-L.** Postinfectious encephalomyelitis: etiologic and diagnostic trends. *J Child Neurol* 2000; 15:666-670.
- 27. Seales D, Greer M.** Acute hemorrhagic leukoencephalitis: a successful recovery. *Arch Neurol* 1991; 48:1086-1088.
- 28. Klein C, Wijdicks EFM, Earnest IV F.** Full recovery after acute hemorrhagic leukoencephalitis (Hurst's disease). *J Neurol* 2000; 247:977-979.
- 29. Kuperan S, Ostrow P, Landi MK, Bakshi R.** Acute hemorrhagic leukoencephalitis vs. ADEM: FLAIR MRI and neuropathology findings. *Neurology* 2003; 60:721-722.
- 30. Mader I, Wolff M, Niemann G, Küker W.** Acute haemorrhagic encephalomyelitis (AHEM): MRI findings. *Neuropediatrics* 2004; 35:143-146.
- 31. Legido A, Tenenbaum S, Katsos Ch, Menkes J.** Autoimmune and post infectious diseases. En: JH Menkes, HB Sarnat, BL Maria. *Child Neurology*. Seventh Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2006: 557-657.
- 32. Poser CM, Goutières F, Carpentier MA, Aicardi J.** Shilder's myelinoclastic diffuse sclerosis. *Pediatrics* 1986; 77:107-112.
- 33. Ohtaki E, Murakami Y, Komori H, et al.** Acute disseminated encephalomyelitis after Japanese B encephalitis vaccination. *Pediatr Neurol* 1992; 8:137-139.
- 34. Goutières F, Aicardi J.** Acute neurological dysfunction associated with destructive lesions of the basal ganglia in children. *Ann Neurol* 1982; 12:328-332.
- 35. Shahar E, Andraus J, Savitzki D, Pilar G, Zelnik N.** Outcome of severe encephalomyelitis in children: effect

of high-dose methylprednisolone and immunoglobulins. *J Child Neurol* 2002; 17:810-814.

36. **Gupte G, Stonehouse M, Wassmer E, Coad NA, Whitehouse WP.** Acute disseminated encephalomyelitis: a review of 18 cases in childhood. *J Paediatr Child Health* 2003; 39:336-342.

37. **Kotlus BS, Slavin ML, Guthrie DS, Kodsí SR.** Ophthalmologic manifestations in pediatric patients with acute disseminated encephalomyelitis. *J AAPOS* 2005; 9:179-183.

38. **Thomas GS, Hussain IH.** Acute disseminated encephalomyelitis: a report of six cases. *Med J Malaysia* 2004; 59:342-351.

39. **Straussberg R, Schonfeld T, Weitz R, Karmazyn B, Harel L.** Improvement of atypical acute disseminated encephalomyelitis with steroids and intravenous immunoglobulins. *Pediatr Neurol* 2001; 24:139-143.

40. **Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinshenker BG.** Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002; 58:143-146.

41. **Ramachandranair R, Rafeequ M, Girija AS.** Plasmapheresis in Childhood Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Indian Pediatr* 2005; 42:479-482.

42. **Miyazawa R, Hikima A, Takano Y, Arakawa H, Tomomasa T, Morikawa A.** Plasmapheresis in fulminant acute disseminated encephalomyelitis. *Brain Dev* 2001; 23:424-426.

43. **Balestri P, Grosso S, Acquaviva A, Bernini M.** Plasmapheresis in a child affected by acute disseminated encephalomyelitis. *Brain Dev* 2000; 22:123-126.

44. **Lin CH, Jeng JS, Yip PK.** Plasmapheresis in acute disseminated encephalomyelitis. *J Clin Apheresis* 2004; 19:154-159.

45. **Kimura S, Nezu A, Ohtsuki N, Kobayashi T, Osaka H, Uehara S.** Serial magnetic resonance imaging in children with postinfectious encephalitis. *Brain Dev* 1996; 18:461-465.

46. **Murthy JM, Yangala R, Meena AK, Jaganmohan RJ.** Acute disseminated encephalomyelitis: clinical and MRI study from South India. *J Neurol Sci* 1999; 165:133-138.

47. **Mikaeloff Y, Adamsbaum C, Husson B, Vallée L, Ponsot G, Confavreux C, et al.** MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination in childhood. *Brain* 2004; 127: 1942-1947.

48. **Jacobs RK, Anderson VA, Neale JL, Shield IK, Kornberg AJ.** Neuropsychological outcome after acute disseminated encephalomyelitis: impact of age at illness onset. *Pediatr Neurol* 2004; 31:191-197.

49. **Banwell BL, Anderson PE.** The cognitive burden of multiple sclerosis in children. *Neurology* 2005; 64:891-894.

50. **Ghosh N, DeLuca GC, Esiri MM.** Evidence of axonal damage in human acute demyelinating diseases. *J Neurol Sci* 2004; 222: 29-34.

51. **DeLuca GC, Ebers GC, Esiri MM.** Axonal loss in multiple sclerosis: a pathological survey of the corticospinal and sensory tracts. *Brain* 2004; 127:1009-1018.

52. **Herndon RM, Rudick RA.** Multiple sclerosis and related conditions. In: Herndon RM, Rudick RA, eds. *Clinical Neurology on CD-ROM*. Lippincott-Raven, 1996.

53. **Ichiyama T, Shoji H, Kato M, Sawaiishi Y, Ozawa H, Matsubara T, et al.** Cerebrospinal fluid levels of cytokines and soluble tumor necrosis factor receptor in acute disseminated encephalomyelitis. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 133-137.

54. **Dale RC, Morovat A.** Interleukin-6 and oligoclonal IgG synthesis in children with acute disseminated encephalomyelitis. *Neuropediatrics* 2003; 34: 141-145.

55. **Kumar V, Cotran RS, Robbins SL.** Robbins Basic Pathology, Updated Edition. 7th Edition: Saunders, 2004.

56. **Iwanaga T, Ooboshi H, Imamura T, Mizumasa T, Ibayashi S, Hirakata H, et al.** A case of acute disseminated encephalomyelitis after renal transplantation. *Rinsho Shinkeigaku* 2001; 41: 792-796.

57. **Au WY, Lie AK, Cheung RT, Cheng PW, Ooi CG, Yujenc KY, et al.** Acute disseminated encephalomyelitis after para-influenza infection post bone marrow transplantation. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 455-457.

58. **Tomonari A, Tojo A, Adachi D, Iseki T, Ooi J, Shirafuji N, et al.** Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) after allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2003; 82: 37-40.

59. **Hemachudha T, Griffin DE, Giffels JJ, Johnson RT, Moser AB, Phanuphak P.** Myelin basic protein as an encephalitogen in encephalomyelitis and polyneuritis following rabies vaccination. *N Engl J Med* 1987; 316: 369-374.

60. **Murthy JM.** Acute disseminated encephalomyelitis. *Neuro India* 2002; 50: 238-243.

61. **Fenichel GM.** Neurological complications of immunization. *Ann Neurol* 1982; 12: 119-128.

62. **Wucherpfennig KW, Strominger JL.** Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell* 1995; 80: 695-705.

63. **Jorens PG, VanderBorghet A, Ceulemans B, Van Bever HP, Bossaert LL, Ieven M, et al.** Encephalomyelitis-associated antimyelin autoreactivity induced by streptococcal exotoxins. *Neurology* 2000; 54: 1433-1441.

64. **O'Connor KC, Robinson WH, De-Jager PL, Fukaura H, Iwate M, Chitnis T, et al.** High-throughput analysis of auto antibodies recognizing myelin antigens in acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2005; 64 (Suppl 1):A417. Abstract.

65. **O'Connor KC, Chitnis T, Griffin DE, Piyasirisilp S, Bar-Or A, Khoury S, et al.** Myelin basic protein-reactive auto antibodies in the serum and cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients are characterized by low-affinity interactions. *J Neuroimmunol* 2003; 136: 140-148.

66. **Duquette P, Murray TJ, Pleines J y col.** Multiple sclerosis in childhood: clinical profile in 125 patients. *J Pediatr* 1987; 111: 359-363.

67. **Ghezzi A, Deplano V, Faroni J y col.** Multiple sclerosis in childhood: clinical features of 149 cases. *Multiple Sclerosis* 1997; 3:43-46.

68. **Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnick D y col.** Early onset multiple sclerosis. A longitudinal study. *Neurology* 2002; 59:1006-1010.

69. **Ruggieri M, Polizzi A, Pavone L, Grimaldi LME.** Multiple sclerosis in children under 6 years of age. *Neurology* 1999; 53:478-484.

70. **Simone IL, Carrara D, Tortorella C, Liguori M, Lepore V y col.** Course and prognosis in early onset MS. Comparison with adult-onset forms. *Neurology* 2002; 59:1922-1928.

71. **Ghezzi A.** Clinical characteristics of multiple sclerosis with early onset. *Neurol Sci* 2004; 25:S336-S339.

72. **Banwell BL.** Paediatric multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004; 4:245-252.

- 73. Gadoth N.** Multiple sclerosis in children. *Brain Dev* 2003;25:229-232.
- 74. Bauer HJ, Hanefeld FA.** Multiple sclerosis. Its impact from childhood to old age. *Mayor Problems in Neurology* N° 26, W. B. Saunders Company, 1993.
- 75. Tenenbaum S.** Esclerosis múltiple infantil. En: V Ruggieri, R Caraballo, H Arroyo (Eds.). *Temas de Neuropediatría*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2005: 195-210.
- 76. Mc Donald WI, Compston DAS, Evan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, y col.** Recommended diagnostic criteria in multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50:121-127.
- 77. Polman C, Reingold S, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, y col.** *Ann Neurol* 2005; Nov 10 (en prensa).
- 78. Ruggieri M, Iannetti P, Polizzi A, Pavone L, Grimaldi LME.** Multiple sclerosis in children under 10 years of age. *Neurol Sci* 2004; 25:S326-S335.
- 79. Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, y col.** Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2004; 10:589-595.
- 80. Banwell B, Anderson PE.** The cognitive burden of multiple sclerosis in children. *Neurology* 2005; 64:891-894.
- 81. Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, y col.** MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 1988; 38:180-185.
- 82. Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, y col.** Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38:1822-1825.
- 83. Francis GS, Evans AC, Arnold DL.** Neuroimaging in multiple sclerosis. En: J Antel, ed. *Neurologic Clinics: Multiple sclerosis*. W. B. Saunders Company, 1995; vol 13: 147-171.
- 84. van der Knaap MS, Valk J.** Multiple Sclerosis. En: MS van der Knaap, J Valk, eds.: *Magnetic Resonance of Myelin, Myelination and Myelin Disorders*. 2nd edition, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1995: 297-313.
- 85. Tenenbaum S, Chamoles N, Segura M y col.** Clinical and neuroimaging features of 18 patients with childhood and juvenile multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 1998; 4: 316.
- 86. Tenenbaum S, Segura M, Miranda M y col.** Clinical and Paraclinical differences between Childhood and Juvenile Multiple Sclerosis. *Neurology* 1999; 56 (Suppl 2): 500.
- 87. Triulzi F.** Neuroradiology of multiple sclerosis in children. *Neurol Sci* 2004; 25:S340-S343.
- 88. Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, y col.** Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2000; 21:702-706.
- 89. Hahn CD, Shroff MM, Blaser SI, Banwell B.** MRI criteria for multiple sclerosis. Evaluation in a pediatric cohort. *Neurology* 2004; 62:806-808.
- 90. Link H.** Contribution of CSF studies to diagnosis of multiple sclerosis. *Ital J Neurol Sci* 1987; 6 (Suppl): 57-69.
- 91. Taylor Robinson SD.** Grand Rounds- Hammersmith Hospitals: Distinguishing acute disseminated encephalomyelitis from multiple sclerosis. *BMJ* 1996; 313:802-804.
- 92. Mc Lean BN, Luxton RW, Thompson EJ.** A study of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological disease using isoelectric focusing and the Log IgG-index. A comparison and diagnostic applications. *Brain* 1990; 113: 1269-1289.
- 93. Link H.** Cerebrospinal fluid in immunological CNS diseases. En: JA Aarli, WMH Behand, PO Beha, eds. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1987:444-466.
- 94. Verbeek M, De Reus PM, Weykamp CW.** Comparison of methods for the detection of oligoclonal IgG bands in cerebrospinal fluid and serum: results of the Dutch Quality Control Survey. *Clinical Chemistry* 2002; 48 (9): 1578-1580.
- 95. Pohl D, Rostasy K, Reiber H, Hanefeld F.** CSF characteristics in early-onset multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63: 1966-1967.
- 96. Berger T, Rubner P, Schautzer F, y col.** Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. *N Engl J Med* 2003; 349:139-145.
- 97. Correale J, Tenenbaum S.** Myelin basic protein and myelin oligodendrocyte glycoprotein T-cell repertoire in childhood and juvenile multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2006; 12:1-9 (en prensa).
- 98. Paz Soldan MM, Rodríguez M.** Heterogeneity of pathogenesis in multiple sclerosis: implications for promotion of remyelination. *J Infect Dis* 2002; 186(Suppl 2): S248-S253.
- 99. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, y col.** Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338:278-285.
- 100. Raine CS.** The neuropathology of multiple sclerosis. En: Raine CS, McFarland HF, Tourtellotte WW, eds. *Multiple sclerosis clinical and pathogenetic basis*. London, Chapman & Hall Medical, 1997:149-172.
- 101. Alotaibi S, Kennedy J, Tellier R, Stephens D, Banwell B.** Epstein-Barr virus in pediatric multiple sclerosis. *Jama* 2004; 291:1875-1879.
- 102. Hafler DA.** Multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2004; 113:788-794.
- 103. Stinissen P, Raus J, Zhang J.** Autoimmune pathogenesis of multiple sclerosis: role of autoreactive T lymphocytes and new immunotherapeutic strategies. *Crit Rev Immunol* 1997; 17:33-75.
- 107. Sotgiu S, Pugliatti M, Fois ML, y col.** Genes, environment, and susceptibility to multiple sclerosis. *Neurobiol Dis* 2004; 17:131-143.
- 108. Stewart GJ, McLeod JG, Basted A, Bashir HV, HL.** A family studies and multiple sclerosis: A common gene, dominantly expressed. *Hum Immunol* 1981; 3: 13-29.
- 109. Haines JL, Ter-Minassian M, Bazyk A, Gwella JF, Kim DJ, Terwedow H, et al.** A complete genomic screen for multiple sclerosis underscores a role for the major histocompatibility complex. The Multiple Sclerosis Genetics Group. *Nat Genet* 1996; 13: 469-471.
- 104. Boiko AN, Gusev EI, Sudomoina HA, Alekseenkov AD, Kulakova OG, Bikova OV, et al.** Association and linkage of juvenile MS with HLA-DR2(15) in Russians. *Neurology* 2002; 58: 658-660.
- 105. Sevón M, Sumelahti ML, Tienari P, et al.** Multiple sclerosis in childhood and its prognosis. *Int MS J* 2001; 8:29-33.
- 106. Boutin B, Esquive E, Mayer M y col.** Multiple sclerosis in children: report of clinical and paraclinical

features of 19 cases. *Neuropediatrics* 1988; 19:118-123.

107. Cole GF, Stuart CA. A long perspective on childhood multiple sclerosis. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37: 661-666.

108. Phadke JG, Downie AW. Epidemiology of multiple sclerosis in the north-east (Grampian region) of Scotland. An update. *J Epidemiol Community Health* 1987; 41:5-13.

109. Confavreux C, Aimard G, Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain* 1980; 103:281-300.

122. Kremenutzky M. La historia natural de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2000; 30: 967-972.

123. Kurtzke JF. Further notes on disability evaluation in multiple sclerosis with scale modifications. *Neurology* 1965; 15: 654-661.

124. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33:1444-1452.

125. Trojano M, Liguori M, Zimatore GB, y col. Age-related disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002; 51:475-480.

126. Bauer HJ, Hanefeld F. Multiple Sklerose im Kindesalter. En: F Hanefeld, D Rating, HJ Christen (eds.): Aktuelle Neuropädiatrie 1989. Berlin, Springer-Verlag, 1990: 285-298.

127. Sheremata W, Brown SB, Curless RR. Childhood multiple sclerosis: a report of 12 cases. *Ann Neurol* 1981; 10: 304.

128. Mikaeloff Y, Suissa S, Vallée L, Lubetzki C, Ponsot G, Confavreux C, et al. First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: prognostic factors for multiple sclerosis and disability. *J Pediatr* 2004;

144(2): 246-252.

129. Takahashi I, Sawaishi Y, Takeda O, y col. Childhood multiple sclerosis treated with plasmapheresis. *Pediatr Neurol* 1997; 17:83-87.

130. Pohl D, Rostasy K, Gärtner J, Hanefeld F. Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. *Neurology* 2005; 65:888-890.

131. Tenenbaum S, Segura MJ. Interferon beta-1a is effective and well tolerated in paediatric patients: results of a 6-year study. *Multiple Sclerosis* 2005; 11 (Suppl 1):S78.

132. Tenenbaum S, Banwell B, Boiko A, Eraksoy M, Freedman M, y col. Treatment of childhood and adolescent multiple sclerosis with interferon Beta-1b. *Neurology* 2005; 64 (Suppl 1): A384.

133. Adams AB, Tyor WR, Holden KR. Interferon Beta-1b and childhood multiple sclerosis. *Pediatr Neurol* 1999; 21: 481-483.

134. Schilling S, Haertel C, Sperner J. Follow-up of Interferon Beta-1b treatment in a 15-year-old patient with secondary progressive multiple sclerosis. *Neuropediatrics* 2002; 33:A1-A36.

135. Kornek B, Bernet G, Balassy C, y col. Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics* 2003; 34:120-126.

136. Krupp L, Banwell B, Picone M, Dunn J, Weinstock-Guttman B, y col. Safety and tolerability of Copaxone in paediatric patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2005; 11(Suppl 1):S85.

137. Tenenbaum S, Segura M, Fejerman N. Disease-modifying therapies in childhood and juvenile multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2001; 7 (Suppl 1): S57.

138. Tenenbaum S, Segura MJ. Clinical effect of disease-modifying therapies in early-onset multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62 (Suppl 5): A488.