

Esclerosis múltiple en la infancia

SILVIA N. TENEMBAUM

Neuróloga infantil. Médico Principal a cargo de la Clínica de Esclerosis Múltiple Pediátrica. Servicio de Neurología. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. J. P. Garrahan". Buenos Aires. Argentina.

RESUMEN. Existe en la actualidad evidencia creciente que demuestra el inicio de la Esclerosis Múltiple (EM) en la edad pediátrica, incluso en niños menores de 10 años. Sin embargo, el diagnóstico de EM en la infancia sigue siendo un desafío para pediatras y neurólogos infantiles considerando que los síntomas de presentación son inespecíficos o evocan otras enfermedades del sistema nervioso central (SNC). Esta revisión resume los conocimientos actuales sobre EM pediátrica, incluyendo sus límites diagnósticos, presentación clínica y radiológica, así como su perfil evolutivo y tratamiento.

Palabras clave: infancia, adolescencia, trastorno desmielinizante adquirido, esclerosis múltiple, interferón, acetato de glatiramero.

SUMMARY. There is increasing evidence that Multiple Sclerosis (MS) can begin in the pediatric age group, even in patients younger than 10 years. Nevertheless, the diagnosis of MS in children continues to be a challenge for pediatric neurologists and pediatricians, as the presenting symptoms are unspecific or resemble those seen in many other CNS diseases. This review summarizes current knowledge of the main aspects of pediatric MS, including its diagnostic criteria, clinical and radiologic presenting features, clinical course and treatment.

Key words: childhood, adolescent, acquired demyelinating disorder, multiple sclerosis, interferon, glatiramer acetate.

Los trastornos desmielinizantes adquiridos del sistema nervioso central (SNC) pueden presentar un amplio espectro de fenotipos clínicos y neuro-radiológicos. La encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA o ADEM) es un síndrome desmielinizante multifocal asociado a encefalopatía. Cuando el evento desmielinizante afecta áreas más restringidas o discretas del SNC, sin comprometer el estado mental del paciente, se habla de un síndrome desmielinizante aislado (SDA), como la miелitis transversa (MT), neuritis óptica (NO), síndromes de tronco encefálico y neuromiелitis óptica (NMO), cuyos criterios diagnósticos en adultos son objeto de revisión permanente.

Si bien estos síndromes desmielinizantes son habitualmente monofásicos en niños, pueden observarse recurrencias y se plantea entonces la posibilidad diagnóstica de una esclerosis múltiple (EM). Contamos en la actualidad con escasa información sobre el riesgo de progresión a EM en un niño a partir de un evento desmielinizante aislado inicial. Debemos además considerar que resta aún demostrar si los actuales criterios diagnósticos de EM para pacientes adultos^{1,2} son aplicables en los pacientes pediátricos³.

Se agrega a esta dificultad el advenimiento de drogas inmunomoduladoras para el tratamiento de algunas formas recurrentes de enfermedades desmielinizantes, en especial la EM, situación que exige establecer diagnósticos precisos.

La esclerosis múltiple (EM) sigue siendo reconocida como una "enfermedad del adulto joven", que

característicamente se inicia entre los 20 y 40 años. El diagnóstico de EM ha sido históricamente ignorado en niños. Pero el advenimiento de nuevas técnicas de diagnóstico radiológico como la resonancia magnética nuclear (RMN) permitió un mejor reconocimiento de las diferentes condiciones desmielinizantes en pacientes pediátricos, aumentando notablemente el interés en la EM pediátrica en las últimas dos décadas.

Una amplia variedad de términos se han utilizado para denominar esta condición desmielinizante cuando se desarrolla en niños, incluyendo *EM de inicio temprano*, *EM de inicio pediátrico*, *EM infantil*, *EM pediátrica*. Existe incluso controversia sobre la utilización del término "pediátrico" ya que dependiendo del estudio, el límite superior de edad se establece en un rango que va desde los 15 a los 21 años. Para unificar conceptos, y siguiendo los criterios actuales considerados por el "Panel Internacional de estudio de Esclerosis Múltiple Pediátrica y enfermedades asociadas", se aplicará el término EM pediátrica cuando el primer evento desmielinizante ha ocurrido en un individuo antes de cumplir los 18 años de edad⁴.

Una evaluación de los trabajos recientemente publicados nos permite estimar que un 2,7-5,6% de todos los casos de EM se han iniciado antes de los 16 años, y un 0,2-0,7% han sido diagnosticados antes de los 10 años de edad⁵⁻¹². Sin embargo, debe tenerse en consideración que la mayoría de estos trabajos reporta datos obtenidos en forma retrospectiva en pa-

cientos diagnosticados en la edad adulta, quienes refirieron algunos síntomas que luego se interpretaron como las manifestaciones iniciales de la EM.

El objetivo de esta revisión es actualizar el concepto de EM pediátrica estableciendo sus límites diagnósticos, las formas clínicas de presentación, las características de la RMN en niños y adolescentes, así como la información epidemiológica y fisiopatológica más actualizada.

□ Definición de EM en pediatría y criterios diagnósticos

En ausencia de un marcador biológico específico, el diagnóstico de EM sigue siendo esencialmente clínico y se sustenta en el hallazgo de signos y síntomas que reflejen el compromiso de la sustancia blanca con diseminación anatómica y temporal. La diseminación temporal implica la presencia de signos de disfunción neurológica repetidos en el tiempo como brotes o exacerbaciones, seguidos de restauración de la función neurológica afectada, fenómeno conocido como remisión. La diseminación espacial o anatómica es revelada de manera más sensible a través de la RM o los potenciales evocados cerebrales, en particular el visual. Debemos considerar, además, que los fenómenos inflamatorios que producen desmielinización del SNC se expresan en el LCR con un incremento de los niveles de inmunoglobulinas, con heterogeneidad restringida u oligoclonalidad.

Debido a la complejidad del proceso diagnóstico, diferentes criterios diagnósticos han sido enunciados, como los criterios de Schumacher (1965)¹³, Poser y *col.* (1983)¹⁴ y los actuales, surgidos del Panel Internacional para el Diagnóstico de EM y publicados por McDonald y *col.* (2001)¹, criterios que recientemente han sido objeto de revisión (2005)². Pero los criterios diagnósticos de McDonald son válidos para pacientes mayores de 10 años. El Panel Internacional para el Estudio de EM Pediátrica, integrado por neurólogos infantiles y de adultos, así como investigadores en el campo de la genética, epidemiología, neuropsicología y enfermería, publicó recientemente definiciones consensuadas para el mejor reconocimiento de las diferentes condiciones desmielinizantes inflamatorias del SNC que ocurren en pediatría, tanto aquellas autolimitadas como crónicas, con especial referencia a la EM pediátrica¹⁵.

Definición de EM pediátrica

1.- La EM de inicio infantil y juvenil es aquella condición caracterizada por múltiples episodios desmielinizantes del SNC separados en tiempo y espacio, cumpliendo los criterios diagnósticos de McDonald pero eliminando todo límite inferior de edad¹⁵.

El diagnóstico será entonces aplicable a pacientes menores de 18 años al momento de presentar su primer evento clínico. Los eventos neurológicos deben estar separados por un periodo de 3 meses, y ocurrir por lo menos 1 mes después del retiro de los corticoides, para evitar confusión con las pseudo-recaídas por dependencia de corticoides. Estos criterios diagnósticos suponen la demostración de diseminación en espacio y tiempo del proceso desmielinizante, según los cuales la RMN puede utilizarse como marcador, cuando se cumplen ciertos requisitos.

2.- Los criterios para considerar una “RMN positiva” y confirmar diseminación en espacio, son los mismos señalados por McDonald para pacientes adultos, sólo que aquí también aplican a individuos menores de 10 años. La RMN debe mostrar al menos 3 de las siguientes 4 características: 1) nueve o más lesiones en la sustancia blanca, o una lesión que capte gadolinio; 2) tres o más lesiones deben ser periventriculares; 3) una lesión yuxtacortical; 4) una lesión infratentorial. La diseminación en espacio también se satisface si sólo existen dos lesiones en la sustancia blanca del SNC (al menos una en cerebro) y un LCR positivo, es decir, con presencia de bandas oligoclonales intratecales o un índice elevado de IgG.

3.- Al igual que en pacientes adultos, la RMN puede utilizarse para satisfacer los criterios de diseminación en tiempo siguiendo al evento clínico inicial, y aún en ausencia de un nuevo evento clínico o recaída. La RMN realizada luego de tres o más meses del evento clínico inicial, debe mostrar nuevas lesiones brillantes en T2/FLAIR o lesiones que capten gadolinio en T1 tras la administración del contraste.

De acuerdo a estas definiciones, todo niño que ha presentado dos eventos desmielinizantes discretos, separados en tiempo y espacio, reúne los criterios diagnósticos para EM Pediátrica, siempre que se haya considerado y descartado el diagnóstico de Neuromielitis Óptica Recurrente.

En las circunstancias especiales de un niño cuyo evento desmielinizante inicial fue diagnosticado como EMDA, la ocurrencia de un segundo evento que no corresponde al diagnóstico de EMDA multifásica o recurrente, no debería ser tomado como definitivo para el diagnóstico de EM. El consenso del panel internacional considera que debiera requerirse evidencia adicional de diseminación en tiempo, ya sea con la aparición de nuevas lesiones en una nueva RMN obtenida a los 3 meses del segundo evento clínico, o la ocurrencia de un tercer evento clínico desarrollado al menos 3 meses después del segundo brote. El propósito de agregar estos exigentes criterios para el diagnóstico de EM en pediatría se fundamenta en la posibilidad de que un evento inicial de EMDA seguido de un segundo evento desmielinizante no-

EMDA podría aún reflejar una condición desmielinizante transitoria y autolimitada. Se evita de esta manera rotular a un niño con un diagnóstico incorrecto de enfermedad crónica, progresiva y recurrente, con las implicancias terapéuticas que ello supone^{15,16}.

❑ Características clínicas de presentación

La mayoría de las series pediátricas publicadas coinciden en ubicar la edad de inicio entre 8-14 años (promedio), así como un predominio femenino de la condición, con relaciones mujeres:varones que varían entre 1,3:1 a 3:1^{5,17,18}. Resulta interesante las diferentes frecuencias de sexo observadas en una cohorte pediátrica con EM de acuerdo a la edad de inicio¹⁹. Los niños con inicio de síntomas antes de los 5 años de edad mostraron claro predominio masculino (1:2,2); la relación fue 1:1 entre los pacientes que desarrollaron la enfermedad entre los 5-10 años, y sólo se observó un claro predominio femenino en el grupo juvenil o post-puberal, con inicio de síntomas luego de los 10 años (1,9:1).

En relación a esta observación, en una serie pediátrica italiana se ha descrito un predominio femenino aún más significativo durante la pubertad, con una relación de 4,2:1 en aquellos pacientes con inicio de síntomas entre 13-15 años²⁰. Estos hallazgos sugerirían que los cambios hormonales relacionados con la pubertad podrían interactuar con el sistema inmune y neuroendocrino, e influir en la evolución de algunas enfermedades auto inmunes, modificando la respuesta humoral y celular^{10,21,22}.

El compromiso de los diferentes sistemas funcionales neurológicos en el cuadro de presentación varía ampliamente en topografía y frecuencias si consideramos las diferentes series publicadas, retrospectivas en su mayoría e integradas predominantemente por pacientes adolescentes con EM. Los síntomas y signos de presentación descritos incluye: déficit motor focal y signos piramidales (10,3-62%); síntomas sensitivos-hemiparestesias (26-34%); disfunción medular aguda (1-31%); ataxia aguda (7-60%); pérdida de visión secundaria a neuritis óptica (0-52%); disfunción de tronco encefálico (13-33%); signos meníngeos (20%); convulsiones (5%); afasia (4%) y signos extrapiramidales (4%)^{5,6,9,11,19,20,23-26}. Una presentación polisintomática ha sido descrita en el 10-67% de las series publicadas. El compromiso del estado de conciencia está descrito entre el 6-14% de los niños, aunque la información publicada es insuficiente para establecer con certeza si se trataba de cuadros compatibles con EMDA.

El diagnóstico de EM en niños menores de 10 años es excepcional y merece que destaquemos al-

gunas características particulares de este subgrupo, considerando las escasas series publicadas^{8,19,23}. El cuadro clínico de presentación suele ser polisintomático, con características de encefalopatía aguda, cambios en el estado mental (desde confusión a coma), ataxia, convulsiones y déficit motor focal. De acuerdo a los datos de una de estas series, el 76% de los niños menores de 10 años mostró un cuadro polisintomático de presentación, y el 57% de ellos presentó una encefalopatía aguda asociada cumpliendo criterios clínicos y radiológicos para EMDA, con convulsiones sólo presentes en los niños menores de 5 años¹⁹.

Los pacientes pediátricos que padecen EM pueden también referir otros síntomas asociados a su enfermedad, 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 en las actividades extracurriculares, y su frecuencia en niños es tan alta como el 49% de acuerdo a una reciente publicación²⁷. Su adecuado reconocimiento permitirá brindar al niño tratamiento específico. La espasticidad es uno de los signos neurológicos prominentes en pacientes adultos y puede observarse también en niños, instalándose como consecuencia de la progresión del proceso degenerativo²⁸. El compromiso neurocognitivo y psiquiátrico ha sido demostrado en pacientes pediátricos con EM^{27,29}. Trastornos de ansiedad y depresión han podido ser diagnosticados cuando los niños con EM fueron sometidos a evaluaciones psiquiátricas específicas, por lo que debiera considerarse su inclusión en la atención habitual de estos pacientes.

❑ Neuroimagen

Los estudios de RMN en niños con EM comparten muchas de las características descritas en pacientes adultos, mostrando lesiones multifocales y asimétricas distribuidas en la sustancia blanca del centro semioval adyacente a los ventrículos laterales, sustancia blanca subcortical y cuerpo calloso. Estas lesiones son brillantes o hiperintensas en secuencias específicas como T2 y FLAIR (Figura 1). De forma redondeada u ovoide, las placas suelen mostrar extensiones perpendiculares al eje mayor del cuerpo calloso, denominadas dedos de Dawson (Figura 2)³⁰⁻³⁴. Las lesiones suelen también observarse en el cerebelo, pedúnculos cerebelosos, tronco encefálico, médula espinal y en la sustancia gris profunda de los ganglios basales y tálamos. Puede observarse refuerzo paramagnético (gadolinio) en anillo incompleto o abierto³⁵ (Figura 3-a) o con un patrón nodular en aquellas lesiones más recientes. El estudio

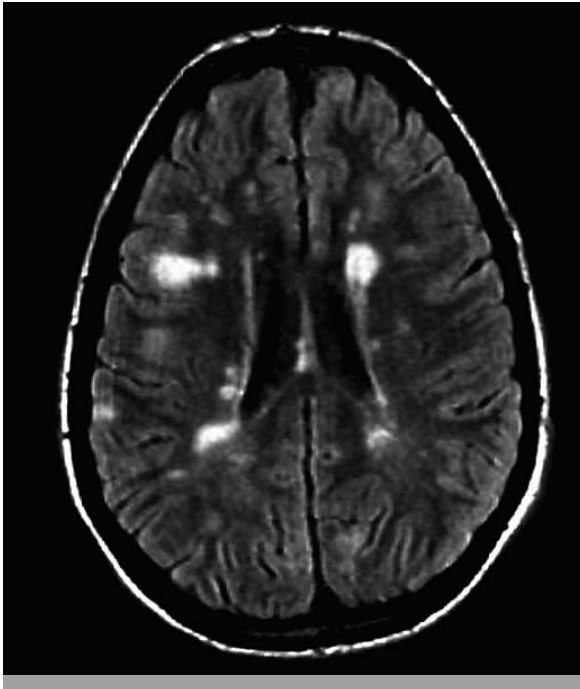


Figura 1 RMN de cerebro, FLAIR axial con múltiples lesiones hiperintensas en la sustancia blanca periventricular y juxtacortical bihemisférica, en oportunidad del primer evento clínico en un adolescente de 15 años, caracterizado por hemiparestesias derechas, seguidas de monoparesia crural derecha y vómitos. El paciente tenía BOC positivas, y desarrolló dos recaídas durante el primer año de enfermedad. Diagnóstico: esclerosis múltiple pediátrica (EM juvenil).



Figura 3-a RMN de cerebro, T1 con gadolinio axial: extensa lesión hipointensa con efecto expansivo, fronto-parietal izquierda, con refuerzo perilesional en anillo abierto o incompleto luego de la administración de gadolinio. Paciente de 9 años cursando su primer evento clínico: hemiparestesias derechas, hemiparesia braquio-crural derecha, crisis focales y cefalea.

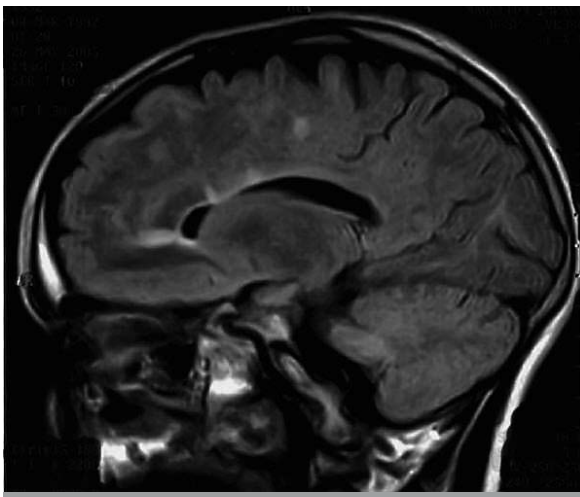


Figura 2 RMN de cerebro, FLAIR parasagital con lesiones ovoides perpendiculares al eje mayor del cuerpo calloso (dedos de Dawson) en un niño de 11 años, correspondiente a su primera recaída, NO retrobulbar izquierda. El primer evento clínico ocurrido 20 meses antes se caracterizó por diplopía de 7 días de evolución debida a una oftalmoplejía internuclear. Diagnóstico: EM pediátrica (juvenil).

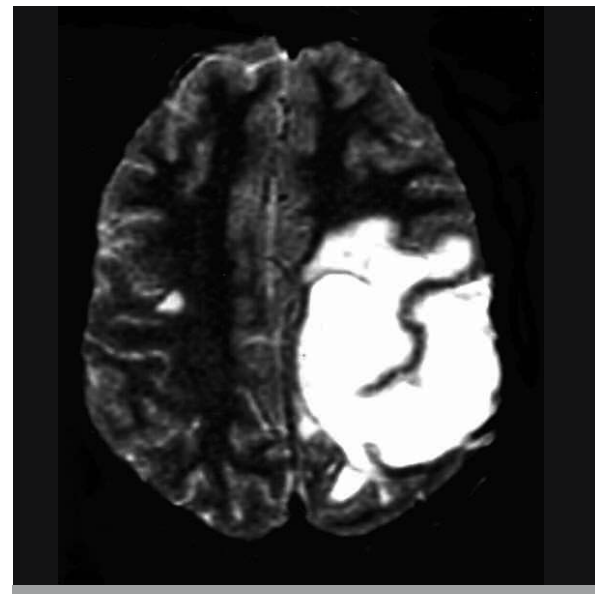


Figura 3-b T2 axial: extensa lesión desmielinizante tumefacta. Nótese la pequeña lesión ovoide en la sustancia blanca contralateral. La paciente desarrolló tres recaídas en los siguientes dos años. Diagnóstico: EM pediátrica (infantil).

KIDMUS señala que la presencia de lesiones ubicadas perpendicularmente al eje mayor del cuerpo caloso, así como las lesiones de sustancia blanca de bordes bien definidos tuvieron un fuerte valor predictivo de recurrencia en niños con un primer evento desmielinizante³⁶.

Los niños menores de 10 años con EM no sólo muestran un cuadro clínico inicial peculiar. La RMN realizada en oportunidad del primer ataque difiere en general del patrón usual del adulto, mostrando lesiones pobremente definidas y con tendencia a la con-

fluencia de acuerdo a las características descritas en series pediátricas publicadas^{19, 33, 34, 37}, características neuroradiológicas identificadas habitualmente en pacientes con EDA^{16, 38} (Figuras 4). Algunas placas pueden mostrar aspecto tumefacto, con variable efecto de masa, y son habitualmente diferenciadas de los procesos genuinamente tumorales por la asociación con otras lesiones más pequeñas y típicas de EM (Figura 3-b) así como por las características de la espectroscopia^{39, 40}. La presencia de “black holes”, agujeros negros o lesiones hipointensas en secuencia T1 sin

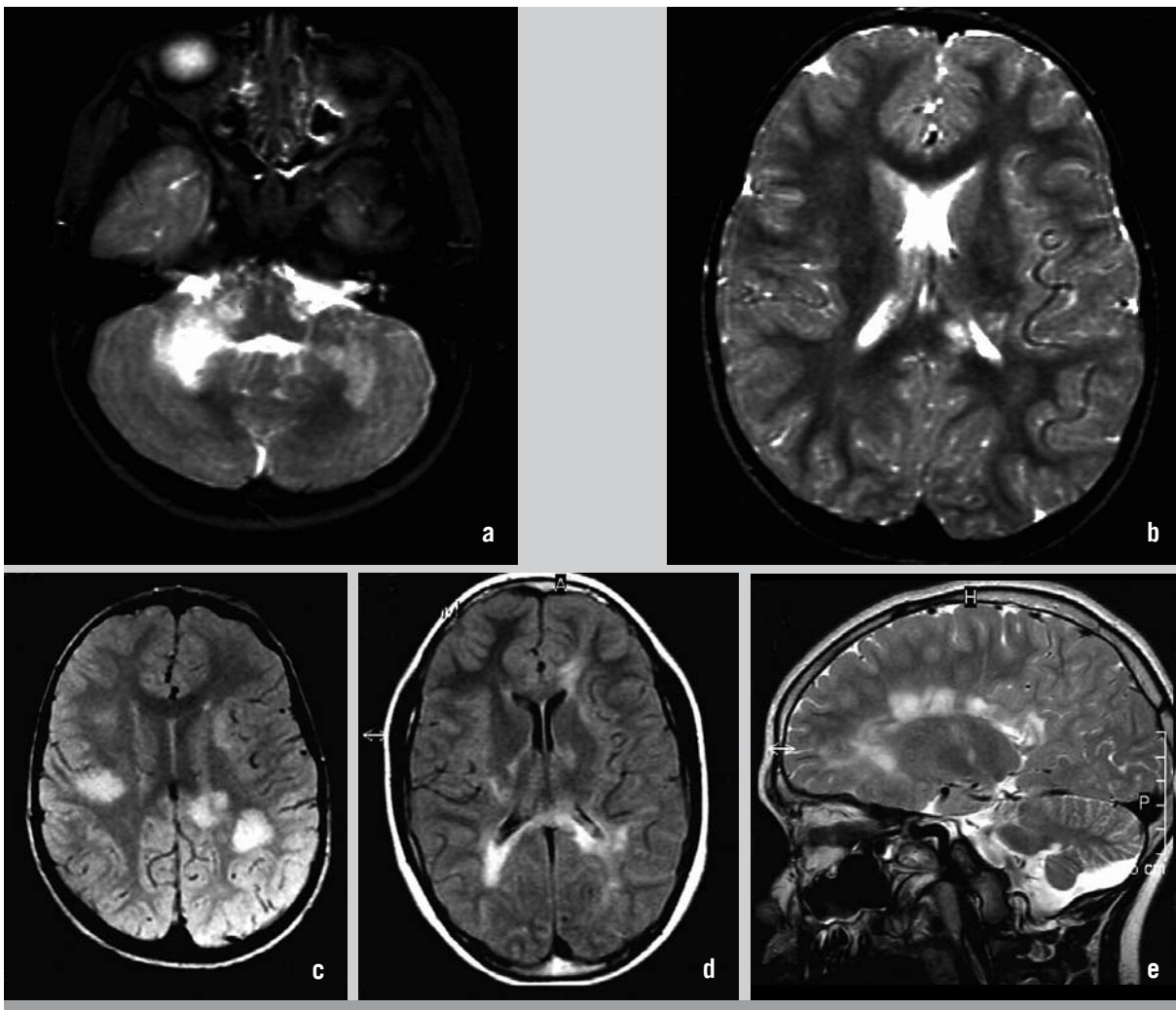


Figura 4 Niño de dos años que presenta somnolencia, ataxia aguda, afasia, y pérdida de la marcha progresiva con paraparesia y disfunción esfinteriana, 15 días después de un catarro de vías aéreas superiores (primer evento). La RMN de cerebro T2 axial muestra lesiones hiperintensas mal definidas en sustancia blanca cerebelosa bilateral, con extensión al pedúnculo cerebeloso medio derecho (a) asociadas a lesiones más discretas en la sustancia blanca cerebral periventricular y cuerpo caloso (b), sugestivas de EMDA. Presentaba BOC positivas en LCR. Cuatro meses después, y luego de 20 días de un cuadro viral respiratorio, presenta su segundo evento con trastornos deglutorios, ataxia, hemiparesia derecha y signos piramidales bilaterales, sin encefalopatía asociada. La RMN de cerebro axial FLAIR muestra múltiples lesiones hiperintensas de aspecto tumefacto y bordes poco definidos, periventriculares y subcorticales bihemisféricas (c). RMN de control, FLAIR axial (d) y parasagital (e) realizada a los 6 años de evolución, con lesiones bihemisféricas confluentes y lesiones características en cuerpo caloso. Diagnóstico: EM pediátrica (infantil).

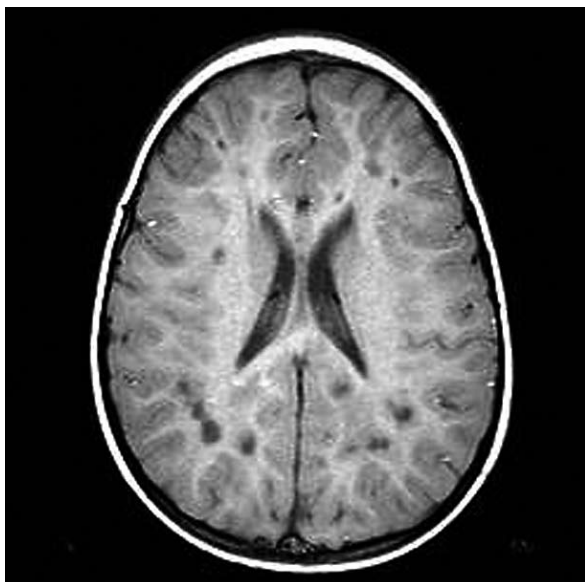


Figura 5-a RMN de cerebro, T1 axial con gadolinio: múltiples lesiones hipointensas, con densidad similar al LCR (black holes) en la sustancia blanca cerebral periventricular, subcortical y en cuerpo caloso. Niño de 3 años, cursando su segundo evento desmielinizante (debilidad bilateral y asimétrica en miembros superiores), a los dos meses de presentar el primer evento clínico, con disfunción de tronco encefálico.



Figura 5-b T2 axial: múltiples lesiones hiperintensas predominantes en cuerpo caloso, con tendencia a la confluencia periventricular posterior, con ventriculomegalia discreta y espacios subaracnoideos amplios. Se trata del mismo niño luego de un año de evolución y progresivo deterioro motor sin recaídas clínicas, con paraparesia espástica y pobre control axial. Diagnóstico: EM pediátrica -secundaria progresiva.

gadolinio (Figura 5-a), así como signos indirectos de atrofia encefálica (espacios subaracnoideos amplios, ventriculomegalia y adelgazamiento del cuerpo caloso) (Figura 5-b), suelen observarse en niños con EM cuando desarrollan la forma secundaria progresiva o fase degenerativa de la enfermedad¹⁹.

Los criterios diagnósticos de McDonald y *col.* aplican los criterios radiológicos publicados por Barkhof y *col.*³² y Tintoré y *col.*⁴¹ para considerar una "RM positiva" en pacientes adultos, tanto para confirmar la diseminación en espacio como en tiempo, y han sido enunciados con anterioridad. Sin embargo, la aplicación de estos mismos criterios en pacientes pediátricos y en los menores de 10 años en particular resulta problemática. En un estudio recientemente publicado, sólo el 53% de los 20 niños que cumplían criterios diagnósticos de Poser y *col.* para EM clínicamente definida cumplieron los criterios radiológicos de McDonald al momento de su primer evento clínico, y sólo el 67% los cumplió en oportunidad de la subsiguiente recaída³.

La reciente revisión de estos criterios² acorta el intervalo requerido para la aparición de nuevas lesiones en T2 o con refuerzo post-gadolinio, de 3 meses a sólo 1 mes. Estos nuevos criterios revisados deben también ser validados en pacientes pediátricos.

Los estudios de espectroscopia por RM realizados en niños mostraron hallazgos similares a los reportados en pacientes adultos con EM, con reducción de los niveles de *N*-acetyl-aspártico (*NAA*) en las lesiones agudas (indicando pérdida neuronal), aumento en los niveles de colina, reflejando remielinización, e incrementos en los de mioinositol, indicativo de gliosis^{42, 43}. Estudios realizados con técnicas de difusión (DTI) muestran que la sustancia blanca aparentemente normal se encuentra mínimamente afectada en niños con EM comparada con controles⁴⁴.

□ Métodos complementarios de diagnóstico

El análisis del LCR tiene más utilidad en excluir otras condiciones que pueden provocar similares síntomas y signos neurológicos que para establecer el diagnóstico definitivo de EM. El examen físico-químico en la fase aguda del brote inflamatorio suele mostrar pleocitosis linfocitaria en porcentajes variables, observándose los valores más altos (30-33%) en los niños que inician su EM por debajo de 10 años, con una celularidad reportada entre 40 y 103/mm³^{8, 45, 46}.

La detección de bandas oligoclonales (BOC) de IgG en LCR y ausentes en suero está descrita entre el 65-95% de los pacientes adultos con EM⁴⁷⁻⁵⁰. La frecuencia reportada en niños es variable y quizás se deba a diferencias en la metodología empleada.

La determinación de las BOC por enfoque isoeléctrico o isoelectrofocalización seguido de inmunofluorescencia^{51, 52} es el método más sensible y fue la técnica utilizada por Pohl y *col.* en una cohorte pediátrica con EM, hallando BOC positivas en el 92% de los pacientes⁵³.

La realización de potenciales evocados (PE) cerebrales multimodales (visuales, somato sensitivos y auditivos de tronco) en pacientes con eventos clínicos desmielinizantes, puede revelar el compromiso del SNC en áreas diferentes a las implicadas por la semiología neurológica o la historia del paciente. Los PE multimodales realizados en 85 niños con SDA monofocal permitieron demostrar el compromiso adicional de otras áreas anatómicas subclínicas, confirmando la diseminación espacial del proceso⁵⁴. El 82% de los niños evocaron respuestas patológicas en al menos una modalidad, el 40% en dos modalidades y el 13% en las tres. Los PE visuales fueron los más sensibles y revelaron lesiones clínicamente silentes en el 46% de los pacientes.

La determinación de anticuerpos contra diferentes proteínas de la mielina, como la glicoproteína oligodendrocítica de la mielina (MOG) y la proteína básica de la mielina (PBM), parece predecir en forma temprana la conversión de síndromes desmielinizantes aislados a EM definida en pacientes adultos⁵⁵. En un estudio de reciente publicación realizado en niños y adolescentes con EM se encontraron respuestas linfocitarias anti-PBM y un repertorio de respuesta anti-MOG con patrones similares a los observados en un grupo de pacientes adultos con EM⁵⁶.

□ Curso evolutivo y pronóstico

El curso evolutivo de la EM pediátrica ha sido escasamente descrito. La forma evolutiva con brotes y remisiones o recaída-remisión se describe en el 56-97% de los niños con EM, y la forma secundaria progresiva en el 8-29% de los pacientes^{5, 7, 8, 11, 19, 24, 57}. La forma evolutiva primaria-progresiva es excepcional en pediatría, si bien está reportada en el 3-15% de algunas series^{6, 8, 45, 58, 59}.

Los estudios sobre historia natural de la EM en pacientes adultos muestran que el inicio temprano de la enfermedad así como una larga remisión entre el primer y segundo ataque predicen un pronóstico más favorable⁶⁰⁻⁶². En el 40-60% de los niños con EM, la primera recaída suele ocurrir dentro del año que sigue al ataque inicial^{8, 58, 59}. La frecuencia de recaídas publicadas en pacientes pediátricos muestra una amplia variación. Mientras un estudio reporta una tasa anual de recaídas promedio de $0,54 \pm 0,05$ otras series pediátricas describen tasas anuales de recaídas sustancialmente mayores, entre 1,9^{63, 64} a 2,8⁶⁵. Los

pacientes adultos con EM tienden a mostrar a largo plazo una disminución espontánea en la frecuencia de recaídas⁶². Los niños con EM tienden a mostrar índices de recaídas más altos que los adultos, tanto en el primer año de enfermedad como en la evolución posterior^{7, 19, 23, 24, 59}.

La Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS), diseñada por Kurtzke^{66, 67} es el instrumento más utilizado para evaluar discapacidad neurológica debida a un proceso desmielinizante. Si bien es ampliamente utilizada en pacientes adultos con EM, presenta claras limitaciones para su aplicación en niños: no evalúa el compromiso neurocognitivo; no permite apreciar niveles más bajos e intermedios de discapacidad; no permite evaluar el uso de las manos. Los niños con EM son particularmente vulnerables a la disfunción cognitiva⁶⁸. Una amplia variedad de trastornos cognitivos, incluyendo dificultades atencionales, en la nominación, lenguaje, memoria visual y verbal e integración visomotora, se identificaron en un grupo de 10 niños con EM evaluados a través de una amplia batería neuropsicológica²⁹. Todos los pacientes mostraron dificultades en al menos un test. Déficit cognitivos similares fueron reportados en otra serie de 35 niños con EM, con un 63% de niños mostrando fallos en un test implementado, y un 37% revelando un compromiso cognitivo mayor con dos áreas involucradas²⁷.

Los niños con EM requieren de 16 a 20 años (promedio) de enfermedad para instalar una forma secundaria progresiva de EM y alcanzar una puntuación de 4 en la escala de EDSS, comparado con los pacientes adultos que requieren de 7 a 10 años^{5, 9, 11, 19, 20, 69}. Sin embargo, y a pesar que los niños requieran el doble de tiempo para llegar a una discapacidad sostenida, los estudios de historia natural sugieren que la conversión a la forma secundaria progresiva con severa discapacidad se observa finalmente a una edad más temprana que los individuos que inician su enfermedad en la edad adulta^{9, 69, 70}.

Las frecuencias de mortalidad entre 5-40% han sido descritas en algunas series pediátricas durante los primeros 10 años de enfermedad^{18, 19, 71}.

Los factores pronósticos de severidad en EM pediátrica han sido objeto de revisión en varias series a través del análisis univariado y multivariado de las características clínicas del evento inicial^{69, 72}. El estudio realizado en 197 niños pertenecientes a la base de datos francesa, en quienes todo segundo evento desmielinizante fue considerado diagnóstico de EM, estableció que el riesgo de severidad fue mayor en las niñas; en los pacientes con breves intervalos entre los dos primeros ataques (<1 año); en los niños que cumplían los criterios radiológicos para EM pediátrica en el evento inicial; en aquellos

que no mostraron encefalopatía en el cuadro inicial; y en los que presentaron un curso secundario progresivo⁷². En el estudio italiano se analizó la información disponible de 83 niños con EM, y se describen como factores de riesgo el curso secundario progresivo, la presencia de disfunción esfinteriana en el cuadro inicial y un primer intervalo inter-ataques menor de un año⁶⁹. La información acumulada hasta el momento sugiere que el inicio temprano del proceso desmielinizante, es decir en edad pediátrica, no constituye por sí mismo un factor predictivo de evolución favorable.

Estudios multicéntricos y longitudinales que utilicen criterios diagnósticos y de seguimiento consensuados son necesarios para establecer con mayor precisión la progresión de la enfermedad en pacientes pediátricos, la evolución del compromiso motor, psiquiátrico y cognitivo, así como el efecto potencial de los tratamientos inmunomoduladores⁷³.

□ Síndrome desmielinizante aislado, encefalomiелitis diseminada aguda y esclerosis múltiple

La EM en niños puede iniciarse como un evento o síndrome desmielinizante aislado (SDA) o un cuadro polisintomático sugestivo de EMDA.

El SDA es definido como el primer evento agudo desmielinizante del SNC, monofocal o multifocal, que compromete un área restringida del neuroeje, como los nervios ópticos, tronco encefálico o la médula espinal, en ausencia de fiebre y usualmente sin signos clínicos de encefalopatía (excepto en los SDA que afectan tronco encefálico)¹⁵. Si bien los factores pronósticos que determinan cuando un niño con un primer SDA o EMDA desarrollará eventualmente una EM no han sido aún establecidos, algunos estudios publicados intentan hacerlo.

Los síntomas visuales se ubican entre las manifestaciones iniciales más frecuentes en pacientes adultos con EM (15-30%). El Grupo de estudio de Neuritis Óptica publicó en 2003 que el riesgo de padecer EM en los 10 años siguientes a un evento único de NO en un paciente adulto era del 38%, riesgo que se incrementaba al 56% si en la RMN de cerebro inicial se detectaba una o más lesiones desmielinizantes⁷⁴. En pacientes pediátricos algunos autores han publicado que el riesgo de padecer EM siguiendo a un evento de NO estaría en el orden del 25% o aún menos⁷⁵⁻⁷⁹ mientras que otros autores no encontraron diferencia con los datos publicados en adultos^{80,81}.

La cohorte pediátrica más numerosa publicada hasta el momento es la KIDMUS (KIDMUS Pediatric MS Cohort)⁸² cuyos datos surgen de la *European Database for Multiple Sclerosis*⁸³ e incluye 296 pa-

cientes seguidos a partir de un evento desmielinizante inicial. De ellos, 168 niños (57%) presentaron una o más recaídas clínicas, recibiendo entonces el diagnóstico de EM. El 28% de los niños que tuvieron un diagnóstico inicial de EMDA desarrollaron EM. Pero debemos considerar que al no contar con suficientes detalles de las subsiguientes recaídas, no puede descartarse que se hayan incluido pacientes con EMDA recurrente o multifásica.

Comparativamente, el diagnóstico de EM se confirmó en el 86% de los niños con un cuadro inicial de NO, y en el 50% de los que presentaron disfunción de tronco encefálico. Los predictores de un segundo ataque o recaída publicados en el estudio KIDMUS fueron: compromiso inicial del nervio óptico (hazard ratio, 2,59), edad de inicio ≥ 10 años (HR, 1,67; IC, 95%), y RMN inicial "sugestiva de EM", con múltiples lesiones periventriculares o subcorticales bien definidas (HR, 1,54). El riesgo más bajo de padecer EM fue encontrado en los pacientes que mostraron miелitis (HR, 0,23) o compromiso del estado de conciencia (encefalopatía) (HR, 0,59) en el cuadro inicial. Estos hallazgos son similares a los reportados en un estudio comparativo de 28 pacientes con EMDA y 13 pacientes con EM, aunque los períodos de seguimiento fueron muy cortos para considerar estos datos como concluyentes (3-6 años)⁸⁴.

El riesgo de desarrollar EM siguiendo un evento inicial sugestivo de EMDA varía entre 9,5%⁸⁵ y 28%⁸⁴, mientras que otras series pediátricas que utilizaron criterios de inclusión más estrictos mostraron frecuencias menores³⁸.

Si bien la neuroimagen puede ser de ayuda diagnóstica, no puede aún ser utilizada como factor predictivo de desarrollo de EM dado que varias de las características consideradas "patognomónicas" de EM también pueden observarse en pacientes con EMDA. Hynson y col.⁸⁶ describe que las lesiones periventriculares, así como las ubicadas en el cuerpo caloso y núcleos grises profundos, fueron observadas más frecuentemente en aquellos pacientes que desarrollaron EM. Sin embargo, hallazgos similares fueron observados en la etapa aguda de casos típicos de EMDA en otras series pediátricas^{84,87}. El seguimiento radiológico de estos niños sí tiene valor diagnóstico cuando es capaz de revelar nuevas lesiones hiperintensas con o sin recaída clínica, confirmando la diseminación en tiempo del proceso desmielinizante¹⁶.

La presencia de BOC en LCR en el momento del evento inicial muestra frecuencias variables en niños con EM, con valores que oscilan entre el 92%⁵³ y el 40%⁸², así como también se han observado en el 29% de los pacientes con EMDA⁸⁴. Por lo tanto, la sola presencia de BOC en LCR no podría usarse

como marcador diagnóstico, considerando además las diferentes metodologías utilizadas, y la existencia de otras condiciones que pueden mostrar oligoclonalidad de IgG en LCR (Tabla I).

Diferentes condiciones clínicas con evolución fluctuante o con exacerbaciones y remisiones pueden simular una EM en pediatría y corresponder a otros diagnósticos. La Tabla II muestra los distintos diagnósticos alternativos que deben ser considerados y descartados ante todo niño con un cuadro neurológico sugestivo de EM.

□ Etiopatogenia

La EM puede ser definida como una enfermedad degenerativa desmielinizante inmuno-mediada del SNC. Si bien su etiología no ha sido aún establecida, se considera que es multifactorial, resultante del complejo inter juego entre factores medioambientales disparadores (como las infecciones), una predisposición genética y una activación inmune aberrante. Diferentes factores infecciosos y genéticos han sido propuestos como etiologías probables de la condición, pero aún no se ha establecido una asociación definitiva entre EM y un marcador específico infeccioso o genético.

Numerosos investigadores han considerado la etiología viral como el factor medioambiental más

Tabla I Condiciones que presentan BOC ¹ positivas en LCR

| |
|---|
| Enfermedades Inflamatorias: |
| - Esclerosis múltiple. |
| - Lupus eritematoso sistémico. |
| - Enfermedad de Behçet. |
| - Síndrome de Sjögren primario. |
| - Panarteritis nodosa. |
| Enfermedades infecciosas: |
| - Encefalitis viral. |
| - Neuroborreliosis. |
| - Neurosífilis. |
| - Panencefalitis esclerosante subaguda. |
| - Panencefalitis progresiva por rubeola. |
| - Criptococosis de SNC. |
| Síndrome de Guillain-Barré y otras neuropatías periféricas |
| Neoplasias y síndromes paraneoplásicos: |
| - Linfomas. |
| - Lesiones expansivas. |
| - Carcinomatosis meníngea. |
| Sarcoidosis |

*1 BOC: bandas oligoclonales.

Tabla II Esclerosis múltiple pediátrica: diagnósticos diferenciales

Infecciones de SNC:

- Encefalitis viral aguda (HSV, enterovirus, etc.)*
- Infecciones por mycoplasma*.
- Infección por HTLV-1 (mielopatía crónica progresiva).
- Tuberculomas de SNC.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Neurosífilis (VIH).
- Neuroborreliosis o Enfermedad de Lyme.
- Panencefalitis esclerosante subaguda.

Condiciones desmielinizantes para o post infecciosas:

- Encefalomielitis diseminada aguda (EMDA monofásica).
- EMDA recurrente*.
- EMDA multifásica*.
- Neuritis óptica (NO): síndrome desmielinizante aislado monofásico.
- NO recurrente.
- Mielitis transversa (MT): síndrome desmielinizante aislado monofásico.
- MT recurrente.
- Neuromielitis óptica o enfermedad de Devic*.

Condiciones inmunológicas-vasculitis:

- Lupus eritematoso sistémico*.
- Enfermedad de Behçet.
- Síndrome de Sjögren.
- Artritis reumatoidea.
- Histiocitosis de células de Langerhans.
- Vasculitis aislada de SNC*.

Desórdenes vasculares:

- Síndrome antifosfolípido.
- Enfermedad de Moya-Moya.
- CADASIL.
- Disección vascular.
- Migraña complicada.

Lesiones estructurales:

- Gliomatosis cerebral*.
- Linfoma de SNC.

Trastornos metabólicos y/o genéticos:

- Leucodistrofias hereditarias (ALD-X, LM).
- Con evolución fluctuante: encefalomiopatía mitocondrial*, trastornos de la beta-oxidación.
- Deficiencia de vitamina B12 y defectos de la síntesis de cobalamina.
- Defectos del metabolismo del folato.

Patología medular subaguda, crónica y/o recurrente:

- Tumor medular.
- Siringomielia.
- Médula anclada.
- Malformación arteriovenosa espinal o de tronco.
- Degeneración combinada subaguda de médula espinal (deficiencia B12).
- Malformación de Arnold-Chiari.
- Neuromielitis óptica.

Otras:

- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).
- Atrofia óptica de Leber.
- Trastornos psiquiátricos.

*Diagnósticos diferenciales más relevantes en pediatría.

probable⁸⁸. Entre los agentes infecciosos implicados en la actualidad figuran el virus herpes, en particular herpes virus humano 6, Epstein Barr virus (EBV), paramixovirus, retrovirus endógenos como el HERV-W y *Chlamydia pneumoniae*⁸⁹⁻⁹³. Un estudio de reciente publicación reporta que el 83% de los niños estudiados mostraron evidencia serológica de una infección remota por EBV, comparado con el 42% observado en un grupo control⁹⁰.

Pero además de una infección viral temprana debe existir una reacción auto inmune dirigida hacia alguno de los componentes de la mielina. La mayoría de los pacientes con EM estudiados exhiben reactividad de células-T hacia varios epitopes de la mielina, generando una respuesta auto-inmune órgano-específica⁹⁴. Las proteínas de la mielina involucradas en esta respuesta son la proteína básica de la mielina (PBM), la proteína proteolipídica (PLP), la glicoproteína asociada a la mielina (MAG) y la glicoproteína oligodendrocítica de la mielina (MOG).

La implicancia de factores genéticos surge de la observación de casos familiares de EM y de estudios que muestran una tasa mayor de concordancia en gemelos monocigotas que en dicigotas. El gen más frecuentemente asociado a EM hasta el presente es el HLA-*DRB1* (6p21), siendo su alelo DR2 el más frecuentemente involucrado⁹⁵⁻⁹⁷. La asociación con el gen HLA-*DRB1**15 o HLA-*DR2* ha sido comprobada en un estudio con pacientes con EM juvenil, encontrando frecuencias similares a las descriptas en pacientes adultos con EM⁹⁷.

□ Tratamiento

El manejo de todo niño con EM debe considerar un tratamiento destinado a suprimir o limitar el fenómeno inflamatorio autoinmune, y otro enfocado al manejo de los síntomas dependientes de la enfermedad, como espasticidad, infecciones urinarias, fatiga, convulsiones, trastornos de aprendizaje. Por lo tanto, el seguimiento de estos niños debiera estar a cargo de un equipo multidisciplinario, que incluya un neurólogo infantil, pediatra clínico, inmunólogo, urólogo, psicopedagoga, psiquiatra, terapeuta físico y soporte de enfermería especializada.

El tratamiento con metilprednisolona intravenosa (MP-IV) en pulsos tiene indicación para el manejo de las recaídas severas, las cuales suponen un compromiso neurológico significativo, sea por depresión del estado de conciencia, o cuando involucran nervio óptico y/o médula espinal, o muestran evidencia radiológica de efecto expansivo^{8, 38}. La dosis habitualmente utilizada es de 30 mg/kg/día de MP-IV, en 1-2 horas de infusión, de 3-5 días consecutivos. El retiro del corticoide se realiza por vía oral, intentando

no exceder las 4-6 semanas. La dosis recomendada de Prednisona es 1 mg/kg/día en una dosis matinal, durante 7-10 días, con reducción gradual del 25% cada 5 días, hasta su suspensión. Cuando el empleo de corticoides esté contraindicado, el uso de Gammaglobulina intravenosa puede ser una opción para el tratamiento de un evento agudo, a una dosis de 1 g/kg/día en dos días consecutivos, aunque su eficacia no ha sido formalmente investigada⁹⁸⁻¹⁰⁴. Cuando el paciente no muestra mejoría sustancial con los tratamientos referidos puede estar indicado el recambio plasmático terapéutico¹⁰⁵. El uso de corticoides en forma crónica no tiene indicación, ya que demostró no modificar la evolución natural de la enfermedad en pacientes adultos, agregando los efectos secundarios que su utilización crónica supone en los niños.

Los tratamientos inmunomoduladores han demostrado reducir la tasa de recaídas así como la actividad en la RMN a través de estudios controlados en pacientes adultos con EM-RR. Disponemos en la actualidad de tres interferones beta (dos IFN β -1a y un IFN β -1b) y acetato de glatiramer (AG) para el tratamiento de la EM-RR, en inyecciones intramusculares o subcutáneas. Ninguno de estos tratamientos ha sido formalmente aprobado para niños. Si bien se han comunicado algunas experiencias, los datos actuales sobre tolerabilidad y eficacia en pacientes pediátricos son todavía muy limitados, particularmente en los niños menores de 10 años¹⁰⁴.

Interferón β -1a intramuscular (IFN β -1a IM)

La experiencia reportada hasta el momento, aunque limitada, parece indicar que su uso en niños es bien tolerado. En un grupo de 9 niños tratados durante 17 meses (promedio) con IFN β -1a IM, los efectos adversos más frecuentes fueron cefalea y síntomas pseudo-gripales¹⁰⁶. La dosis utilizada fue la sugerida para pacientes adultos, de 30 ug IM, 1 vez por semana. Una publicación reciente describe buena tolerabilidad y una tendencia a la reducción de las recaídas, utilizando dosis subóptimas de 15 ug de IFN β -1a IM¹⁰⁷.

Interferón β -1a subcutáneo (IFN β -1a s.c.)

Dos estudios de reciente publicación reportan resultados en dos series pediátricas. Un grupo de 51 pacientes con EM iniciaron tratamiento con IFN β -1a s.c. antes de los 16 años⁶³. Los eventos adversos fueron comparables a los observados en pacientes adultos tratados, como síntomas pseudo-gripales y gastrointestinales leves, y alteraciones de laboratorio. Sin embargo, 6 pacientes dejaron el tratamiento por eventos adversos (cefalea, depresión, reacción sistémica, náuseas, fatiga, necrosis en sitio de inyección), 2 por rechazar las aplicaciones, y 1 niño por falta de

eficacia. Dos eventos adversos serios fueron registrados: 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 duración del tratamiento de 1,5 años en promedio, la tasa anual de recaídas descendió de 1,9 a 0,8. La mayoría de los pacientes iniciaron tratamiento con la dosis de 22 ug s.c. 3 veces por semana, dosis que fue incrementada a 44 ug si la actividad de la enfermedad aumentaba.

El segundo estudio realizado en 24 niños con EM tuvo dos etapas: la primera destinada a determinar la dosis y frecuencia de aplicación más adecuada en niños, y la segunda destinada a evaluar la tolerabilidad y efecto de esa dosis durante un período de observación de hasta 6 años^{64, 108}. Durante la primera etapa, una reducción significativa en la tasa anual de recaídas sólo fue observada cuando se llegó a la dosis de 22 ug s.c. tres veces por semana. La tolerabilidad a esta dosis fue comparable a la reportada en pacientes adultos, aunque se observaron dos eventos adversos. Una joven genéticamente susceptible desarrolló una forma poliarticular de artritis reumatoide a los tres meses de iniciar el tratamiento. 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 la terapia inmunomoduladora, con buena tolerabilidad durante el siguiente año. Luego de una exposición total al IFN β -1a de 1-6 años (media 44,4 meses), 23 de los 24 pacientes seguían en tratamiento, con una reducción en la tasa anual de recaída de 1,8 a 0,04 (medias pre y post-tratamiento).

Interferón β -1b subcutáneo (IFN β -1b s.c.)

Un estudio colaborativo multicéntrico (8 centros), multinacional 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 pacientes 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)^{109, 110}.

Estos resultados reflejan un razonable perfil de tolerabilidad del IFN β -1b, como el informado en otras dos publicaciones. Un niño de 7 años con EM-RR fue tratado durante 3 años con beneficio clínico y excelente tolerabilidad¹¹¹. Un adolescente de 15 años

con EM-SP también mostró sustancial beneficio con el tratamiento¹¹². La dosis utilizada en estas publicaciones fue la recomendada para adultos, 8 MUI (0,25 mg) en días alternos, en inyección s.c. Es recomendable 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 y poco placentero para los pacientes pediátricos. La experiencia con el uso de AG en siete pacientes que iniciaron tratamiento antes de los 16 años confirma su buena tolerabilidad¹¹³. El 28% refirió dolor en el sitio de inyección, y el 14% la reacción sistémica transitoria típica del AG. Durante los dos años de tratamiento, 2 de los 7 pacientes se encontraban libres de recaídas, pero 3 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, y a 0 (0-4) en el año subsiguiente.

Un estudio multicéntrico y retrospectivo evaluó la tolerabilidad y eficacia del AG en 27 niños con EM. Los eventos adversos observados fueron comparables con los descritos en pacientes adultos, si bien el 15% (4/27) debió interrumpir el tratamiento en forma temporaria o permanente. El tiempo promedio de tratamiento fue 20 meses, con una reducción del 56% en la tasa de recaídas¹¹⁴. La dosis de AG utilizada en niños es la indicada para adultos, 1 ml (20 mg) diarios, en inyección subcutánea.

Estudios que utilizaron varios inmunomoduladores

Un estudio retrospectivo reporta los resultados observados en 16 adolescentes con EM tratados con los tres interferones¹¹⁵. Los eventos adversos fueron leves en todos los casos (mialgias y síntomas pseudo-gripales) y los cambios de laboratorio transitorios. Con una media de tratamiento de solo 1 año, 4 pacientes (25%) que recibían IFN β -1a IM interrumpieron el tratamiento por frecuentes recaídas.

En 2001 y 2004 se presentaron los resultados de un estudio en 31 niños con EM que recibieron tratamiento con IFN β -1a (22 ug, 3 veces/semana), IFN β -1b (8 MUI días alternos) y acetato de glatiramer (20 mg diarios)^{116, 117}. La tolerabilidad a los tres tratamientos fue comparable con la reportada en pacientes adultos. Estos niños refirieron síntomas pseudo-gripales en el 61%, reacción local en el sitio de inyección (eritema) en el 39%, cefaleas en el 29%, mialgias y reacción sistémica transitoria en el 6%, reduciendo la frecuencia en el tiempo, hasta su desaparición en

pocos meses. Un aumento transitorio y subclínico de las enzimas hepáticas se observó en el 32% de los pacientes. La tasa anual de recaídas se redujo en los tres grupos. Un subgrupo interesante de 9 niños menores de 10 años al inicio de las aplicaciones mostró buena tolerabilidad, con 78% de pacientes libre de recaídas.

El tratamiento aplicado a 47 niños con EM con los dos IFN β -1a, en diferentes dosis y frecuencias, y AG, mostró reducción de la tasa de recaídas en todos los grupos, así como detención de la progresión. El tratamiento debió ser interrumpido en 3 pacientes por ineficacia, y en 2 por eventos adversos¹¹⁸.

La experiencia acumulada hasta el presente con el uso de drogas inmunomoduladoras en niños con EM nos muestra que el perfil de tolerabilidad de los interferones y AG es muy similar al observado en adultos, sin haberse identificado efectos adversos inesperados. Los eventos adversos clínicos más frecuentemente referidos son el síndrome pseudo-gripal

(fiebre, cefalea, mialgia) siguiendo cada aplicación, reacción en el sitio de inyección, náuseas; y las alteraciones descritas en los estudios de laboratorio incluyen: elevación de las transaminasas hepáticas, leucopenia, anemia y trombocitopenia, en general transitorias y subclínicas. En relación al efecto sobre las recaídas, tanto los interferones como el AG han mostrado reducir la tasa de recaídas en niños y adolescentes con EM, aunque los datos surgen de estudios no controlados. Hasta el presente no contamos con estudios publicados que midan el efecto de los inmunomoduladores sobre la carga lesional en RMN.

El desafío por delante es desarrollar estudios prospectivos, controlados, colaborativos y multicéntricos, que investiguen la tolerabilidad y eficacia de las diferentes drogas inmunomoduladoras en un número mayor de niños y por períodos más prolongados que los ya publicados, con el propósito de lograr un consenso terapéutico para los niños que padecen EM.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- McDonald WI, Compston A, Edan G, *et al.* Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001 Jul; 50 (1): 121-127.
- 2.- Polman CH, Reingold SC, Edan G, *et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005 Nov 10; 58 (6): 840-846.
- 3.- Hahn CD, Shroff MM, Blaser SI, Banwell BL. MRI criteria for multiple sclerosis: Evaluation in a paediatric cohort. *Neurology* 2004 Mar 9; 62 (5): 806-808.
- 4.- Krupp L, with the International Paediatric MS Study Group. Consensus definitions of acquired demyelinating disorders of childhood. *Neurology* 2006; 66 (Suppl 2): A380. Abstract.
- 5.- Duquette P, Murray TJ, Pleines J, *et al.* Multiple sclerosis in childhood: clinical profile in 125 patients. *J Pediatr* 1987 Sep; 111 (3): 359-363.
- 6.- Sindern E, Haas J, Stark E, Wurster U. Early onset MS under the age of 16: clinical and paraclinical features. *Acta Neurol Scand* 1992; 86 (3): 280-284.
- 7.- Ghezzi A, Deplano V, Faroni J, *et al.* Multiple sclerosis in childhood: clinical features of 149 cases. *Mult Scler* 1997 Feb; 3 (1): 43-46.
- 8.- Ruggieri M, Polizzi A, Pavone L, *et al.* Multiple sclerosis in children under 6 years of age. *Neurology* 1999 Aug 11; 53 (3): 478-484.
- 9.- Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, *et al.* Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology* 2002 Oct 8; 59 (7): 1006-1010.
- 10.- Gadot N. Multiple sclerosis in children. *Brain Dev* 2003 Jun; 25 (4): 229-232.
- 11.- Gusev E, Boiko A, Bikova O, *et al.* The natural history of early onset multiple sclerosis: comparison of data from Moscow and Vancouver. *Clin Neurol Neurosurg* 2002 Jul; 104 (3): 203-207.
- 12.- Waldman A, O'Connor E, Tennekoon G. Childhood multiple sclerosis: a review. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2006; 12 (2): 147-156.
- 13.- Schumacher GA, Beebe G, Kebler RF, *et al.* Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis; a report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann New York Acad Sci* 1965; 122: 552-568.
- 14.- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, Mc Donald WI, *et al.* New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983 Mar; 13 (3): 227-231.
- 15.- Krupp L, Banwell B, Tenenbaum S, for the International Pediatric MS Study Group. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related childhood disorders. *Neurology* 2007 Apr 17; 68 (16 Suppl 2): S7-12.
- 16.- Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn J, for the International Pediatric MS Study Group. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2007 Apr 17; 68 (16 Suppl 2): S23-36.
- 17.- Gall JC, Hayles AB, Siekert RG, *et al.* Multiple sclerosis in children: a clinical study of 40 cases with onset in childhood. *Pediatrics* 1958 May; 21 (5): 703-709.

- 18.- Bauer HJ, Hanefeld FA. Multiple sclerosis. Its impact from childhood to old age. *Mayor Problems in Neurology* N° 26, W. B. Saunders Company, 1993.
- 19.- Tenenbaum S. Esclerosis múltiple infantil. En: V Ruggieri, R Caraballo, H Arroyo (Eds.). *Temas de Neuropediatria*. 1° edición, Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 2005: 195-210.
- 20.- Ghezzi A. Clinical characteristics of multiple sclerosis with early onset. *Neurol Sci* 2004 Nov; 25 Suppl 4: S336-9.
- 21.- Duquette P, Girard M. Hormonal factors in susceptibility to multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurol Neurosurg* 1993 Apr; 6 (2): 195-201.
- 22.- Haliloglu G, Anlar B, Aysun S, et al. Gender prevalence in childhood multiple sclerosis and myasthenia gravis. *J Child Neurol* 2002 May; 17 (5): 390-392.
- 23.- Ruggieri M, Iannetti P, Polizzi A, et al. Multiple sclerosis in children under 10 years of age. *Neurol Sci* 2004 Nov; 25 Suppl 4: S326-35.
- 24.- Legido A, Tenenbaum S, Katsetos 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.
- 25.- Weng WC, Yang CC, Yu TW, et al. Multiple sclerosis with childhood onset: report of 21 cases in Taiwan. *Pediatr Neurol* 2006 Nov; 35 (5): 327-334.
- 26.- Pinhas-Hamiel O, Sarova-Pinhas I, Achiron A. Multiple sclerosis in childhood and adolescence: clinical features and management. *Paediatr Drugs* 2001; 3 (5): 329-336.
- 27.- MacAllister WS, Belman AL, Milazzo M, et al. Cognitive functioning in children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology* 2005 Apr 26; 64 (8): 1422-1425.
- 28.- Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, et al. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2004 Oct; 10 (5): 589-595.
- 29.- Banwell BL, Anderson PE. The cognitive burden of multiple sclerosis in children. *Neurology* 2005 Mar 8; 64 (5): 891-894.
- 30.- Francis GS, Evans AC, Arnold DL. Neuroimaging in multiple sclerosis. In: J Antel, ed. *Neurologic Clinics: Multiple sclerosis*. W. B. Saunders Company, 1995; vol 13: 147-71.
- 31.- van der Knaap MS, Valk J. Multiple Sclerosis. In: MS van der Knaap, J Valk, eds.: *Magnetic Resonance of Myelin, Myelination and Myelin Disorders*. 2nd edition, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1995: 297-313.
- 32.- Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997 Nov; 120 (Pt11): 2059-69.
- 33.- Tenenbaum S, Chamoles N, Segura M, et al. Clinical and neuroimaging features of 18 patients with childhood and juvenile multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 1998; 4: 316 (Abstract).
- 34.- Tenenbaum S, Segura M, Miranda M, et al. Clinical and Paraclinical differences between Childhood and Juvenile Multiple Sclerosis. *Neurology* 1999; 56 (Suppl 2): 500 (Abstract).
- 35.- Masdeu JC, Moreira J, et al. The open ring. A new imaging sign in demyelinating disease. *J Neuroimaging* 1996 Apr; 6 (2): 104-107.
- 36.- Mikaeloff Y, Adamsbaum C, Husson B, et al. MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination in childhood. *Brain* 2004 Sep; 127 (Pt 9): 1942-1947.
- 37.- Hanefeld F, Bauer HJ, Christen HJ, et al. Multiple sclerosis in childhood: report of 15 cases. *Brain Dev* 1991 Nov; 13 (6): 410-416.
- 38.- Tenenbaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology* 2002 Oct 22; 59 (8): 1224-1231.
- 39.- Rusin J, Vezina G, Chaddock W, et al. Tumoral multiple sclerosis of the cerebellum in a child. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995 May; 16 (5): 1164-1166.
- 40.- Triulzi F. Neuroradiology of multiple sclerosis in children. *Neurol Sci* 2004 Nov; 25 (Suppl 4): 340-343.
- 41.- Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000 Apr; 21 (4): 702-706.
- 42.- Bruhn H, Frahm J, Merboldt KD, et al. Multiple sclerosis in children: cerebral metabolic alterations monitored by localized proton magnetic resonance spectroscopy *in vivo*. *Ann Neurol* 1992 Aug; 32 (2): 140-150.
- 43.- Wolinsky JS, Narayana PA. Magnetic resonance spectroscopy in multiple sclerosis: window into the diseased Brain *Curr Opin Neurol* 2002 Jun; 15 (3): 247-251.
- 44.- Mezzapesa DM, Rocca MA, Falini A, et al. A preliminary diffusion tensor and magnetization transfer magnetic resonance imaging study of early-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004 Mar; 61 (3): 366-368.
- 45.- Rust RS. Multiple sclerosis, acute disseminated encephalomyelitis, and related conditions. *Semin Pediatr Neurol* 2000 Jun; 7 (2): 66-90.
- 46.- Banwell BL. Paediatric multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004 May; 4 (3): 245-252.
- 47.- Johnson KP, Nelson BJ. Multiple sclerosis: diagnostic usefulness of cerebrospinal fluid. *Ann Neurol* 1977; 2: 425-431.
- 48.- Link H. Contribution of CSF studies to diagnosis of

- multiple sclerosis. *Ital J Neurol Sci* 1987 Jun; Suppl 6: 57-69.
- 49.- Taylor-Robinson SD. Grand Rounds- Hammersmith Hospitals: Distinguishing acute disseminated encephalomyelitis from multiple sclerosis. *BMJ* 1996; 313: 802-804.
- 50.- McLean 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 Oct; 113 (Pt5): 1269-1289.
- 51.- Link H. Cerebrospinal fluid in immunological CNS diseases. In: JA Aarli, WMH Behand, PO Beha, eds. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1987: 444-466.
- 52.- Verbeek MM, de Reus HP, Weykamp CW. Comparison of methods for the detection of oligoclonal IgG bands in cerebrospinal fluid and serum: results of the Dutch Quality Control Survey. *Clin Chem* 2002 Sep; 48 (9): 1578-1580.
- 53.- Pohl D, Rostasy K, Reiber H, Hanefeld F. CSF characteristics in early-onset multiple sclerosis. *Neurology* 2004 Nov 23; 63 (10): 1966-1967.
- 54.- Pohl D, Rostasy K, Treiber-Held S, et al. Pediatric multiple sclerosis: detection of clinically silent lesions by multimodal evoked potentials. *J Pediatr* 2006 Jul; 149 (1): 125-127.
- 55.- Berger T, Rubner P, Schautzer F, et al. Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. *N Engl J Med* 2003 Jul 10; 349 (2): 139-145.
- 56.- Correale J, Tenembaum S. Myelin basic protein and myelin oligodendrocyte glycoprotein T-cell repertoire in childhood and juvenile multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2006 Aug; 12 (4): 412-420.
- 57.- Sevón M, Sumelahti ML, Tienari P, et al. Multiple sclerosis in childhood and its prognosis. *Int MSJ* 2001; 8 (1): 29-33.
- 58.- Boutin B, Esquive E, Mayer M, et al. Multiple sclerosis in children: report of clinical and paraclinical features of 19 cases. *Neuropediatrics* 1988 Aug; 19 (3): 118-123.
- 59.- Cole GF, Stuart CA. A long perspective on childhood multiple sclerosis. *Dev Med Child Neurol* 1995 Aug; 37 (8): 661-666.
- 60.- Phadke JG, Downie AW. Epidemiology of multiple sclerosis in the north-east (Grampian region) of Scotland. An update. *J Epidemiol Community Health* 1987 Mar; 41(1): 5-13.
- 61.- Confavreux C, Aimard G, Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain* 1980 Jun; 103 (2): 281-300.
- 62.- Kremenutzky M. La historia natural de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2000 May 16-31; 30 (10): 967-972.
- 63.- Pohl D, Rostasy K, Gartner J, Hanefeld F. Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. *Neurology* 2005 Mar 8; 64 (5): 888-890.
- 64.- Tenembaum S, Segura M. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis. *Neurology* 2006 Aug 8; 67 (3): 511-513.
- 65.- Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, et al. Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study. *Mult Scler* 2005 Aug; 11 (4): 420-424.
- 66.- Kurtzke JF. Further notes on disability evaluation in multiple sclerosis with scale modifications. *Neurology* 1965 Jul; 15: 654-661.
- 67.- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
- 68.- Kalb RC, DiLorenzo TA, LaRocca NA, et al. The impact of early-onset multiple sclerosis on cognitive and psychosocial indices. *Int J MS Care* 1999 Sep; 1 (1): 2-17.
- 69.- Simone IL, Carrara D, Tortorella C, et al. Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology* 2002 Dec 24; 59 (12): 1922-1928.
- 70.- Trojano M, Liguori M, Bosco ZG, et al. Age-related disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002 Apr; 51 (4): 475-480.
- 71.- Bauer HJ, Hanefeld F. Multiple Sklerose im Kindesalter. In: F Hanefeld, D Rating, HJ Christen (eds.): Aktuelle Neuropädiatrie 1989. Berlin, Springer-Verlag, 1990: 285-298.
- 72.- Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, et al. Prognostic factors for early severity in a childhood multiple sclerosis cohort. *Pediatrics* 2006 Sep; 118 (3): 1133-1139.
- 73.- Chitnis T. Pediatric Multiple Sclerosis. *The Neurologist* 2006 Nov; 12 (6): 299-310.
- 74.- Beck RW, Trobe JD, Moke PS, et al. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 944-949.
- 75.- Visudhiphan P, Chiemchanya S, Santadusit S. Optic neuritis in children: recurrence and subsequent development of multiple sclerosis. *Pediatr Neurol* 1995; 13 (4): 293-295.
- 76.- Lucchinetti CF, Kiers L, O'Duffy A, et al. Risk factors for developing multiple sclerosis after childhood optic neuritis. *Neurology* 1997 Nov; 49 (5): 1413-1418.
- 77.- Morales DS, Siatkowski RM, Howard CW, Warman R. Optic neuritis in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000 Sep-Oct; 37 (5): 254-259.

- 78.- Lana-Peixoto MA, Andrade GC. The clinical profile of childhood optic neuritis. *Arq Neuropsiquiatr* 2001 Jun; 59 (2-B): 311-317.
- 79.- Parkin PJ, Hierons R, McDonald WI. Bilateral optic neuritis. A long-term follow-up. *Brain* 1984 Sep; 107 (Pt 3): 951-964.
- 80.- Riikonen R, Donner M, Erkkila H. Optic neuritis in children and its relationship to multiple sclerosis: a clinical study of 21 children. *Dev Med Child Neurol* 1988 Jun; 30 (3): 349-359.
- 81.- Mizota A, Niimura M, chi-Usami E. Clinical characteristics of Japanese children with optic neuritis. *Pediatr Neurol* 2004 Jul; 31 (1): 42-45.
- 82.- Mikaeloff Y, Suissa S, Vallee L, *et al.* First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: prognostic factors for multiple sclerosis and disability. *J Pediatr* 2004 Feb; 144 (2): 246-252.
- 83.- Confavreux C, Compston DA, Hommes OR, *et al.* ED-MUS, a European database for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992 Aug; 55 (8): 671-676.
- 84.- 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 Dec; 123 Pt 12: 2407-2422.
- 85.- Leake JA, Albani S, Kao AS, *et al.* Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiologic, clinical and laboratory features. *Pediatr Infect Dis J* 2004 Aug; 23 (8): 756-64.
- 86.- Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, *et al.* Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology* 2001 May 22; 56 (10): 1308-1312.
- 87.- Murthy SN, Faden HS, Cohen ME, Bakshi R. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics* 2002; 110 (2): 21-28.
- 88.- Compston A. Genetic susceptibility and epidemiology. In: Lazzarini RA, editor. *Myelin Biology and Disorders*. St. Louis, MO. Elsevier Academic 2003; 701-731.
- 89.- Pohl D, Rostasy K, Krone B, *et al.* Baló's concentric sclerosis associated with primary human herpesvirus 6 infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 Dec; 76 (12): 1723-1725.
- 90.- Alotaibi S, Kennedy J, Tellier R, *et al.* Epstein-Barr virus in pediatric multiple sclerosis. *JAMA* 2004 Apr 21; 291 (15): 1875-1879.
- 91.- Levin LI, Munger KL, Rubertone MV, *et al.* Temporal relationship between elevation of Epstein Barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis. *JAMA* 2005 May 25; 293 (20): 2496-2500.
- 92.- Munger KL, Peeling RW, Hernan MA, *et al.* Infection with Chlamydia pneumoniae and risk of multiple sclerosis. *Epidemiology* 2003 Mar; 14 (2): 141-147.
- 93.- Johnson RT, Major E. Infectious demyelinating diseases. In: Lazzarini RA, editor. *Myelin Biology and Disorders*. St. Louis, MO. Elsevier Academic, 2003; 953-983.
- 94.- Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2004 Mar; 113 (6): 788-794.
- 95.- Stewart GJ, McLeod JG, Basted A, *et al.* HLA family studies and multiple sclerosis: A common gene, dominantly expressed. *Hum Immunol* 1981 Aug; 3 (1): 13-29.
- 96.- Haines JL, Ter-Minassian M, Bazyk A, *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.
- 97.- Boiko AN, Gusev EI, Sudomoina HA, *et al.* Association and linkage of juvenile MS with HLA-DR2(15) in Russians. *Neurology* 2002 Feb 26; 58 (4): 658-60.
- 98.- Finsterer J, Grass R, Stollberger C, Mamoli B. Immunoglobulins in acute, parainfectious, disseminated encephalo-myelitis. *Clin Neuropharmacol* 1998 Jul-Aug; 21 (4): 258-261.
- 99.- Nishikawa M, Ichiyama T, Hayashi T, Ouchi K, Furukawa S. Intravenous immunoglobulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatr Neurol* 1999 Aug; 21 (2): 583-586.
- 100.- Apak RA, Anlar B, Saatci I. A case of relapsing acute disseminated encephalomyelitis with high dose corticosteroid treatment. *Brain Dev* 1999 Jun; 21 (4): 279-282.
- 101.- Pradhan S, Gupta RP, Shashank S, Pandey N. Intravenous immunoglobulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis. *J Neurol Sci* 1999 May 1; 165 (1): 56-61.
- 102.- Sahlas DJ, Miller SP, Guerin M, *et al.* Treatment of acute disseminated encephalomyelitis with intravenous immunoglobulin. *Neurology* 2000 Mar 28; 54 (6): 1370-1372.
- 103.- Murthy KSN, Faden HS, Cohen ME, Bakshi R. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics* 2002 Aug; 110: 21-28.
- 104.- Pohl D, Waubant E, Banwell B, Chabas D, Chitnis T, Weinstock-Guttman B, Tenenbaum S, with the International Pediatric MS Study Group. Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants. *Neurology* 2007 April 17; 68 (16 Suppl 2): S54-65.
- 105.- Takahashi I, Sawaishi Y, Takeda O, *et al.* Childhood multiple sclerosis treated with plasmapheresis. *Pediatr Neurol* 1997 Jul; 17 (1): 83-87.
- 106.- Waubant E, Hietpas J, Stewart T, *et al.* Interferon beta-1a in children with multiple sclerosis is well tolerated. *Neuropediatrics* 2001 Aug; 32 (4): 211-213.
- 107.- Pakdaman H, Fallah A, Sahraian MA, *et al.* Treatment

- of early onset multiple sclerosis with suboptimal dose of interferon beta-1a. *Neuropediatrics* 2006 Aug; 37 (4): 257-260.
- 108.- 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 (Abstract).
- 109.- Tenenbaum S, Banwell B, Boiko A, *et al.* Treatment of childhood and adolescent multiple sclerosis with interferon Beta-1b. *Neurology* 2005; 64 (Suppl 1): A384 (Abstract).
- 110.- Banwell B, Reder AT, Krupp L, Tenenbaum S, *et al.* Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2006 Feb 28; 66 (4): 472-476.
- 111.- Adams AB, Tyor WR, Holden KR. Interferon Beta-1b and childhood multiple sclerosis. *Pediatr Neurol* 1999 Jul; 21 (1): 481-483.
- 112.- 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: A31 (Abstract).
- 113.- Kornek B, Bernet G, Balassy C, *et al.* Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics* 2003 Jun; 34 (3): 120-126.
- 114.- Krupp L, Banwell B, Picone M, *et al.* Safety and tolerability of Copaxone® in paediatric patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2005; 11 (Suppl 1): S85 (Abstract).
- 115.- Mikaeloff Y, Moreau T, Debouverie M, *et al.* Interferon-beta treatment in patients with childhood-onset multiple sclerosis. *J Pediatr* 2001 Sep; 139 (3): 443-446.
- 116.- Tenenbaum S, Segura M, Fejerman N. Disease-modifying therapies in childhood and juvenile multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2001; 7 (Suppl 1): S57 (Abstract).
- 117.- Tenenbaum S, Segura MJ. Clinical effect of disease-modifying therapies in early-onset multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62 (Suppl 5): A488 (Abstract).
- 118.- Ghezzi A, Gallo P, Marrosu G, *et al.* Effectiveness and tolerability of immunomodulatory drugs in multiple sclerosis during childhood or adolescence. *Neurology* 2004; 62 (Suppl 5): A487 (Abstract).