

# Tratamiento de la esclerosis múltiple en pediatría

SILVIA N. TENEMBAUM

Neuróloga Infantil. Médico Principal a cargo de la Clínica de Esclerosis Múltiple Pediátrica. Servicio de Neurología. Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. J. P. Garrahan"

Buenos Aires, Argentina.

Miembro del Steering Committee, International Pediatric MS Study Group (MSIF).

Chair, Latin American MS Study Group (LACTRIMS), Capítulo Pediátrico.

**RESUMEN.** La esclerosis múltiple (EM) pediátrica representa hasta el 10% de todos los casos de EM. Existe experiencia publicada sobre el uso de drogas inmunomoduladoras de primera línea en niños y adolescentes con EM, si bien su uso no ha sido formalmente aprobado. Se realizó una exhaustiva revisión de las publicaciones sobre tratamiento farmacológico de la EM en pacientes adultos y pediátricos, jerarquizando la información más reciente y la evidencia a partir de estudios controlados en pacientes adultos, y estudios abiertos en niños. El presente estudio constituye una actualización de las publicaciones existentes referentes al tratamiento de los eventos desmielinizantes agudos del SNC en niños y adolescentes, el uso de terapias inmunomoduladoras e inmunosupresoras, así como algunas consideraciones respecto a las nuevas drogas en desarrollo.

**Palabras clave:** esclerosis múltiple pediátrica, inmunomodulación, inmunosupresión, interferón beta, acetato de glatiramer, tolerabilidad, seguridad, eventos adversos.

**ABSTRACT.** Pediatric multiple sclerosis (MS) accounts for up to 10% of all MS cases. There is published experience on the use of first-line disease modifying therapies in children with MS. However, no disease modifying drug has been approved for this aged group. A comprehensive review of the published literature related to pharmacologic treatment of MS in adults and pediatric patients was performed. The recent literature has been extracted for new evidence from controlled trials in adult patients, and open treatment in children. The present article constitutes an update of the existing publications regarding treatment of acute events of CNS demyelination in children and adolescents, the use of immunomodulatory and immunosuppressive therapies as well as considerations for the upcoming new drugs.

**Key words:** pediatric multiple sclerosis, immunomodulation, immunosuppression, interferon beta, glatiramer acetate, tolerability, safety, adverse events.

La esclerosis múltiple (EM) de inicio en la edad pediátrica representa entre el 5-10% de todos los casos de EM<sup>1-10</sup>. Si bien alguna vez se la consideró una rara enfermedad de la niñez, en la actualidad es objeto de identificación y publicación creciente. Las características clínicas de la EM pediátrica han sido delineadas en varios estudios retrospectivos, prospectivos y longitudinales. Algunos aspectos parecen particularmente más frecuentes en esta población que en la forma de EM de inicio del adulto (EM-A); a saber:

- Presentación tipo encefalomiелitis diseminada (ADEM-like), con presentación polisintomática, compromiso del estado de conciencia, fiebre, convulsiones, especialmente en los menores de 10 años<sup>10,11</sup>.

- Evolución con una tasa anual de recaídas alta (1-1,9) especialmente en los primeros años de la enfermedad, con frecuencias mayores que las observadas en los pacientes adultos con EM<sup>4,6,9,12</sup>.

- Progresión a largo plazo con un mayor período desde el primer evento hasta el inicio de la conversión a la etapa progresiva, pero una menor edad (aproximadamente 10 años antes) para alcanzar severa discapacidad que los pacientes adultos<sup>5,7,9</sup>.

Estudios recientes han demostrado además que

aproximadamente un tercio de los niños y adolescentes con EM desarrollan tempranamente disfunción cognitiva, con un impacto negativo en su desempeño académico y en sus relaciones sociales<sup>13</sup>. Más aún, el 75% de los pacientes re-evaluados a los 2 años mostraron progresivo deterioro cognitivo<sup>14</sup>.

El advenimiento de las terapias inmunomoduladoras (TIM) ha producido un fuerte impacto en el tratamiento de los pacientes con EM al demostrar que se podían modificar algunos aspectos particulares de la cascada inflamatoria autoinmune. Estos agentes inmunomoduladores han demostrado eficacia y seguridad en ensayos clínicos randomizados controlados, realizados en pacientes adultos con EM. Sobre la base de esta rica experiencia acumulada, en la actualidad los tratamientos se inician más tempranamente en los pacientes adultos con EM, utilizando en oportunidades esquemas combinados en un intento por optimizar las TIM existentes.

Todos los ensayos clínicos con TIM que ofrecieron una evidencia clase I se realizaron en pacientes con EM mayores de 18 años. Por lo tanto, el efecto de estas TIM en EM pediátrica no ha sido formalmente evaluado y está basado en reportes de casos o

series de casos, estudios observacionales y opiniones de expertos (evidencia clase IV).

El manejo de todo niño con EM debiera 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.

El presente estudio propone una actualización sobre el tratamiento de los eventos agudos de desmielinización del sistema nervioso central en pediatría, así como los estudios más relevantes publicados sobre el uso de agentes inmunomoduladores e inmunosupresores en niños y adolescentes con EM.

## □ Tratamiento de los eventos agudos

### Tratamiento corticoesteroide

Ante el evento desmielinizante inicial, o durante las eventuales recaídas en el curso de la EM, es importante considerar la severidad del compromiso antes de iniciar un tratamiento. Un compromiso neurológico leve, o la disfunción que se recupera espontáneamente, pueden no requerir tratamiento alguno. Las recaídas desmielinizantes severas que sí requieren tratamiento son aquellas que suponen un déficit neurológico significativo, depresión del estado de conciencia, o cuando involucran los nervios ópticos o la médula espinal, o muestran evidencia radiológica de efecto expansivo. El tratamiento corticoesteroide sigue teniendo indicación para el tratamiento de las recaídas en EM del paciente adulto con evidencia clase I y II para acortar la recuperación funcional tras un ataque agudo<sup>15</sup>. Sobre la base de la evidencia de los estudios en pacientes adultos, existe consenso en utilizar metilprednisolona endovenosa (EV) para el tratamiento de las recaídas severas en EM pediátrica: 30 mg/kg/día para los niños  $\leq 30$  kg de peso corporal, o 1g/día para aquellos  $>30$  kg de peso corporal, durante 3 a 5 días consecutivos<sup>16, 17</sup>. Este esquema de altas dosis ha demostrado mejores resultados que las bajas dosis (EV u orales) de acuerdo a algunos estudios realizados en EM-A<sup>18-21</sup>, y en un estudio realizado con pacientes pediátricos con ADEM<sup>16</sup>. Es recomendable un paulatino retiro del corticoide por vía oral comenzando con 1mg/kg/día, hasta completarlo en 3-4 semanas. Es importante recordar que el tratamiento corticoesteroide a altas dosis requiere de un cuidadoso monitoreo de presión arterial, glucemia, glucosuria y potasio sérico, así como de la administración de protección gástrica y dieta hiposódica.

### Inmunoglobulina endovenosa

La inmunoglobulina consiste en un concentrado estéril de anticuerpos (inmunoglobulinas) recu-

perados de un *pool* de plasma humano obtenido de donantes sanos. Desde su descubrimiento incidental como agente inmunomodulador, la inmunoglobulina endovenosa (IGEV) ha sido investigada en un gran número de enfermedades autoinmunes<sup>22</sup>. La dosis habitual en pacientes adultos es 0,4 g/kg/día durante 5 días. Dos estudios han evaluado el impacto de la IGEV en las recaídas en EM-A<sup>23, 24</sup>, sin resultados positivos. Por otro lado, la IGEV no mejoró la recuperación visual tras padecer neuritis óptica<sup>25</sup> ni retrasó el tiempo de progresión en otro estudio<sup>26</sup>. De acuerdo a estos resultados, el uso de IGEV sola o en combinación no estaría recomendado para el tratamiento de las recaídas en EM.

Sin embargo, el uso de IGEV es considerado una opción terapéutica en pacientes pediátricos con eventos desmielinizantes severos y refractarios al tratamiento corticoesteroide convencional<sup>27-32</sup>. Es también una opción terapéutica factible cuando no es posible descartar un agente infeccioso involucrado en un evento agudo del SNC, tornando imprudente el inicio de pulso terapia corticoidea.

Además, el tratamiento con IGEV parece tener un efecto particularmente favorable en algunas condiciones neurológicas inmunomediadas como las encefalitis límbicas y sus variantes<sup>33-35</sup>. La dosis pediátrica recomendada es 1g/kg/día durante 2 días consecutivos.

### Recambio plasmático terapéutico

El recambio plasmático terapéutico (RPT) es un procedimiento bien establecido para varias condiciones neurológicas de etiología autoinmune. Constituye una técnica diseñada para remover del plasma partículas de alto peso molecular<sup>36</sup>. Se considera que el beneficio terapéutico que se consigue con el RPT se debe a la remoción de mediadores inflamatorios circulantes, incluyendo auto-anticuerpos, complejos inmunes y citocinas, entre otros. De acuerdo a las guías de tratamiento recientemente publicadas<sup>37</sup>, el RPT se considera probablemente efectivo para el manejo de las recaídas en EM, basado en los resultados de un único estudio clase I<sup>38</sup>, y posiblemente efectivo para el manejo de los ataques desmielinizantes fulminantes del SNC (incluyendo EM, ADEM, neuromielitis óptica (NMO) y mielitis transversa), basado en los resultados de un único estudio clase II<sup>39</sup>, cuando los ataques han sido refractarios al tratamiento corticoesteroide EV o a IGEV<sup>40</sup>. En un estudio realizado en 41 pacientes con severos ataques desmielinizantes del SNC, el uso de RPT estuvo asociado con una mejoría clínica en el 39% de los casos al egreso, y en el 63% a los 6 meses de seguimiento<sup>41</sup>.

El RPT ha sido propuesto también en pacientes pediátricos con recaídas desmielinizantes severas y

en aquellos con recaídas recurrentes, a fin de evitar los efectos secundarios asociados al uso frecuente del tratamiento corticoesteroide. Existe un único caso pediátrico publicado, niño de 7 años con EM y altos títulos de anticuerpo antinuclear, quien respondió al procedimiento<sup>42</sup>. El RPT requiere de la disponibilidad de un equipo experimentado para su realización y monitoreo<sup>43</sup>. Algunos de los efectos secundarios que se pueden observar asociados al procedimiento incluyen: anemia moderada a severa, hipotensión, hipocalcemia, trombocitopenia asociada al uso de heparina, así como el riesgo de infección y trombosis venosa asociados al catéter central.

## □ Terapias inmunomoduladoras

### Inmunomodulación de primera línea

Existen en la actualidad seis fármacos capaces de modificar el curso de la EM y que han sido aprobados por las agencias regulatorias Norteamericana y

Europea (US Food and Drug Administration [FDA] y la European Medicines Agency [EMA]) para el tratamiento de la EM a recaída-remisión (EMRR) en pacientes adultos. Se trata de tres interferones beta (IFN $\beta$ ), acetato de glatiramer (AG), el anticuerpo monoclonal natalizumab y el inmunosupresor mitoxantrone.

Los IFN $\beta$  y AG son agentes inmunomoduladores de primera línea, y han demostrado reducir la tasa anual de recaídas, así como la actividad en neuroimágenes en pacientes adultos con EMRR en estudios randomizados, controlados doble-ciego contra-placebo<sup>44-48</sup>. Ninguno de estos agentes ha sido formalmente aprobado para su uso en población pediátrica debido a la falta de este tipo de estudios en esta población. Sin embargo, existe consenso para iniciar tratamiento con agentes inmunomoduladores de primera línea en niños y adolescentes con EMRR<sup>12</sup>. Evaluaremos a continuación los estudios publicados más destacados que ofrecen evidencia clase IV en pediatría.

**Tabla I** IFN  $\beta$ -1a IM 30  $\mu$ g en EM Pediátrica (estudios seleccionados)

	Waubant et al., 2001 <sup>50</sup>	Mikaeloff et al., 2001 <sup>49</sup>	Ghezzi et al., 2004-2005 <sup>51,52</sup>	Ghezzi et al., 2007 <sup>53</sup>	Ghezzi et al., 2009 <sup>54</sup>
Diseño del estudio	Retrospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo multicéntrico	Prospectivo multicéntrico	Prospectivo multicéntrico
Número de niños (n)	9	13	38	52	77
Edad inicio del tratamiento (media, años)	12.7	15.5	12.1	No indicado	11.4
Duración del tratamiento (media, meses)	17	12	23.3	42.9	53.6
Dosis inicial	1/3 dosis: 1/9 ½ dosis: 2/9 Completa: 6/9	½ dosis: 1/13 Completa: 12/13	Dosis completa	Dosis completa	Dosis completa (en 1-2 meses)
Dosis final (completa)	8/9	12/13	38	52	77
Tasa anual de recaídas (antes/después tratamiento)	No reportado	No reportado	2.4/ 0.4	2.1/0.3	2.5/ 0.4
Interrupción del tratamiento	2/9 (22%) Por frecuentes recaídas	4/13 (31%) Por frecuentes recaídas	6/38 (16%) 4 Frecuentes recaídas 2 Persistente Pseudo-gripal	19/52 (37%) cambiaron a otras terapias por: 9 Falta eficacia 4 Eventos adversos 6 Por otras razones	20 (26%) se perdió seguimiento, o interrumpieron tratamiento. 23 (30%) cambiaron a otros tratamientos.
<b>Eventos adversos</b>					
Síntomas pseudo-gripales	4/9	11/13	19/38 (50%)	33%	19 (25%)
Mialgias	2/9	3/13	6/38 (18%)	21%	7 (9%)
Reacción en sitio de inyección	1/9	2/13	5/38 (12%)	4%	5 (6.5%)
Aumento de enzimas hepáticas	No indicado	1/13	2/38 (4.5%)	2 (4%)	4 (5%)

<b>Tabla II</b>	<b>1-b IFN <math>\beta</math>-1a SC 22 mcg or 44 mcg en EM pediátrica (estudios seleccionados)</b>		
	<b>Pohl et al., 2005<sup>57</sup></b>	<b>Tenembaum et al., 2006<sup>58</sup></b>	<b>Ghezzi et al., 2009<sup>54</sup></b>
Diseño del estudio	Retrospectivo	Prospectivo Centro único	Prospectivo Multicéntrico
Número de niños ( <i>n</i> )	51	24	36
Edad de inicio del tratamiento (media, años)	14.6	12.7	12.6
Duración del tratamiento (media, meses)	22	44.4	59.9
Dosis inicial	22 mcg = 46/51 44 mcg = 5/51	33-50% dose = 8/24 22 mcg = 16/24	Dosis completa (en 1-2 meses)
Dosis final (completa)	22 mcg = 19 44 mcg = 25	22 mcg = 23/24	22 mcg = 36
Tasa anual de recaídas (antes/después tratamiento)	1.9/0.8	1.7/0.04	3.2/1
Libre de recaídas ( <i>n</i> , %)	21 (41%)	19 (79%)	No informado
<b>Eventos adversos</b>			
Síntomas pseudo-gripales, %	65	58	7.7
Trastornos menstruales, %	0	11 (1/9 ♀)	No informado
Reacción en sitio de inyección, %	71	75	18
Aumento de enzimas hepáticas, %	35	33	No informado
Leucopenia (%)	39	8	8
<b>Eventos adversos serios</b>			
Reacción sistémica ( <i>n</i> )	1 (varón 12 años)	0	No informado
Trastorno depresivo ( <i>n</i> )	1 (varón 12 años)	1 (varón de 14 años)	No informado
Poliartritis crónica juvenil ( <i>n</i> )	0	1 (joven de 15 años) (DRB1*0404, DQB1*0301 alleles)	No informado

### IFN $\beta$ -1a IM

Varios estudios retrospectivos<sup>49-52</sup> y dos estudios prospectivos<sup>53, 54</sup> han reportado información sobre la tolerabilidad al IFN $\beta$ -1a administrado semanalmente por vía intramuscular (IM) en pacientes pediátricos (Tabla I). El seguimiento en estas series varía entre 12 a 54 meses, y la mayoría de los pacientes eran mayores de 10 años al momento de recibir su primera aplicación. Los pacientes reportados fueron gradualmente tratados con la dosis recomendada para pacientes adultos de 30 mcg en inyección IM, una vez por semana.

La frecuencia de eventos adversos observados fue similar a la reportada en un meta-análisis en EM-A<sup>55</sup> (Tabla I). Recientemente se ha publicado el desarrollo de una encefalopatía reversible durante el tratamiento con IFN $\beta$ -1a en un niño que había padecido dos eventos de neuritis ópticas, tenía bandas oligoclonales negativas en LCR y RM cerebral normal<sup>56</sup>. Hubiese sido apropiado haber considerado y excluido el diagnóstico de NMO antes de iniciar tratamiento con IFN $\beta$  en este paciente; sin embargo, esta observación no fue considerada por los autores.

La suspensión del tratamiento debido a frecuentes recaídas ha sido reportada entre 10 a 31% de los pacientes publicados. El estudio cooperativo italiano (ITEMS study) reportó una reducción de la tasa anual de recaídas de 2,5 a 0,4<sup>54</sup>. Sin embargo, y debido al hecho de que no contamos en población pediátrica con estudios diseñados para evaluar eficacia (randomizados-controlados contra placebo), los datos publicados sobre eficacia debieran ser considerados con cautela.

### IFN $\beta$ - 1a SC

La mayoría de los pacientes reportados han recibido gradualmente la dosis recomendada para adultos de 22 mcg o 44 mcg de IFN $\beta$ -1a, en aplicaciones subcutáneas (SC), 3 veces por semana.

En un estudio se comunica la experiencia con 51 pacientes pediátricos que iniciaron tratamiento a una edad promedio de 14,6 años<sup>57</sup>. Luego de una exposición promedio al agente inmunomodulador de 1,8 años, los efectos secundarios observados fueron similares a los descriptos en EM-A (Tabla II). Sin embargo, dos adolescentes experimentaron eventos

adversos serios. Un varón de 12 años mostró una reacción sistémica reversible que incluyó edema generalizado, debilidad, fatiga y derrame pleural 4 semanas después de iniciar el tratamiento; los síntomas se resolvieron dos semanas después de interrumpirlo. Otro varón de 12 años desarrolló un trastorno depresivo después de 13 meses de tratamiento, y 5 meses después de haber aumentado la dosis a 44 mcg 3 veces por semana<sup>57</sup>.

En otro estudio prospectivo, con un seguimiento de 6 años, el tratamiento con IFN $\beta$ -1a SC fue iniciado en 24 niños y adolescentes a una edad promedio de 12,7 años<sup>58</sup>. Se trata del primer estudio que intentó establecer la dosis pediátrica de un agente inmunomodulador, administrando al primer grupo de 8 niños una dosis tentativa calculada entre 33 al 50% de la dosis sugerida para adultos de 22 mcg - 3 veces por semana. En esa primera fase del estudio se observó un incremento en la tasa de recaídas comparando con la fase pre-tratamiento. Solo se observó una reducción en la frecuencia relativa de recaídas cuando los pacientes alcanzaron la dosis completa de 22 mcg 3 veces por semana. El perfil de tolerabilidad fue similar al observado en adultos (Tabla II). Dos serios eventos adversos fueron reportados. Un varón de 14 años desarrolló un trastorno depresivo severo y un intento de suicidio a 1 año de tratamiento. Una joven genéticamente predispuesta de 15 años desarrolló una artritis crónica juvenil 3 meses después de iniciar tratamiento con IFN $\beta$ -1a<sup>59</sup>. El tratamiento inmunomodulador fue interrumpido en forma permanente en esta joven, la artritis mejoró en pocas semanas, pero se

reactivó durante el seguimiento. Tomado como grupo, en este estudio se observó una reducción sostenida en la tasa de recaídas en los pacientes con EMRR. A 6 años de seguimiento, el 79% de los niños se mantenía libre de recaídas desmielinizantes.

El estudio colaborativo ITEM publicó resultados en 39 niños con EM que recibieron tratamiento tanto con IFN $\beta$ -1a como 1b. En la Tabla II se presentan los datos correspondientes a los 36 niños que recibieron IFN $\beta$ -1aSC, y mostraron una reducción en la tasa anual de recaídas de 3,2 a 1. No se reportaron eventos adversos serios en esta publicación<sup>54</sup>.

### IFN $\beta$ - 1b SC

El estudio más importante corresponde a un multicéntrico, retrospectivo, integrado por 8 centros pediátricos con experiencia en el diagnóstico y cuidado de pacientes con EM<sup>60</sup>. Los datos reportados surgen del tratamiento de 43 niños y adolescentes a una edad media de 13 años, durante 30 meses (promedio). No se observaron eventos adversos serios o inesperados (Tabla III). Los pacientes menores de 10 años al momento de iniciar las aplicaciones mostraron una tendencia a valores más altos en las enzimas hepáticas, sugiriendo un mayor control en este grupo etario. La frecuencia de recaídas en tratamiento fue más baja en comparación al periodo pre-tratamiento, con una media de reducción del 50%.

La información obtenida de este estudio multicéntrico y de dos estudios adicionales<sup>54, 61</sup> sugiere un razonable perfil de seguridad para este agente inmunomodulador.

**Tabla III** IFN  $\beta$ -1b SC 250 mcg en EM pediátrica (estudio seleccionado)

	Banwell et al., 2006 <sup>60</sup>	
Diseño del estudio	Retrospectivo-multicéntrico	
Número de niños (n)	43	
Edad de inicio del tratamiento (media, años)	13	
Duración del tratamiento (media, meses)	29.2 $\pm$ 22.3	
Dosis inicial	25-50% de la dosis total = 33/43 Dosis total (250 mcg) = 15/43	
Dosis final (total) 250 mcg subcutáneo, día por medio	41/43	
<b>Eventos adversos</b>	<b>Niños <math>\leq</math> 10 años n = 8</b>	<b>Niños &gt; 10 años n = 35</b>
Síntomas pseudo-gripales (n, %)	2 (25)	13 (37)
Astenia (n, %)	0	1 (3)
Reacción en sitio de inyección (n, %)	2 (25)	7 (20)
Aumento de enzimas hepáticas > 2 veces límite superior (n, %)	5 (62.5)	3/30 (10)
<b>Suspensión del tratamiento</b>	3	22
Dolor en sitio de inyección	0	1
Falta de eficacia	0	5
Otras causas	3	16

**Tabla IV** Acetato de glatiramer en EM pediátrica (estudios seleccionados)

	Kornek et al., 2003 <sup>62</sup>	Ghezzi et al., 2005 <sup>52</sup>	Ghezzi et al., 2009 <sup>54</sup>	Krupp et al., 2004 <sup>64</sup>
Diseño del estudio	Prospectivo, centro único	Prospectivo multicéntrico	Prospectivo multicéntrico	Retrospectivo multicéntrico
Número de niños ( <i>n</i> )	7	9	14	56
Edad de inicio del tratamiento (media, años)	16.6 (14-16.8)	13.2	13.1 ± 1.3	No indicada
Duración del tratamiento (media, meses)	24 (22-24)	33.3	63.6	42
Dosis inicial	20 mg diarios	20 mg diarios	20 mg diarios	20 mg diarios
Tasa anual de recaídas (antes/después tratamiento)	No indicada	2.8/ 0.25	3.1/ 0.2	No indicada
<b>Eventos adversos</b>				
Reacción sistémica transitoria ( <i>n</i> , %)	1 (14)	1 (11)	1 (7)	No indicado
Reacción en sitio de inyección (%)	4 (57)	No indicado	2 (14.2)	No indicado

### Acetato de glatiramer

Este agente inmunomodulador ha reducido el número de recaídas al 30% a 2 años de tratamiento en pacientes adultos con EMRR<sup>45</sup>. El AG parece una droga segura y bien tolerada de acuerdo a las publicaciones realizadas en niños y adolescentes con EM (Tabla IV)<sup>52, 54, 62, 63</sup>. Suspensión del tratamiento y cambio a otra TIM ha sido reportada en el 21% de 56 niños con EM en un estudio colaborativo norteamericano (US Pediatric MS Network)<sup>64</sup>.

Las recomendaciones consensuadas para el inicio del tratamiento con IFN $\beta$  en niños y adolescentes con EM incluyen el inicio con el 25% de la dosis sugerida para adultos, incrementando la dosis y frecuencia de inyecciones semanales hasta llegar a la dosis total del adulto en 4-6 semanas<sup>17, 43, 64, 65</sup>. Es recomendable monitorear las enzimas hepáticas y un recuento completo de las células sanguíneas cada tres meses durante el primer año de tratamiento (sobre todo en los niños menores de 10 años), y cada seis meses posteriormente. El perfil tiroideo debiera ser evaluado antes de iniciar el tratamiento y re-chequeado anualmente. En cambio, el AG es habitualmente iniciado en pacientes pediátricos con la dosis total del adulto, y no requiere monitoreo de laboratorio.

### Terapias inmunosupresoras

Las terapias inmunomoduladoras de primera línea han demostrado ser solo parcialmente efectivas en EM-A. Como los adultos, los pacientes pediátricos con EM pueden también mostrar falla terapéutica con IFN $\beta$  o AG. Sin embargo, no contamos con una apropiada definición de "falla terapéutica" en EM pediátrica, así como es limitada la experiencia en el uso de

terapias de segunda línea. Como una recomendación general, es conveniente reconsiderar el diagnóstico de esclerosis múltiple en todo niño o adolescente que no responde adecuadamente al tratamiento con IFN $\beta$  o AG, antes de considerar el inicio de inmunosupresión.

### Mitoxantrone

Mitoxantrone (MTX) es un fuerte agente inmunosupresor aprobado para el tratamiento de la forma secundaria progresiva de EM y la EMRR rápidamente evolutiva del adulto<sup>66</sup>. Se trata de un agente utilizado generalmente como terapia de rescate cuando las TIM de primera línea han fallado. La dosis habitual de MTX es 12 mg/m<sup>2</sup> por infusión EV cada 3 meses. Si bien los estudios fase III en adultos muestran mejoría significativa en la progresión de la discapacidad, en la tasa de recaídas y en el número de nuevas lesiones en RM cerebral<sup>67</sup>, los riesgos asociados con el uso de MTX son importantes: cardiotoxicidad, leucopenia, infecciones, amenorrea, alopecia, náuseas, así como se describe un riesgo aumentado de leucemia inducida por MTX. Aunque es aún incierto el riesgo de padecer leucemia mieloide aguda secundaria, dos estudios recientes reportan 1:333 casos en 5.472 adultos<sup>68</sup> y 1:107 pacientes en una cohorte de 3.220 pacientes previamente tratados con MTX<sup>69</sup>.

La experiencia en EM pediátrica es limitada<sup>17, 43</sup>. Sin embargo, y considerando el perfil de riesgo de este agente inmunosupresor, su uso debiera ser evitado en pediatría.

### Natalizumab

Natalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido hacia las  $\alpha_4\beta_1$  integrinas<sup>70</sup>. En el

estudio AFFIRM, la monoterapia con natalizumab a una dosis de 300 mg infusión EV mensual, resultó en una reducción del 68% en la tasa anual de recaídas, 42% en la progresión de la discapacidad, 83% en el número de nuevas lesiones, y una reducción del 92% de lesiones captantes de gadolinio en RM cerebral, en 2 años de estudio<sup>71</sup>. Natalizumab está aprobado para la forma rápidamente evolutiva de EMRR-A y aquellas formas clínicas con inadecuada respuesta a los agentes inmunomoduladores de primera línea, sobre la base de los estudios clase I<sup>71, 72</sup>. El efecto adverso más significativo es el riesgo de desarrollar leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), una severa infección oportunista del SNC, frecuentemente fatal, riesgo que hasta el presente es de 1:1000 casos.

Los estudios realizados hasta el momento en pacientes pediátricos son observacionales (clase IV) y demuestran en conjunto un impacto positivo en reducir la actividad inflamatoria de la enfermedad tanto desde el punto de vista clínico como radiológico, con un buen perfil de tolerabilidad<sup>73-77</sup>. La dosis pediátrica no ha sido establecida y las reportadas varían desde 3-5 mg/kg/dosis a 300 mg/dosis.

Si bien natalizumab aparece como una opción terapéutica prometedora para las formas más agresivas de la enfermedad, se necesitan estudios con seguimiento a más largo plazo para una mejor evaluación de la ecuación riesgo/beneficio en los niños, dado que el riesgo de PML aumenta con el tiempo de exposición al tratamiento<sup>78</sup>.

### *Azatioprina*

Azatioprina oral a una dosis de 2.5-3mg/kg/día ha sido utilizada históricamente en EM-A como preventivo de recaídas<sup>79-81</sup>. En la actualidad, es limitada su indicación en pacientes adultos<sup>82-84</sup> y no contamos con estudios publicados en población pediátrica.

### *Ciclofosfamida*

Se trata de un agente con potente efecto citotóxico e inmunosupresor que ha demostrado reducir la tasa de recaídas<sup>85-87</sup> y la actividad inflamatoria en neuroimágenes<sup>85, 88</sup> en pacientes adultos con formas refractarias de EMRR. Sin embargo, su impacto terapéutico no es tan claro en EM secundaria progresiva<sup>89, 90</sup>. Los ciclos EV de ciclofosfamida se inician habitualmente a 800 mg/m<sup>2</sup> cada 4 semanas. Se debe tener en cuenta una buena hidratación para minimizar el riesgo de cistitis hemorrágica, así como el uso de antieméticos para disminuir los síntomas gastrointestinales<sup>17</sup>.

En un estudio retrospectivo, multicéntrico, clase IV, el uso de ciclofosfamida en 17 niños y adolescentes con EM que no respondieron a otros agentes in-

munomoduladores e inmunosupresores redujo la tasa de recaídas y detuvo la progresión clínica de la enfermedad en la mayoría de los casos<sup>91</sup>, aunque temporalmente. Más del 50% de los pacientes volvieron a presentar recaídas frecuentes durante el seguimiento, requiriendo combinación con otros agentes o cambio a otras drogas de segunda línea. Los efectos secundarios reportados en el estudio fueron vómitos, alopecia transitoria, osteoporosis, amenorrea y el desarrollo de carcinoma de vejiga en un paciente.

Si bien la ciclofosfamida podría ser una opción para el tratamiento de aquellos niños o adolescentes con formas de EM particularmente agresivas, su perfil de toxicidad (y que caracteriza a todas las drogas de segunda línea) hace que su indicación debiera considerarse con reservas.

### *Rituximab*

El uso de rituximab en un estudio clase I fase II, realizado en 104 adultos con formas rápidamente progresivas de EMRR mostró una significativa reducción de las recaídas clínicas (58% a la semana 48 comparado contra placebo) y de las lesiones inflamatorias cerebrales<sup>92</sup>.

Recientemente se ha publicado el llamativo impacto clínico del rituximab en una adolescente con un severo curso de EMRR<sup>93</sup>. Durante los 2 años de observación de la publicación, la paciente permaneció clínicamente estable, sin recaídas y sin referir eventos secundarios.

En otro estudio se describe la eficacia, tolerabilidad y seguridad del rituximab en 5 niños portadores de enfermedades autoinmunes refractarias (dermatomiositis juvenil, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico (LES), miastenia gravis y EM con LES) seguidos durante una media de 2,5 años<sup>94</sup>. Dos pacientes remitieron, y tres mantuvieron una enfermedad activa que requirió trasplante de médula ósea autóloga. De ellos, dos remitieron y uno falleció por complicaciones inherentes al trasplante, el paciente con EM (probablemente un caso de NMO) y LES.

Por su particular mecanismo de acción dirigido a los linfocitos B, rituximab aparece como una opción terapéutica con un mecanismo de acción único. Y si bien deprime específicamente las células B, la respuesta mediada por linfocitos T se ve también indirectamente afectada<sup>95</sup>. La posible relación entre el tratamiento con rituximab y el desarrollo de LMP es especialmente preocupante para considerar el uso de este agente en la población pediátrica. De acuerdo a un alerta reciente de la agencia regulatoria norteamericana, se registraron dos casos de LMP en pacientes con LES en tratamiento con rituximab<sup>96</sup>. Si el riesgo de desarrollar esta infección oportunista de SNC se

incrementa en los pacientes con EM con el uso de rituximab en forma aislada o en combinación con otros inmunosupresores debe ser aún evaluado.

#### *Micofenolato mofetil*

Se trata de un agente inmunosupresor oral utilizado habitualmente para prevenir el rechazo de órganos trasplantados tanto en adultos como en niños mayores de 2 años de edad.

Algunos estudios preliminares habían demostrado un buen perfil de tolerabilidad y seguridad del micofenolato mofetil (MMF) en pacientes adultos con EM utilizado en monoterapia o en combinación con IFN $\beta$  o AG<sup>97-99</sup>. En un estudio piloto recientemente publicado el MMF resultó una droga segura con buena tolerabilidad y con una tendencia a mostrar una menor acumulación de lesiones activas combinadas comparadas con los pacientes adultos que recibieron IFN $\beta$ -1a IM<sup>100</sup>. La dosis usual es incrementada en forma paulatina hasta llegar a la ideal de 600 mg/m<sup>2</sup> administrada dos veces por día por vía oral (dosis total máxima 2 gramos/día).

El micofenolato mofetil ha devenido en una herramienta terapéutica útil para el manejo de algunas enfermedades autoinmunes pediátricas como NMO, LES y vasculitis primaria de SNC. Los efectos secundarios potenciales incluyen diarrea, náuseas, vómitos, cefaleas, fatiga, anemia, leucopenia. No contamos con estudios publicados en EM pediátrica.

## Avances en el tratamiento de la EM

En los próximos años, nuevos agentes terapéuticos ingresarán en el vademécum de esta enfermedad. Actualmente, en ensayos clínicos fase II y III en pacientes adultos, y mostrando resultados que parecen prometedores, algunas de estas terapias cuentan con la mayor ventaja de su administración oral, vía de administración que incrementará la adherencia particularmente en nuestra población de pacientes pediátricos.

Estas nuevas drogas incluyen: fingolimod (FTY-720), cladribine, dimetilfumarato (BG-00012), laquinimod, teriflunomide, alemtuzumab, daclizumab, IFN $\beta$ -1a PEGilado. Cladribine ha sido aprobada en Australia y Rusia en 2010, y fingolimod ha sido aprobada en Estados Unidos en octubre 2010, ambas para pacientes adultos. La información a largo plazo respecto a la seguridad y tolerabilidad de estos agentes en pacientes adultos es aún insuficiente. Sin embargo, hay una fuerte iniciativa para comenzar a incluir niños y adolescentes en ensayos formales con estas nuevas drogas.

Debe tenerse en cuenta que para aquellos agentes con probada eficacia en adultos no será posible realizar en niños estudios controlados contra placebo o contra un comparador menos efectivo ya que no sería ético. En todo caso, tendremos que ser capaces de diseñar estudios alternativos destinados a esta vulnerable población.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Duquette P, Murray TJ, Ebers GC, *et al.* Multiple sclerosis in childhood: clinical profile in 125 patients. *J Pediatr* 1987; 111: 359-363.
- 2.- Ghezzi A, Deplano V, Faroni J, *et al.* Multiple sclerosis in childhood: clinical features of 149 cases. *Mult Scler* 1997; 3: 43-46.
- 3.- Pinhas-Hamiel O, Barak Y, Siev-Ner I, Achiron A. Juvenile multiple sclerosis: clinical features and prognostic characteristics. *J Pediatr* 1998; 132: 735-737.
- 4.- 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; 104: 203-207.
- 5.- Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnick D. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology* 2002; 59: 1006-1010.
- 6.- Ghezzi A, Pozzilli C, Liguori M, *et al.* Prospective study of multiple sclerosis with early onset. *Mult Scler* 2002; 8: 115-118.
- 7.- Simone IL, Carrara D, Tortorella C, *et al.* Course and prognosis in early onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology* 2002; 59: 1922-1928.
- 8.- Mikaeloff Y, Suissa S, Vallée L, *et al.* KIDMUS Study Group. First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: prognostic factors for multiple sclerosis and disability. *J Pediatr* 2004; 144: 246-252.
- 9.- Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, *et al.* Adult Neurology Departments KIDMUS Study Group. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med* 2007; 356: 2603-2613.
- 10.- Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol* 2007; 6: 887-902.
- 11.- Tenembaum SN, Segura MJ. Childhood multiple sclerosis: clinical presentation and disease course. *J Neurol* 2007; 254 (Suppl 3): 39-40.
- 12.- Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis

- T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66:54-59.
- 13.- Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, *et al.* Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. *Neurology* 2008; 70:1891-1897.
  - 14.- Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, *et al.*; Multiple Sclerosis Study Group of the Italian Neurological Society. Cognitive and psychosocial features in childhood and juvenile MS: two-year follow-up. *Neurology* 2010; 75: 1134-1140.
  - 15.- Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, *et al.* Disease modifying therapies in multiple sclerosis: Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58: 169-178.
  - 16.- Tenenbaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis. A long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology* 2002; 59: 1224-1231.
  - 17.- Pohl D, Waubant E, Banwell B, *et al.*; for the International Pediatric MS Study Group. Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants. *Neurology* 2007; 68 (Suppl 2): S54-S65.
  - 18.- Optic Neuritis Study Group. The 5-year risk of MS after optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. *Neurology* 1997; 49: 1404-1413.
  - 19.- Oliveri RL, Valentino P, Russo C, *et al.* Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. *Neurology* 1998; 50: 1833-1836.
  - 20.- Miller DM, Weinstock-Guttman B, Bethoux F, *et al.* A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Mult Scler* 2000; 6: 267-273.
  - 21.- Beck RW. The optic neuritis treatment trial: three-year follow-up results. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 136-137.
  - 22.- Stangel M. New advances in the treatment of neurological diseases using high dose intravenous immunoglobulins. *Ther Adv Neurol Disord* 2008; 1: 115-124.
  - 23.- Sorensen P, Fazekas F, Lee M. Intravenous immunoglobulin G for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Eur J Neurol* 2002; 9: 557-563.
  - 24.- Visser L, Beekman R, Tijssen C, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of i.v. immune globulins in combination with i.v. methylprednisolone in the treatment of relapses in patients with MS. *Mult Scler* 2004; 10: 89-91.
  - 25.- Noseworthy J, O'Brien P, Petterson T, *et al.* A randomized trial of intravenous immunoglobulin in inflammatory demyelinating optic neuritis. *Neurology* 2001; 56: 1514-1522.
  - 26.- Hommes O, Sorensen P, Fazekas F, *et al.* Intravenous immunoglobulin in secondary progressive multiple sclerosis: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1149-1156.
  - 27.- Finsterer J, Grass R, Stollberger C, Mamoli B. Immunoglobulins in acute, parainfectious, disseminated encephalomyelitis. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21: 258-261.
  - 28.- Nishikawa M, Ichiyama T, Hayashi T, Ouchi K, Furukawa S. Intravenous immunoglobulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatr Neurol* 1999; 21: 583-586.
  - 29.- Pradhan S, Gupta R, Shashank S, Pandey N. Intravenous immunoglobulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis. *J Neurol Sci* 1999; 165: 56-61.
  - 30.- Apak R, Anlar B, Saatci I. A case of relapsing acute disseminated encephalomyelitis with high dose corticosteroid treatment. *Brain Dev* 1999; 21: 279-282.
  - 31.- Sahlas D, Miller S, Guerin M, Veilleux M, Francis G. Treatment of acute disseminated encephalomyelitis with intravenous immunoglobulin. *Neurology* 2000; 54: 1370-1372.
  - 32.- Murthy S, Faden H, Cohen M, Bakshi R. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics* 2002; 110:21-28.
  - 33.- Elovaara I, Apostolskib S, van Doorn P, *et al.* EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *J of Neurol* 2008; 15: 893-908.
  - 34.- Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 63-74.
  - 35.- Breese EH, Dalmau J, Lennon VA, Apiwattanakul M, Sokol DK. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: early treatment is beneficial. *Pediatr Neurol* 2010; 42: 213-214.
  - 36.- Lehmann HC, Hartung HP, Hetzel GR, Stüve O, Kieseier BC. Plasma exchange in neuroimmunological disorders. Part 1: Rationale and treatment of inflammatory central nervous system disorders. *Arch Neurol* 2006; 63: 930-935.
  - 37.- Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011; 76: 294-300.
  - 38.- Weiner HL, Dau PC, Khatri BO, *et al.* Double-blind study of true vs. sham plasma exchange in patients

- treated with immunosuppression of acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology* 1989; 39: 1143-1149.
- 39.- Weinschenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, *et al.* A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999; 46: 878-886.
- 40.- Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, *et al.* Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002; 58: 143-146.
- 41.- Llufriu S, Castillo J, Blanco Y, *et al.* Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination. Predictors of improvement at 6 months. *Neurology* 2009; 73: 949-953.
- 42.- Takahashi I, Sawaishi Y, Takeda O, Enoki M, Takada G. Childhood multiple sclerosis treated with plasmapheresis. *Pediatr Neurol* 1997; 17: 83-87.
- 43.- Kuntz NL, Chabas D, Weinstock-Guttman B, *et al.* & Network of US Pediatric Multiple Sclerosis Centers of Excellence. Treatment of multiple sclerosis in children and adolescents. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 505-520.
- 44.- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655-661.
- 45.- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, *et al.* and the Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1268-1276.
- 46.- Jacobs LD, Cookfair D, Rudick R, *et al.* and the Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 285-294.
- 47.- PRISMS study group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498-1504.
- 48.- Comi G, Filippi M, Wolinsky JS, and the European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effect of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 49: 290-297.
- 49.- Mikaeloff Y, Moreau T, Debouverie M, *et al.* Interferon-beta treatment in patients with childhood-onset multiple sclerosis. *J Pediatr* 2001; 139: 443-446.
- 50.- Waubant E, Hietpas J, Stewart T, *et al.* Interferon beta-1a in children with multiple sclerosis is well tolerated. *Neuropediatrics* 2001; 32: 211-213.
- 51.- Ghezzi A, Ruggieri M, Trojano M, Filippi M, and the ITEMS Study Group. Italian studies on early-onset multiple sclerosis: the present and the future. *Neurol Sci* 2004; 24: S346-S349.
- 52.- Ghezzi A; on behalf of the Immunomodulatory Treatment of Early Onset MS ITEMS Group. Immunomodulatory treatment of early onset MS: results of an Italian co-operative study. *Neurol Sci* 2005; 26(Suppl 4): S183-S186.
- 53.- Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, *et al.*; Immunomodulatory Treatment of Early-onset MS (ITEMS) Group. Treatment of early-onset multiple sclerosis with intramuscular interferon $\beta$ -1a: long term results. *Neurol Sci* 2007; 28: 129-134.
- 54.- Ghezzi A, Amato MP, Annovazzi P, *et al.* The ITEMS (Immunomodulatory Treatment of Early-onset MS) Group. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience. *Neurol Sci* 2009; 30: 193-199.
- 55.- Filippini G, Munari L, Incorvaia B, *et al.* Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 545-552.
- 56.- Soysal A, Dogan P, Yuksel B, Dayan C, Arpacı B. Encephalitis during Interferon beta-1a treatment in a child with optic neuritis. *Neurology* 2010; 74: 435-436.
- 57.- Pohl D, Rostasy K, Gärtner J, Hanefeld F. Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. *Neurology* 2005; 65: 888-890.
- 58.- Tenenbaum SN, Segura MJ. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 67: 511-513.
- 59.- Russo R, Tenenbaum S, Moreno MJ, Battagliotti C. Interferon  $\beta$  1a- induced juvenile chronic arthritis in a genetically predisposed young patient with multiple sclerosis: comment on the case report by Levesque *et al.* *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1190.
- 60.- Banwell B, Reder AT, Krupp L, *et al.* Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 66: 472-476.
- 61.- Adams A, Tyor W, Holden K. Interferon beta-1b and childhood multiple sclerosis. *Pediatr Neurol* 1999; 21: 481-483.
- 62.- Kornek B, Bernert G, Balassy C, *et al.* Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics* 2003; 34: 120-126.
- 63.- Krupp L, Macallister W. Treatment of pediatric multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* 2005; 7: 191-199.
- 64.- Krupp L, Pardo L, Vitt D. Clinical features and disease-modifying therapy experience in paediatric

- multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10(Suppl 2): S178.
- 65.- Venkateswaran S, Banwell B. Pediatric Multiple Sclerosis. *The Neurologist* 2010; 16: 92-105.
- 66.- Goodin DS, Arnason BG, Coyle PK, Frohman EM, Paty DW. The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 61: 1332-1338.
- 67.- Hartung HP, Gonsette R, König N, *et al.*; Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018-2025.
- 68.- Ellis R, Boggild M. Therapy related acute leukaemia with mitoxantrone: what is the risk and can we minimise it? *Mult Scler* 2009; 15: 505-508.
- 69.- Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, O'Connor PW. Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010; 74: 1463-1470.
- 70.- Von Adrian UH, Engelhardt B.  $\alpha_4$  Integrins as therapeutic targets in autoimmune disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 68-72.
- 71.- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, *et al.*; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910.
- 72.- Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, *et al.*; SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon- $\beta$ -1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911-923.
- 73.- Huppke P, Stark W, Zürcher C, Huppke B, Brück W, Gartner J. Natalizumab use in pediatric multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008; 65: 1655-1658.
- 74.- Borriello G, Prosperini L, Luchetti A, Pozzilli C. Natalizumab treatment in pediatric multiple sclerosis: a case report. *Eur J Paediatr Neurol* 2009; 13: 67-71.
- 75.- Appleton RE, Boggild M. Natalizumab in paediatric multiple sclerosis and service implication. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51: 758-759.
- 76.- Ghezzi A, Pozzilli C, Grimaldi LME, *et al.* Safety and efficacy of natalizumab in children with multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 75: 912-917.
- 77.- Yeh E, Krupp L, Kuntz N, *et al.* Use of natalizumab in pediatric MS patients: a pediatric network experience. *Neurology* 2010; 74 (9 Suppl 2): A100.
- 78.- Clifford DB, De Luca A, Simpson DM., Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 2010; 9: 438-446.
- 79.- Goodkin DE, Baily RC, Teetzen ML, Hertsgaard D, Beatty WW. The efficacy of azathioprine in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1991; 41: 20-25.
- 80.- Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, *et al.* Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet* 1991; 338: 1051-1055.
- 81.- Palace J, Rothwell P. New treatments and azathioprine in multiple sclerosis. *Lancet* 1997; 350: 261.
- 82.- Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 17: CD003982.
- 83.- Cavazzuti M, Merelli E, Tassone G, Mavilla L. Lesion load quantification in serial MR of early relapsing multiple sclerosis patients in azathioprine treatment. A retrospective study. *Eur Neurol* 1997; 38: 284-290.
- 84.- Massacesi L, Parigi A, Barilaro A, *et al.* Efficacy of azathioprine on multiple sclerosis new brain lesions evaluated using magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 2005; 62: 1843-1847.
- 85.- Smith DR, Weinstock-Guttman B, Cohen JA, *et al.* A randomized blinded trial of combination therapy with cyclophosphamide in patients with active multiple sclerosis on interferon beta. *Mult Scler* 2005; 11: 573-582.
- 86.- Reggio E, Nicoletti A, Fiorilla T, Politi G, Reggio A, Patti F. The combination of cyclophosphamide plus interferon beta as rescue therapy could be used to treat relapsing remitting multiple sclerosis patients: twenty-four months follow-up. *J Neurol* 2005; 252: 1255-1261.
- 87.- Boster A, Edan G, Frohman E, *et al.* Intense immunosuppression in patients with rapidly worsening multiple sclerosis: treatment guidelines for the clinician. *Lancet Neurol* 2008; 7: 173-183.
- 88.- Zipoli V, Portaccio E, Hakiki B, Siracusa G, Sorbi S, Amato MP. Intravenous mitoxantrone and cyclophosphamide as second-line therapy in multiple sclerosis: an open label comparative study of efficacy and safety. *J Neurol Sci* 2008; 266: 25-30.
- 89.- The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Group. The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1991; 337: 441-446.
- 90.- Weiner HL, Mackin GA, Orav EJ, *et al.* Intermittent cyclophosphamide pulse therapy in progressive multiple sclerosis: final report of the Northeast Cooperative Multiple Sclerosis Treatment Group. *Neurology* 1993; 43: 910-918.
- 91.- Makhani N, Gorman M, Branson H, Stazzone L, Banwell BL, Chitnis T. Cyclophosphamide therapy in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 72: 2076-2082.
- 92.- Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, *et al.* B-cell deple-

- tion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 676-688.
- 93.- Karenfort M, Kieseier BC, Tibussek D, Assmann B, Schaper J, Mayatepek E. Rituximab as a highly effective treatment in a female adolescent with severe multiple sclerosis. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51: 159-163.
- 94.- Tzaribachev N, Koetter I, Kuemmerle-Deschner JB, Schedel J. Rituximab for the treatment of refractory pediatric autoimmune diseases: a case series. *Cases Journal* 2009; 2: 6609.
- 95.- Cross AH, Stark JL, Lauber J, Ramsbottom MJ, Lyons JA. Rituximab reduces B cells and T cells in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 2006; 180: 63-70.
- 96.- FDA Public Health Advisory. Life-threatening brain infection in patients with systemic lupus erythematosus after Rituxan (rituximab) treatment. Rockville, MD: US Food and Drug Administration, 2006. <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/rituximab.htm>.
- 97.- Frohman EM, Brannon K, Racke MK, Hawker K. Mycophenolate mofetil in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27: 80-83.
- 98.- Vermersch P, Waucquier N, Michelin E, *et al.* Combination of IFN beta-1a (Avonex) and mycophenolate mofetil (CellCept) in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007; 14: 85-89.
- 99.- Remington GM, Treadaway K, Frohman T, *et al.* A one-year prospective, randomized, placebo-controlled, quadruple-blinded, phase II safety pilot trial of combination therapy with interferon beta-1a and mycophenolate mofetil in early relapsing-remitting multiple sclerosis (TIME MS). *Ther Adv Neurol Disord* 2010; 3: 3-13.
- 100.- Frohman EM, Cutter G, Remington G, *et al.* A randomized, blinded, parallel-group, pilot trial of mycophenolate mofetil (CellCept) compared with interferon beta-1a (Avonex) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2010; 3: 15-28.