

Esclerosis múltiple pediátrica

IOANNA HADJIGEORGIOU¹, CLAUDIA VILLAR VAN DEN WEYGAERT², MIGUEL ÁNGEL HERNÁNDEZ², ANA MIRALLAVE PESCADOR³, AMELIA ARNAU³

¹Sección de Neurología. Hospital Dr. José Molina Orosa. Lanzarote.

²Servicio de Neurología. Hospital Universitario Ntra. Sra. de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

³Servicio de Neurofisiología. Hospital Universitario Ntra. Sra. de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

RESUMEN. En la edad pediátrica existen limitaciones en el diagnóstico precoz y del tratamiento de la esclerosis múltiple (EM). Los primeros brotes pueden cursar con afectación multifocal neurológica y con síntomas sistémicos. Las lesiones en RM muestran un mayor grado de inflamación o edema y pueden considerarse atípicas en comparación con la de adultos. El LCR puede tener un perfil diferente con pleocitosis predominantemente de polimorfismo. El sistema inmune innato es relevante en la patogénesis. En la EM pediátrica se utilizan los mismos fármacos que en pacientes adultos, con perfil de eficacia y tolerancia similar. Sin embargo, hacen falta más estudios multicéntricos para homogeneizar criterios diagnósticos y pautas terapéuticas.

Palabras clave: esclerosis múltiple, edad pediátrica, tratamiento.

ABSTRACT. In the paediatric age have limitations at the moment of early diagnosis and treatment of MS. (MS). The first attack may be multifocal neurological and with systemic symptoms. The lesion of MRI show a major degree of inflammation or edema and can be considered to be atypical in comparison with the typical lesion of the adults. The CSF can have a different profile with pleocytosis predominantly of polymorphism. In the paediatric age the immune innate system is relevant of the disease. For the treatment of the paediatric MS the same medicaments are in use that in adult patients, with profile of efficiency and similar tolerance. Nevertheless, more multicentral studies need to homogenize diagnostic criteria and therapeutic guidelines to be able like that to approach the paediatric patient with MS.

Key words: multiple sclerosis, paediatric age, treatment.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad predominantemente de la edad adulta. La mayoría de los ensayos clínicos y de las publicaciones tratan de pacientes adultos. Sin embargo, se conoce que la EM puede debutar en la infancia, con un impacto a nivel individual, familiar y social significativo. En la edad pediátrica la EM puede haber retraso en el diagnóstico, debido a la expresión diferente de la EM en la infancia y al diagnóstico diferencial más amplio que en los adultos, la escasa experiencia con los fármacos inmunomoduladores e inmunosupresores en este grupo de pacientes, así como la falta de grandes ensayos aleatorizados. En esta revisión se tratan las características generales de los pacientes pediátricos con EM y las diferencias principales con la EM de la edad adulta. Puesto que se mencionarán artículos y estudios de distintos autores y países, existe discrepancia en cuanto a la edad por debajo de la cual se considera la EM “pediátrica” o “infantil”, variando desde los 12 hasta los 18 años. De hecho, no se define la edad, sino que cada estudio usa edades distintas en las muestras.

□ Epidemiología

Los datos epidemiológicos reales sobre la EM pediátrica no se conocen, en parte debido a la falta de criterios diagnósticos y a que la metodología aplica-

da en los estudios es muy variable. Entre 2,5-10% de los pacientes con EM se diagnostican a una edad menor a los 18 años. De ellos, la gran mayoría debutan en la adolescencia y menos de 1% reciben el diagnóstico antes de cumplir los 10 años¹⁻⁵. La prevalencia estimada de la EM pediátrica es de 1.35-2.5/100.000, y la proporción de mujeres en relación a varones oscila entre 1.3-3:1^{1,6}. En el momento del diagnóstico, el 6-8% de los pacientes tienen antecedentes familiares de EM, aunque si se siguen a largo plazo, hasta un 20% tendrá uno o más familiares afectados⁷⁻¹⁰.

□ Patogénesis

Se han estudiado múltiples factores de riesgo o desencadenantes para el desarrollo de la EM en los niños. Se ha encontrado asociación con polimorfismos de varios genes en estudios aislados, pero sin confirmarse posteriormente. También se ha intentado asociar a agentes infecciosos o vacunas con resultados contradictorios entre los estudios, excepto en el caso del virus Epstein Barr (VEB)^{11,12}. Los niños diagnosticados de EM tienen una probabilidad muy alta de haberse infectado por el VEB en el pasado. En el estudio de Krupp y colaboradores (2007) el 83-85% de los pacientes tenían en el primer brote desmielinizante serología positiva de infección antigua por VEB,

y tan solo el 40-60% de los controles sanos. No se ha demostrado la relación entre las dos patologías. El VEB predispone al desarrollo de EM, sea por mecanismos de mimetismo molecular o por un efecto activador patológico y prolongado sobre los linfocitos B. Otras posibilidades son que la propia EM predisponga a la infección por el VEB o que un mecanismo común aumente la susceptibilidad, tanto para la EM como para la infección por el VEB^{6, 13}.

□ **Presentación clínica**

La EM de inicio en edad infantil con frecuencia debuta de forma atípica. Entre el 50-70% de los casos de EM sufren un primer episodio multifocal, con o sin encefalopatía, condicionando un ingreso hospitalario por su gravedad^{1, 6}. Con mayor frecuencia se afectan las vías largas (motora, sensitiva o esfínteres), con un porcentaje que alcanza el 76%. Siguen en frecuencia la afectación del tronco (42%), neuritis óptica (22%) y mielitis transversa (14%). Cuando el primer episodio es monofocal, el 30% presenta síntomas motores, el 15-30% síntomas sensitivos, el 25% disfunción del troncoencéfalo, el 10-22% neuritis óptica y el 5-15% ataxia. Destaca que una cuarta parte de los niños menores de 10 años puede tener fiebre en el primer brote¹⁴⁻¹⁷. Las crisis epilépticas ocurren en el 5% de los casos, y más frecuentemente en menores de 10 años¹⁸. Dentro los síntomas crónicos y a largo plazo, la fatiga es muy frecuente en los niños y adolescentes con EM. La afectación cognitiva probablemente se subestima. En la educación primaria los déficits cognitivos suelen pasar desapercibidos por no tener impacto en el rendimiento escolar. No obstante, la educación secundaria y posterior requieren integridad de las funciones superiores más complejas; por lo tanto, durante la adolescencia suelen aparecer fallos y dificultades en el aprendizaje. La depresión, la ansiedad y otros problemas psiquiátricos pueden ocurrir por la propia enfermedad o como reacción a ella⁶.

□ **Riesgo de EM tras un primer episodio desmielinizante**

No es posible predecir cuáles de los pacientes desarrollarán EM tras un primer episodio desmielinizante, aunque varios factores indican una mayor probabilidad. El estudio prospectivo KIDMUS evaluó a 296 pacientes con un primer episodio desmielinizante. El 49% de los casos de SCA y el 20-29% de los casos de ADEM se diagnostica de EM en los tres años sucesivos¹⁹. La edad de inicio menor de 10 años, la ausencia de encefalopatía en el primer brote y la presencia de antecedentes familiares de EM

o neuritis óptica son factores de riesgo de padecer conversión a EM. En el caso de la neuritis óptica, la posibilidad de cumplir criterios de EM en el futuro oscila entre el 15-42% en los distintos estudios. Este riesgo es mayor si la neuritis óptica es bilateral o recurrente o si se objetiva por lo menos una lesión desmielinizante en la RM cerebral¹⁹⁻²³.

□ **Neuroimagen**

La resonancia magnética es una herramienta principal en el proceso diagnóstico. En la adolescencia los hallazgos de la RM son similares a los de los adultos, pero a edades menores las lesiones halladas en la RM pueden ser muy diferentes²⁴. En los brotes agudos se puede ver afectación difusa de la sustancia blanca. Las lesiones presentan mayor grado de edema y muchas veces son mal delimitadas. No son raras las lesiones en los ganglios basales. Por lo tanto, los criterios de RM aplicados en la edad pediátrica tienen una sensibilidad baja, de 52-54% en el primer brote y 67% en el segundo. En niños menores de 10 años, en el primer brote, solo un 37% cumple los criterios de RM para EM. La presencia de lesiones perpendiculares al cuerpo calloso y las lesiones cerebrales en sustancia blanca bien delimitadas da un diagnóstico de EM con una especificidad prácticamente del 100% a expensas de una sensibilidad del 37%. Si solo hay uno de los dos hallazgos, la sensibilidad aumenta al 79%, pero la especificidad cae al 63%^{25, 26}.

El estudio canadiense de Callen y colaboradores²⁷ comparó los hallazgos de RM de 38 pacientes menores de 18 años con EM con estudios de 45 controles enfermos con otras patologías neurológicas recurrentes no desmielinizantes. Observaron que en los niños la distribución de las lesiones difiere a la de los adultos. Consideran que en los niños hay menos tiempo para acumular lesiones, la capacidad reparadora del SNC es mayor y la localización difiere con la edad. Proponen los siguientes criterios: más de 5 lesiones, 2 o más lesiones periventriculares, una lesión en troncoencéfalo. Los criterios aplicados en la muestra estudiada tenían una especificidad del 98% y una sensibilidad del 85% para EM²⁷. Sin embargo, en la práctica diaria el diagnóstico diferencial de la EM incluye principalmente otras alteraciones de la mielina, ya sean enfermedades adquiridas desmielinizantes o genéticas, por lo que no se pueden generalizar los resultados obtenidos.

□ **Líquido cefalorraquídeo**

El perfil del LCR en la EM depende de la edad. En general, en un 40% de los casos, en menores de 18 años, el líquido presenta pleocitosis hasta 50-60 cel/

mm³ y/o hipoproteinorraquia leve-moderada. Se detectan bandas oligoclonales (BOC) en hasta el 90% de los pacientes, aunque no necesariamente en el primer brote^{1,28}. Un estudio retrospectivo ha comparado los hallazgos del LCR en un grupo de niños menores de 11 años (prepuberales), y un segundo grupo de adolescentes entre 12 y 18 años de edad. Aparte de diferencias en los datos epidemiológicos o la presentación clínica, observaron diferencias significativas en cuanto al LCR. Ambos grupos presentaron pleocitosis con igual frecuencia, pero el tipo de células fue distinto. En los menores de 11 años predominaron los polimorfismos, mientras que en los adolescentes fueron los linfocitos. Además, solo en un tercio (35%) del primer grupo había elevación del índice de IgG en el primer brote comparado con dos tercios (68%) en el segundo grupo. Se detectaron BOC con mayor frecuencia en los adolescentes. Hay que destacar algunas diferencias entre los dos grupos que quizás influyen en los resultados obtenidos: el tiempo medio entre el inicio del brote y la punción lumbar fue de 10,8 días en el primer grupo y 18,9 días en el segundo, y no se recogieron datos sobre un posible tratamiento antes de la punción lumbar. La conclusión es que un perfil biológico atípico del LCR en un niño con sospecha de EM no debería de descartar la enfermedad²⁹. La presencia de BOC tampoco es específica, ya que se detectan en hasta un tercio de los pacientes con ADEM²¹.

□ Potenciales evocados

El principal objetivo del estudio neurofisiológico es detectar lesiones subclínicas durante el proceso diagnóstico. Los potenciales evocados auditivos y somatosensoriales no suelen detectar afectación subclínica en los niños. Sin embargo, los potenciales evocados visuales detectan afectación del nervio óptico en hasta 56% de los pacientes sin síntomas visuales^{21,30,31}.

□ Diagnóstico

El año 2007 se publicaron las definiciones de las enfermedades desmielinizantes en la edad pediátrica propuestas por el Grupo Internacional de Estudio de la EM Pediátrica (Tabla I)²⁸. Estas definiciones constituyen un paso importante para la mejora de la práctica clínica diaria y del diseño de los estudios. Ante la insuficiencia de datos previos fiables, el Grupo de Estudio ha optado por una actitud conservadora con el objetivo de evitar el diagnóstico erróneo de EM en edad pediátrica. Los criterios tienen como primer objetivo dar una especificidad alta, a expensas de la sensibilidad. Así, pacientes que hayan tenido un episodio de ADEM y sufren

posteriormente un brote desmielinizante que no cumple criterios de ADEM no se diagnostican de EM según estas definiciones. Como ya se ha descrito anteriormente, casi el 30% de los pacientes con ADEM desarrollan EM posteriormente, pero no hay suficientes datos para predecir la evolución a nivel individual. Cabe destacar que las definiciones se basan en parte en los criterios diagnósticos de la EM en edad adulta. Los criterios de McDonald han sido revisados recientemente y la revisión de 2010 está enfocada a poder hacer un diagnóstico más temprano que con los criterios de 2005. En la revisión de los criterios se considera que éstos pueden ser aplicables a la edad pediátrica^{2,28}. Durante los primeros años de vida el diagnóstico es más difícil no solo por la presentación frecuentemente atípica, sino también por los múltiples diagnósticos alternativos en el campo de las patologías genéticas que afectan al sistema nervioso central.

□ Tratamiento inmunomodulador

Interferones

En cuanto al tratamiento de la EM en edad pediátrica con interferones, todos los estudios, tanto los controlados como los no controlados, demuestran una reducción en la tasa de brotes^{27,32-34}. En niños menores de 10 años también se ha visto una menor tasa de brotes, pero parece que, en este grupo, la elevación de transaminasas es mayor^{32,35}. Para aumentar la tolerabilidad y minimizar los efectos adversos se ha propuesto pautar dosis más bajas en los menores de 10 años o los de peso corporal menor de 30 kg, por ejemplo la mitad de la dosis del adulto^{1,32}. El tratamiento varía en los distintos países, así en Canadá se pauta terapia inmunomoduladora después del segundo brote en más del 90% de los niños, independientemente de la edad, empezando por un 25% de la dosis del adulto y aumentando hasta dosis plena en función de tolerancia y valores de las enzimas hepáticas⁶. En Francia se ofrecen inmunomoduladores si se prevé una enfermedad grave a una edad temprana según un *score* clínico; en Italia se inicia tratamiento inmunomodulador en niños con brotes frecuentes en los primeros años^{33,36}. Un estudio prospectivo italiano de 2009 evaluó a 130 niños tratados antes de los 16 años (77 con Avonex[®], 39 con Rebif[®], o Betaferon[®], y 14 con Copaxone[®]), con una duración media (\pm SD) del tratamiento de 53.6 \pm 27, 59.9 \pm 39 y 74.6 \pm 35.5 meses, respectivamente. La edad media fue de 12 años (SD 2.9), la tasa anual de brotes pretratamiento de 2.5, 3.2 y 2.9, y la tasa postratamiento fue de 1.5, 2 y 1, respectivamente. Los efectos secundarios fueron similares en características y frecuencia a los de los pacientes adultos.

Tabla I**Definiciones de las enfermedades desmielinizantes en la edad pediátrica del Grupo Internacional de Estudio de la EM Pediátrica²⁸****ADEM (monofásica)**

- Primer evento clínico con causa inflamatoria o desmielinizante (presunta), de inicio agudo o subagudo que afecta a múltiples áreas del SNC. Debe haber:
 - Clínica polisintomática.
 - Encefalopatía definida como cambios de la conducta o alteración del nivel de conciencia.
- El episodio debe seguirse de mejoría clínica o radiológica o ambas. Puede haber déficit residual.
- No antecedentes de episodio desmielinizante previo.
- No existe otra causa del cuadro.
- Síntomas, signos y hallazgos en la RM nuevos o fluctuantes en los 3 primeros meses se consideran como parte del mismo evento agudo.
- Neuroimagen muestra lesión o lesiones focales, predominantemente en la sustancia blanca, y ausencia de cambios indicativos de daño previo de la sustancia blanca.
 - RM cerebral: imágenes en secuencias FLAIR o T2 de lesiones grandes (>1 hasta 2 cm), multifocales, hiperintensas localizadas en la sustancia blanca supra o infratentorial; la sustancia gris, sobre todo los ganglios basales y tálamo, está frecuentemente afectada.
 - Rara vez se halla una única lesión grande (>1 hasta 2 cm) en la sustancia blanca.
 - La RM medular puede tener lesión(es) intramedular(es) confluyente(s) con captación de contraste iv variable.

ADEM Recurrente

- Nuevo evento de ADEM con recurrencia de los síntomas y signos iniciales, tras un intervalo de 3 o más meses desde el primer episodio de ADEM, sin afectación de nuevas áreas en la exploración o la neuroimagen.
- El episodio no ocurre durante el tratamiento corticoideo; debe haber un intervalo mínimo de un mes entre el fin del tratamiento y el inicio del episodio.
- No hay lesiones nuevas en la RM. Puede haber agrandamiento de las lesiones previas.
- No existe otra causa.

ADEM Multifásica

- Un episodio de ADEM se sigue por otro, que también cumple criterios de ADEM, que afecta a áreas del SNC no afectadas en el primer episodio, demostradas por los síntomas, exploración y neuroimagen.
- El intervalo entre los dos episodios debe ser igual o mayor a los 3 meses.
- El segundo episodio debe ocurrir por lo menos un mes tras la finalización del tratamiento esteroideo.
- El segundo episodio debe incluir clínica polisintomática con encefalopatía y con síntomas y signos diferentes al primero.
- La RM cerebral debe mostrar nuevas áreas afectadas, pero también resolución parcial o completa de las lesiones del primer episodio.

Neuroptomielitis Óptica

- Criterios mayores: neuritis óptica y mielitis aguda.
- Debe haber, por lo menos, uno de:
 - Una lesión medular en la RM, longitudinalmente extensa en tres o más segmentos.
 - Detección de anticuerpos NMO.

Síndrome Clínico Aislado

- Primer episodio de síntomas del SNC, de presunta causa desmielinizante sin historia previa de otro evento desmielinizante.
- La sintomatología puede ser monofocal o multifocal.
- No hay encefalopatía excepto en casos de síndromes del tronco.

Esclerosis Múltiple Pediátrica

- Múltiples episodios desmielinizantes del SNC con intervalos entre ellos igual que en los criterios para la edad adulta. Por lo menos 2 episodios que no cumplan criterios de ADEM.
- La neuroimagen de RM se puede usar para cumplir los criterios de diseminación en espacio. La RM debe tener 3 de los siguientes 4:
 - Nueve o más lesiones en sustancia blanca o una lesión con captación de contraste.
 - Tres o más lesiones periventriculares.
 - Una lesión yuxtacortical.
 - Una lesión infratentorial.
- La combinación de LCR patológico y dos lesiones en la RM de las cuales por lo menos una es cerebral también cumple el criterio de diseminación en espacio. LCR patológico: bandas oligoclonales o elevación del índice de IgG.
- La RM se puede usar para cumplir el criterio de diseminación en tiempo incluso en ausencia de nuevo evento clínico si se demuestran lesiones nuevas en T2 o lesiones captantes 3 meses tras el primer episodio.
- Un episodio de ADEM no se puede considerar como el primer episodio de EM.

Tabla II Criterios de fracaso de tratamiento del Grupo de Estudio Internacional de EM Pediátrica

- Mínimo 6 meses de tratamiento.
- Buena adherencia al tratamiento.
- Por lo menos uno de los siguientes:
 - Aumento o no decremento en la actividad de la enfermedad respecto al periodo previo al tratamiento.
 - Por lo menos dos recurrencias confirmadas (clínicas o radiológicas) en un período de 2-12 meses.
 - Recuperación incompleta tras un brote: aumento persistente de >1 punto en la EDSS durante más de 3 meses.

El estudio concluyó que los inmunomoduladores en la edad pediátrica tienen un efecto beneficioso y son bien tolerados³⁷.

El estudio retrospectivo de Banwell y colaboradores del 2006 sobre dosificación, seguridad y tolerancia del interferón beta-1b en 43 niños, de los cuales los mayores de 10 años (15 en total) fueron tratados con dosis de adultos, mientras que los menores a esa edad recibieron 25-50% de la dosis total, puso de manifiesto ausencia de efectos adversos graves; dos de los menores de 10 años no toleraron la escalada de dosis, y 25 interrumpieron el tratamiento tras un tiempo medio de 111 semanas por percepción de ineficacia, falta de adherencia al tratamiento, dolor en el lugar de inyección, coste y cambio de diagnóstico. En los 38 niños en los que se confirmó el diagnóstico se observó una disminución de la recurrencia anual de brotes del 50%³⁵.

Otro estudio, de Kappos y colaboradores (2006) analizó los datos de 16 niños asignados de forma aleatoria a interferón beta 1a *versus* placebo, encontrando que la tasa de brotes, la discapacidad y las lesiones en T2 en resonancia magnética eran significativamente menores en el grupo tratado³⁸.

Acetato de glatirámero (AG)

Se ha administrado en niños a la misma dosis que en adultos; un estudio multicéntrico italiano estudió la EDSS tras 6 meses en cuatro grupos, tres de ellos con un interferón distinto cada uno y el cuarto con acetato de glatirámero, siendo este último el único que alcanzó significación estadística en cuanto al cambio de EDSS pre y posttratamiento (0.6 ± 0.5 vs 1.1 ± 0.5 , respectivamente), aunque los pacientes tratados con AG presentaban menor tiempo de enfermedad y una EDSS menor al inicio del tratamiento respecto a los otros tres grupos³³.

Natalizumab

Actualmente el natalizumab no está aprobado para pacientes menores de 18 años. El uso en este grupo de pacientes se hace como uso compasivo y no hay muchas series publicadas respecto a la eficacia y tolerancia en ellos. En un estudio español retrospectivo se recogen los datos y resultados del tratamiento con natalizumab a las mismas dosis que los adultos

(300 mg/dosis) en 9 niños, 8 de los cuales recibieron más de 12 dosis. Eran pacientes con mucha actividad en RM, tasa de recurrencia alta y grado discapacidad media de 3.0 en la escala de EDSS. Todos los parámetros valorados presentaban mejoría tras un año de tratamiento: la tasa de recurrencia anual disminuyó a 0.38, el número de recurrencias fue menor y la media de EDSS bajó a 1.0. Seis pacientes mejoraron y dos permanecieron estables. Los efectos secundarios fueron similares a los de los adultos. La mayor inconveniencia es el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva, teniendo en cuenta además que se trata de pacientes que requerirán tratamiento durante muchos años. Por el momento no se han publicado casos en menores de edad con EM, pero el número de pacientes tratados con natalizumab es pequeño. En pacientes que reciben el tratamiento durante más de 24 meses es razonable aplicar las mismas medidas de vigilancia para LMP que en los adultos. La serie con mayor número de pacientes es la publicada por Ghezzi y colaboradores, que estudió a 19 pacientes, y la del grupo estadounidense, con 26 pacientes tratados. Ambos tuvieron resultados positivos con mejoría tanto en relación al grado de actividad de la enfermedad como a la discapacidad de los pacientes. Por el momento no hay series con pacientes tratados con natalizumab durante más de 2 años. En general se reserva para niños con curso clínico agresivo y como tratamiento a corto plazo^{1, 33, 39}.

Fracaso terapéutico

Los estudios pivotaes realizados con inmunomoduladores en EM se han llevados a cabo en adultos, y los realizados en edad pediátrica la mayoría ofrecen evidencia de clase IV y no quedando definido el inicio del tratamiento y fracaso terapéutico⁴⁰.

El Grupo Internacional de Estudio de EM Pediátrica ha publicado los criterios de enfermedad con fracaso terapéutico que indican la necesidad de cambio a otro medicamento inmunomodulador. Estos se resumen en la Tabla II⁴¹. En el caso de fracaso terapéutico, lo primero sería cambiar a otro medicamento de primera línea, sea de un interferón a otro o del acetato de glatirámero a interferón y viceversa. Si ambas clases de tratamiento fallan en controlar la enfermedad, se puede considerar pasar a los de segunda

línea, teniendo en cuenta que sería una prescripción fuera de ficha técnica en el caso del natalizumab.

□ Tratamiento de los brotes

En los niños con brotes se administra metilprednisolona endovenosa a dosis de 10-30 mg/kg/día durante 3-5 días, seguido o no por una pauta oral descendente durante 14 días, basado en los estudios hechos en adultos; no se tratan los brotes leves sin repercusión sobre las actividades diarias. Si no se obtiene respuesta, se pauta un segundo ciclo de metilprednisolona durante 3-5 días^{1, 6, 42}. Una alternativa válida, también cuando los corticoides no son efectivos, son las gammaglobulinas endovenosas (con una indicación clase IV) a dosis de 2 g/kg en total repartido en 2-5 días^{43, 44}. En caso de un brote que amenace la vida del niño por encefalopatía, depresión respiratoria o tetraplejía, y que no responda a corticoides, se puede tratar con plasmaféresis^{1, 36}.

□ Evolución – pronóstico

Igual que en los adultos, la forma recurrente-remite es la más frecuente. Solo un 3,7% es de tipo primaria progresiva. El pronóstico es muy controvertido. Por un lado, en edades menores el ritmo de progresión de la enfermedad es más lento. En niños menores de los 10 años el intervalo medio entre el primer y segundo brote es de unos 6 años, mientras en mayores de 10 años es de un año¹⁹. En las series de adultos, el 50% de los pacientes alcanza una puntuación de EDSS de 3.0 y 6.0 a los 10 y 18 años tras el inicio, respectivamente, mientras que en niños los tiempos son de 23 y 28 años. En un estudio largo de 1.775 pacientes se ha visto que los pacientes de inicio precoz tardan 10 años más que los adultos hasta llegar a una discapacidad severa (EDSS 4), pero son 10 años más jóvenes que los pacientes de inicio en

edad adulta y con una discapacidad similar, debido a que presentan un tiempo total de enfermedad mayor⁴⁶. El riesgo de conversión más temprana a EMSP es mayor en pacientes con brotes frecuentes y en los que presentaron más brotes en los primeros dos años de la enfermedad. Otros factores de riesgo para mayor discapacidad es el sexo femenino, la ausencia de encefalopatía al primer episodio/brote, la presencia de lesiones bien definidas o lesiones perpendiculares al cuerpo calloso en la RM. Una vez alcanzado un grado de discapacidad importante, de puntuación 4.0 en la EDSS, el ritmo de progresión es igual que en los adultos. En la edad infantil los brotes agudos se recuperan en mayor grado y más temprano que en los adultos^{16, 36, 37}.

□ Conclusiones

El estudio de la EM ha presentado grandes avances en los últimos años. En la edad pediátrica existen limitaciones a la hora de un diagnóstico precoz y del tratamiento. Los primeros brotes pueden cursar con afectación multifocal y con síntomas sistémicos. Las lesiones en RM muestran un mayor grado de inflamación o edema y pueden considerarse atípicas en comparación con las típicas lesiones de los adultos. El LCR puede tener un perfil diferente con pleocitosis predominantemente de polimorfismo. En la primera infancia el sistema inmune innato tiene un papel principal en la patogénesis de la enfermedad. Para el tratamiento de la EM pediátrica se utilizan los mismos fármacos que en pacientes adultos, con perfil de eficacia y tolerancia similar. Sin embargo, hacen falta más estudios multicéntricos para homogeneizar criterios diagnósticos y pautas terapéuticas para así poder abordar al paciente pediátrico con EM de la forma más precoz y adecuada posible, disminuyendo el impacto socioeconómico de esta enfermedad discapacitante.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Waldman A, O'Connor E, Tennekoon G. Childhood multiple sclerosis: a review. MRDD Research Reviews 2006;12:147-56.
- 2.- Belman AL, Chitnis T, Renoux C, Waubant E; for the International Pediatric MS study Group. Challenges in the classification of pediatric multiple sclerosis and future directions. Neurology 2007;68(suppl 2):S70-S74.
- 3.- Sindern E, Haas J, Stark E, Wurster U. Early onset MS under the age of 16: clinical and paraclinical features. Acta Neurol Scand 1992;86:280-4.
- 4.- Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnick D. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. Neurology 2002;59:1006-10.
- 5.- Ghezzi A, Deplano V, Faroni J, et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical features of 149 cases. Mult Scler 1997;3:43-6.
- 6.- Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaelof Y, Tardieu M. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies and future directions. Lancet Neurol 2007;6:887-902.

- 7.- Sadovnick AD, Ebers GC. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. *Can J Neurol Sci* 1993;20:17-29.
- 8.- Duquette P, Murray TJ, Pleines J, et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical profile in 125 patients. *J Pediatr* 1987;111:359-63.
- 9.- Deryck O, Ketelaer P, Dubois B. Clinical characteristics and long term prognosis in early onset multiple sclerosis. *J Neurol* 2006;253:720-3.
- 10.- Dale RC, de Sousa C, Chong WK, Cox TC, Harding B, Neville BG. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain* 2000;123:2407-22.
- 11.- Confavreux C, Suissa S, Sadder P, Bourdes V, Vukusic S. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis: vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:319-26.
- 12.- Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, Tardieu M, Suissa S. Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination. *Brain* 2007;130:1105-10.
- 13.- Alotaibi S, Kennedy J, Tellier R, Stephens D, Banwell B. Epstein-Barr virus in pediatric multiple sclerosis. *JAMA* April 21, 2004;291(15):1875-9.
- 14.- Ozakbas S, Idiman E, Baklan B, Yulug B. Childhood and juvenile onset multiple sclerosis: clinical and paraclinical features. *Brain Dev* 2003;25:233-6.
- 15.- Simone IL, Carrara D, Tortorella C, et al. Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology* 2002;59:1922-8.
- 16.- Ghezzi A, Pozzilli C, Liguori, et al. Prospective study of multiple sclerosis with early onset. *Mult Scler* 2002;8:115-8.
- 17.- 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;104:203-7.
- 18.- Ruggieri M, Polizzi A, Pavone L, Grimaldi LM. Multiple sclerosis in children under 6 years of age. *Neurology* 1999;53:478-84.
- 19.- 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;144:246-52.
- 20.- Adsoud M, Cummins C, Desai N, Gika A, McSweeney N, Munot P, Hemingway C, Lim M, Nischal KK, Wassmer E. Childhood optic neuritis clinical features and outcome. *Arch Dis Child* 2011;96:860-2.
- 21.- Ness JM, Chabas D, Sadovnick AD, Pohl D, Banell B, Weinstock-Guttman B; for the International Pediatric MS Study Group. Clinical features of children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology* 2007;68(Suppl 2):S37-S45.
- 22.- Rust RS. Multiple sclerosis, acute disseminated encephalomyelitis, and related conditions. *Semin Pediatr Neurol* 2000;7:66-90.
- 23.- Mikaeloff Y, Caridade G, Husson B, Suissa S, Tardieu M. Acute disseminated encephalomyelitis cohort study: prognostic factors for relapse. *Eur J Paediatr Neurol* 2007;11:90-5.
- 24.- Mikaeloff Y, Adamsbaum C, Husson B, et al. MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination in childhood. *Brain* 2004;127:1942-7.
- 25.- Hahn CD, Shroff MM, Blaser S, Banwell BL. MRI criteria for multiple sclerosis: evaluation in a pediatric cohort. *Neurology* 2004;62:806-8.
- 26.- 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;50:121-7.
- 27.- Callen JA, Shroff MM, Branson HM, Lotze T, Li DK, Stephens D, Banwell BL. MRI in the diagnosis of pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2009;72:961-7.
- 28.- Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 2007;68(Suppl 2):S7-S12.
- 29.- Chabas D, Ness J, Yeh EA, Kuntz N, Gorman MP, Strober JB, De Kouchkovsky I, McCulloch C, Chitnis T, Rodriguez M, Weinstock-Guttman B, Krupp LB, Waubant E. Younger children with MS have a distinct CSF inflammatory profile at disease onset. *Neurology* 2010;74:399-405.
- 30.- Scaiola V, Rumi V, Cimino C, Angelini L. Childhood multiple sclerosis (MS): multimodal evoked potentials (EP) and magnetic resonance imaging (MRI) comparative study. *Neuropediatrics* 1991;22:15-23.
- 31.- Pohl D, Rostasy K, Treiber-Held S, Brockmann K, Gartner J, Hanefeld F. Pediatric multiple sclerosis: detection of clinically silent lesions by multimodal evoked potentials. *J Pediatr* 2006;149:125-7.
- 32.- Pohl D, Rostasy K, Gartner J, Hanefeld F. Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. *Neurology* 2005;64:888-90.
- 33.- 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;11:420-4.
- 34.- Ghezzi A. Immunomodulatory treatment of early onset multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study. *Neurol Sci* 2005;26:S183-6.

- 35.- Banwell B, Reder AT, Krupp L, et al. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2006;66:472-6.
- 36.- Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, Suissa S, Tardieu M. Prognostic factors for early severity in a childhood multiple sclerosis cohort. *Pediatrics* 2006;118:1133-9.
- 37.- Ghezzi A, Amato MP, Annovazzi P, Capobianco M, Gallo P, La Mantia L, Marrosu MG, Martinello V, Milani N, Muiola L, Patti F, Pozzilli C, Trojano M, Zaffaroni M, Comi G. The ITEMS Group. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience. *Neurol Sci* 2009;30:193-9.
- 38.- Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing- remitting MS. *Neurology* 2006;67:944-53.
- 39.- Arnal-García C, García-Montero MR, Málaga I, Milán-Pascual J, Oliva-Nacarino P, Ramió-Torrenta L, Oreja-Guevara C. Natalizumab use in pediatric patients with relapsin-remitting multiple sclerosis. *European Journal of Paediatric Neurology* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2012.09.004>
- 40.- Tenenbaum SN. Tratamiento de la Esclerosis Múltiple en pediatría. *Rev Esp de Esclerosis múltiple* 2011;18:18-29.
- 41.- Chitnis T, Tenenbaum S, Banwell B, et al. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pédiatrie multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012 Jan;18(1):116-27.
- 42.- Streck WF, Lockwood DH. Pituitary adrenal recovery following short-term suppression with corticosteroids. *Am J Med* 1979;66:910-4.
- 43.- Hahn JS, Siegler DJ, Enzmann D. Intravenous gammaglobulin therapy in recurrent acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 1996;46:1173-4.
- 44.- Nishikawa M, Ichiyama T, Hayashi T, Ouchi K, Furukawa S. Intravenous immunoglobulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatr Neurol* 1999;21:583-6.
- 45.- 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;46:878-86.
- 46.- Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *New Engl J Med* 2007;356:2603-13.