

# REVISTA ESPAÑOLA DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

## **Henri Parinaud: los ojos de la Salpêtrière**

Jesús Porta-Etessam

*Servicio de Neurología.*

*Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid.*

## **Avances en técnicas de resonancia magnética no convencional en la esclerosis múltiple**

Sara Llufríu Duran<sup>1,2</sup>, Yolanda Blanco Morgado<sup>1,2</sup>, Iñigo Gabilondo Cuéllar<sup>2</sup>,  
Eloy Martínez de las Heras<sup>2</sup>, Francesc Graus Ribas<sup>1,2</sup>, Albert Saiz Hinarejos<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Neuroinmunología-Esclerosis múltiple. Servicio de Neurología. Hospital Clínic. Barcelona.

<sup>2</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona.

## **Tratamiento de la esclerosis múltiple en pediatría**

Silvia N. Tenenbaum

*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.*

## **Novedades bibliográficas**

Ana M<sup>a</sup> Alonso Torres

*Unidad de Neuroinmunología. Instituto de Neurociencias Clínicas.*

*Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.*



# REVISTA ESPAÑOLA DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

# STAFF

## Director:

Óscar Fernández Fernández  
Director Instituto Neurociencias Clínicas  
Jefe de Servicio de Neurología  
Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

## Comité de redacción:

Secretaria de redacción: Celia Oreja Guevara

A. Alonso Torres  
R. Bustamante Toledo  
V. Fernández Sánchez  
M. Guerrero Fernández  
A. León Martín

L. Leyva Fernández  
G. Luque Fernández  
J. A. Tamayo Toledo  
F. Romero Crespo  
A. L. Muñoz Becerra

## Comité asesor:

Jose Carlos Álvarez Cermeño	<i>Madrid</i>	Xavier Montalbán Gairin	<i>Barcelona</i>
Txomin Arbizu Urdain	<i>Barcelona</i>	Fco. Javier Olascoaga Urtaza	<i>San Sebastián</i>
Rafael Arroyo González	<i>Madrid</i>	Jose María Prieto González	<i>Santiago de Compostela</i>
Marina Bujanda	<i>Navarra</i>	Alfredo Rodríguez Antigüedad	<i>Basurto (Vizcaya)</i>
Francisco Coret Ferrer	<i>Valencia</i>	Albert Saiz Hinarejos	<i>Barcelona</i>
J. A. García-Merino	<i>Madrid</i>	Alberto Tuñón Álvarez	<i>Oviedo</i>
Miguel Ángel Hernández Pérez	<i>Sta. Cruz de Tenerife</i>	Clara de Andrés de Frutos	<i>Madrid</i>
Carlos Hernández Lahoz	<i>Oviedo</i>	Purificación de Castro Lorenzo	<i>Pamplona</i>
Guillermo Izquierdo Ayuso	<i>Sevilla</i>	Jordi Matías-Guiu Guía	<i>Madrid</i>

## Comité científico:

Yolanda Aladro Benito	<i>Getafe (Madrid)</i>	Miguel Guerrero Fernández	<i>Granada</i>
Carmen Arnal García	<i>Granada</i>	Jose M <sup>o</sup> Gutiérrez García	<i>Valladolid</i>
Jose Ramón Ara Callizo	<i>Zaragoza</i>	Cristina Íñiguez Martínez	<i>Zaragoza</i>
Joaquín Argente Alcalá	<i>Cádiz</i>	Francisco Lacruz	<i>Navarra</i>
Manuel Arias Gómez	<i>S. de Compostela</i>	José Meca Lallana	<i>Murcia</i>
Julián Benito	<i>Móstoles (Madrid)</i>	Celia Oreja Guevara	<i>Madrid</i>
Wadih Bowakin Dib	<i>Valladolid</i>	Ángel Pérez Sempere	<i>Alicante</i>
Luís Brieva Ruíz	<i>Lleida</i>	Cristina Ramo Tello	<i>Badalona</i>
Inma Bonaventura Ibars	<i>Tarrasa (Barcelona)</i>	Jordi Río Izquierdo	<i>Barcelona</i>
Carmen Durán Herrera	<i>Badajoz</i>	Elena Rodríguez García	<i>Madrid</i>
Joaquín Escudero Torrella	<i>Valencia</i>	Jesús Romero López	<i>Vigo</i>
Ricardo Fernández Bolaños	<i>Sevilla</i>	Jaume Roquer González	<i>Barcelona</i>
Dionisio Fernández Uría	<i>Asturias</i>	Fernando Sánchez López	<i>Córdoba</i>
Jesús Foronda Benoga	<i>Jaén</i>	Mar Tintoré Subirana	<i>Barcelona</i>
Pedro García Ruíz-Espiga	<i>Madrid</i>	Antonio Uclés	<i>Sevilla</i>
Juan Carlos García-Manco	<i>Bilbao</i>	Antonio Yusta Izquierdo	<i>Guadalajara</i>
María Pilar Granés Ibáñez	<i>Lérida</i>	Juan José Zarranz	
Pedro Guardado Santerías	<i>Almería</i>	Imirizaldu	<i>Bilbao</i>

EDITA:  
  
Línea  
de Comunicación

C/ Concha Espina, 8 - 1<sup>o</sup> Dcha.  
28036 Madrid  
Teléfono: 91 411 00 32  
Fax: 91 411 01 46  
E-mail:  
informacion@lineadecomunicacion.com

Depósito Legal: M-24807-2006

ISSN: 1885-7590

© 2011

REVISTA ESPAÑOLA DE  
**ESCLEROSIS  
MÚLTIPLE**

Volumen III - Nº 18 - Junio de 2011

## **Henri Parinaud: los ojos de la Salpêtrière**

Jesús Porta-Etessam

*Servicio de Neurología.  
Hospital Universitario Clínico San Carlos.  
Madrid.*

5

## **Avances en técnicas de resonancia magnética no convencional en la esclerosis múltiple**

Sara Llufríu Duran<sup>1,2</sup>, Yolanda Blanco Morgado<sup>1,2</sup>, Iñigo Gabilondo Cuéllar<sup>2</sup>, Eloy Martínez de las Heras<sup>2</sup>, Francesc Graus Ribas<sup>1,2</sup>, Albert Saiz Hinarejos<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Neuroinmunología-Esclerosis múltiple. Servicio de Neurología. Hospital Clínic. Barcelona.

<sup>2</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona.

10

## **Tratamiento de la esclerosis múltiple en pediatría**

Silvia N. Tenenbaum

*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.*

18

## **Novedades bibliográficas**

Ana M<sup>a</sup> Alonso Torres

*Unidad de Neuroinmunología. Instituto de Neurociencias Clínicas. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.*

30

## **Agenda de congresos**

34

# Henri Parinaud: los ojos de la Salpêtrière

JESÚS PORTA-ETESSAM

Servicio de Neurología

Hospital Universitario Clínico San Carlos.

Madrid.

**RESUMEN.** Mirando el cuadro de Louis Brouillet vemos lo que representó Henri Parinaud. Mira a la paciente, no al profesor, su vida fue un ejemplo de dedicación a los demás. Fue un gran médico que hizo avanzar la neurología con sus descripciones y análisis fisiopatológico de las enfermedades; fue un destacado neurólogo que, aplicando el método clínico a la neurooftalmología, fue un excelente profesor, su consulta era visitada por múltiples estudiantes y compañeros y destacó como persona ejemplar, manteniendo abierto un gabinete para los más necesitados. ¿Qué más se podría decir de un médico?

**Palabras clave:** Louis Brouillet, Henri Parinaud, neurooftalmología, fisiopatología, historia de la neurología.

**ABSTRACT.** Looking Louis Brouillet picture representing Henri Parinaud. Look to the patient, not the teacher, his life was an example of dedication to others. It was a great doctor who was advanced neurology with their descriptions and analysis pathophysiology of disease, was a prominent neurologist who applied the method to clinical neuro-ophthalmology, was an excellent teacher, an inquiry was visited by many students and colleagues and highlighted as a person keeping open an exemplary cabinet for the needy. What else can be said for a doctor?

**Key words:** Louis Brouillet, Henri Parinaud, neuro-ophthalmology, pathophysiology, history of neurology.

## □ Henri Parinaud en el cuadro

En el impresionante cuadro de Louis Brouillet podemos observar a Henri Parinaud. Aparece sentado detrás del Dr. Vigouroux, director del servicio de electroterapia y del Dr. Berbez, médico externo del hospital. Aunque solo observamos su busto, la actitud y un posiblemente intencionado giro cefálico a la derecha, hace que destaque sobre el resto.

El autor los representa con una evidente actitud de interés, y, a diferencia de otros doctores, lo sitúa mirando a la paciente y no a su maestro Charcot. Este detalle, que puede ser fruto del momento, es muy importante y refleja aspectos propios de su personalidad. Una persona minuciosa con alta capacidad descriptiva y analítica que nunca olvidó sus orígenes.

Podríamos decir que Louis Brouillet, situando a Parinaud mirando a Marie Whittman, nos refleja cómo observando el cuerpo de los pacientes realizó grandes descripciones de enfermedades neurológicas y oftalmológicas; y escuchado el alma de los pacientes, mantuvo abierta toda su vida para pobres en París.

## □ Biografía

La historia de Henri Parinaud es el reflejo de la superación y de la integridad. Hijo de un cerrajero y huérfano precoz, destaca en todas las actividades que emprende<sup>1</sup>. Su capacidad de observación y de raciocinio le llevaron a ser un prolífico neurólogo. Charcot observó estas cualidades y le permitió participar

en la Salpêtrière, donde fue considerado un excelente profesional<sup>2,3</sup>. Su consulta personal, donde asistía a los más pobres, estaba siempre llena de estudiantes y compañeros que acudían para aprender su forma de hacer. Además de su filantropía, era un melómano, y llegó a componer obras bajo el pseudónimo de Pierre Erick<sup>3</sup>.

## Infancia y juventud

Henri Parinaud nació en Francia el 1 de mayo de 1844 en una pequeña localidad, Bellac (Figura 3), en la región de Lemosín, departamento de Alto Vienne. Nacido en el seno de una familia humilde, su padre era un modesto cerrajero. Fue enviado al seminario de Ajain a los 13 años<sup>1-3</sup>. Posteriormente, en Poitiers, realizó el Bachillerato. Quedó huérfano de padre a la edad de 19 años. Presentando problemas para continuar estudiando y manteniendo, además, a su madre viuda y a sus hermanos<sup>1-3</sup>.

## Su formación

Durante el tiempo de estudios secundarios se dedicó a distintos trabajos y dio clases particulares, lo que le permitió disponer de algunos ingresos. En 1865 ingresó en la escuela de Medicina de Limoges y en 1869 en París. En 1868 recibió un premio siendo interno en el hospital de Limoges, al servicio del Dr. Bardinet<sup>3</sup>.

Al irrumpir la guerra Franco-Prusiana en 1870 se alistó en la Cruz Roja como médico y se recibió un premio a su labor. Al año siguiente se trasladó a París para proseguir sus estudios, que se vio obligado



**Figura 1** Henri Parinaud en el cuadro de Louis Brouillet.

a interrumpir por la guerra Franco-prusiana de 1870. Se dedicó a la evaluación de los heridos con la capacidad y entrega que le caracterizaban<sup>1-3</sup>.

Tras finalizar la guerra, Henri Parinaud regresó a París para continuar su formación como interno, finalizando en 1872. Allí trabajó con Noël-Francois-Odon Guéneau de Mussy, Odilon Marc Lannelongue y Jean A. E. Bouchut. En 1877 leyó su tesis doctoral, mostrando su interés por la neurooftalmología, se basó en las alteraciones del nervio óptico en las meningitis agudas de la infancia<sup>3,4</sup>. Analizando la fisiopatología del edema de papila, discernió entre las posibilidades y afirmó que realmente se debía a la hidrocefalia obstructiva más que por una inflamación secundaria del nervio óptico<sup>3</sup>.

### Henri Parinaud como neurólogo y persona

La calidad del trabajo presentado y su capacidad hizo que Charcot le contratara para la unidad de neurología de la Salpêtrière. Aparece en el famoso cuadro de Louis Brouillet motivo de esta obra<sup>1-3</sup>. En este centro continuó con su capacidad clínica, y no solo describió múltiples cuadros, sino que además realizó aportaciones fisiopatológicas que continúan estando vigentes.

Dentro de la sociedad científica fue un miembro activo, presentando múltiples trabajos especialmente centrados sobre la neurooftalmología, pero tocando otras enfermedades neurológicas y oftalmológicas<sup>4-8</sup>. Altamente respetado como médico y persona, pagó la transición final que sufrió la Salpêtrière tras la desaparición de Charcot.

Además de un excelente médico, Parinaud era profesor vocacional, un humanista, amante de las artes y melómano, hasta el punto de componer algunas obras<sup>1-3</sup>. Mantuvo toda su vida una consulta abierta a los menos afortunados, alejando de sí las actitudes presuntuosas.



**Figura 2** Henri Parinaud, padre de la neurooftalmología.



**Figura 3** Imagen de Bellac, Haute-Vienne (Francia), localidad en la que nació Parinaud.

## □ Henri Parinaud en la Salpêtrière

Las habilidades clínicas de Parinaud reflejadas en su tesis doctoral hicieron que Charcot le ofreciera una plaza en el servicio de Neurología de la Salpêtrière. Aunque desde su puesto se dedicó fundamentalmente a la neurooftalmología, también mostró interés por la neurología y la oftalmología. Desde los primeros momentos mostró gran capacidad clínica y analítica, y aunque se le conoce fundamentalmente por el estudio de los trastornos oculomotores<sup>4</sup>, Parinaud estudió aspectos de la fisiología y la fisiopatología de la visión y de otras enfermedades. Trabajó como jefe clínico con Xavier Galezowski hasta que constituyó su propia consulta<sup>3,4</sup>.

En sus primeros trabajos se centró en aspectos propios de la visión con trabajos novedosos sobre la percepción lumínica y la retina. Posteriormente analiza aspectos de la motilidad ocular. Con 39 años publicó el artículo *Palalysie des mouvements associés des yeux*. Él se opone a las hipótesis previas que daban valor absoluto a los núcleos de los nervios y a los propios nervios en el movimiento ocular y refuerza el valor del control supranuclear. Indica que las alteraciones supranucleares pueden afectarlos. Otra interesante descripción fue la de la necesidad de que existiera en el ser humano una conexión funcional entre el movimiento de abducción de un ojo y el adducción del contralateral. Este planteamiento es muy interesante porque implica la existencia de conexiones entre ambos núcleos, y, por lo tanto, imaginó el fascículo longitudinal medial, aunque no lo describió.

Dividió las alteraciones oculomotoras centrales en: disconjugada, conjugada en el plano horizontal y vertical y alteraciones de la convergencia y la divergencia. Dentro de su descripción delimita semio-

lógicamente y fisiopatológicamente las vías de los movimientos oculares, afirmando la importancia del control central de los movimientos oculares y la expresión de sus alteraciones.

Tres años después publicó una serie de diez casos con alteraciones de la convergencia en la revista *Brain* en un artículo titulado *Paralysis of the Movements of Convergence of the Eyes*. En él analizaba detalladamente las alteraciones en la convergencia y describió tres grupos que coinciden con los hallazgos clínicos y las hipótesis actuales de las lesiones pretectales. Describe pacientes que asocian limitación en la superversión, en la infraversión o en ambas. Esta publicación es realmente innovadora en su planteamiento sobre la topografía y el funcionamiento del sistema oculomotor<sup>9-11</sup>.

Este interesante artículo es el que con posterioridad dio el epónimo al síndrome pretectal. Actualmente existen controversias y opiniones en contra de esta denominación por considerar que la descripción de Henri Parinaud no coincide realmente con el cuadro clínico. Sin embargo, es obvio que es uno de los epónimos más justos y no creo que deban existir dudas sobre el mérito del padre de la neurooftalmología para ser recordado por un aspecto de la neurología donde fue absolutamente crucial.

Otro de los aspectos en los que Parinaud se centró fue en la explicación fisiopatológica y en el tratamiento del estrabismo. En sus obras defiende que la desalineación de los ojos es producto de un problema propio de la visión binocular que afectaba a la adecuada fovealización sobre el objeto. De esta manera, propuso técnicas de rehabilitación para este defecto.

Uno de los aspectos más interesantes es la publicación con Pierre Marie del primer caso de lo que podría corresponder a la migraña oftalmopléjica con

**Tabla I**

**Línea biográfica de Henri Parinaud**

1 de mayo del 1844	Nacimiento en Bellac, Haute-Vienne Francia.
1857	Seminario de Ajain.
1863	Queda huérfano de padre y tiene que sacar la familia adelante.
1965	Acude a la Escuela de Medicina de Limoges.
1968	Premiado como interno.
1968	Escuela de Medicina de París.
1870	Guerra Franco-Prusiana en 1870, se alistó en la Cruz Roja.
1871	Condecorado por su valentía.
1871-1872	Interno en París.
1877	Lee la tesis doctoral sobre afectación del nervio óptico en las meningitis.
1878	Entra a trabajar en el Departamento de Neurología de la Salpêtrière
1878-1905	Publica más de 100 obras, algunas de referencia en la especialidad.
1904	Fallece su esposa.
1905	Fallece Henri Parinaud.

un planteamiento fisiopatológico muy en relación con los conceptos actuales sobre esta entidad<sup>2,3</sup>.

Parinaud fallece el 23 de marzo de 1905 de una infección respiratoria<sup>1</sup>.

## Colaboraciones con Charcot

Es evidente que Charcot vio algo especial en el joven Parinaud. La elocuencia y solidez con la que defendió su tesis y su capacidad de análisis fueron determinantes para que contara con él en el departamento de neurología de la Salpêtrière. Las publicaciones de Henri Parinaud fueron innumerables y demostró su capacidad como clínico en todo momento.

De los múltiples artículos de Parinaud hay uno especialmente interesante y que además contó con la participación activa de Charcot. En 1896 Henri Parinaud y Pierre Marie describen un cuadro de neuralgia recurrente con parálisis oculomotora en el artículo titulado *Névrálgie et paralysie oculaire à retour périodique, constituant un syndrome clinique spécial*. Otro aspecto a destacar es que dan entidad propia a este cuadro en una época donde la delimitación etiológica era escasa<sup>1</sup>.

Posteriormente Charcot rebautizará el síndrome con el de migraña oftalmopléjica. Es realmente interesante analizar la evolución sobre el conocimiento fisiopatológico de esta entidad. Durante mucho tiempo lo seguimos considerando un subtipo de migraña. Sin embargo, actualmente la hipótesis se aproxima más a los postulados de Pierre Marie y Parinaud y se considera realmente una forma de neuropatía oculomotora con dolor de características migrañosas asociado.

## Otras aportaciones de Henri Parinaud

Parinaud, además de describir patologías neurooftalmológicas, trabajó también en otros trastornos neurológicos, como en la histeria, enfermedad de moda en la Salpêtrière. Colaboró en otras publicaciones realizadas por el equipo de Charcot y se centró en las manifestaciones neurooftalmológicas de la esclerosis múltiple. También estudió las manifestaciones clínicas de las lesiones supranucleares<sup>1,3</sup>.

Un médico con la capacidad de Parinaud no pudo centrarse exclusivamente en el campo de la neurooftalmología y también publicó y ayudó a avanzar en otros aspectos. En el campo de la oftalmología describió una conjuntivitis con adenopatías inflamatorias conocida actualmente con su epónimo. Analizó las infecciones de las glándulas lacrimales, y trabajó sobre las cataratas y su cirugía o el glaucoma. Realizó publicaciones sobre el estrabismo concomitante, la hemeralopia y la visión cromática.

## Sus obras

Henri Parinaud fue prolífico en sus publicaciones, a él debemos un sinnúmero de descripciones y de planteamientos sobre la fisiología de la visión y de los movimientos oculares y de la fisiopatología de procesos neurooftalmológicos. Con más de 100 publicaciones, reseñamos las que otros autores han considerado más importantes y aquellas de calidad cuyo acceso es más sencillo.

### *Etude sur la névriteoptiquedans la méningiteaiguë de l'enfance. Paris, 1877*

Su tesis doctoral, donde defiende que el edema de papila en la meningitis es debido al aumento de la presión intracraneal en casos de hidrocefalia y no por la inflamación propia del nervio óptico. La tesis le abrió las puertas de la Salpêtrière.

### *De la polyopiemonoculaire dans l'hystérie et les affections du système nerveux. Gand, impr. I.S. Van Doosselaere, 1878*

En la Salpêtrière se analizó la histeria. Parinaud, como un aventajado neurólogo, describe la poliopia monocular como un dato de conversión. Estos hallazgos semiológicos continúan siendo de utilidad en nuestro tiempo.

### *De la névriteoptiquedans les affections cérébrales. Gand, Doosselaere, 1879*

Como padre de la neurooftalmología describe la afectación del nervio óptico en las enfermedades neurológicas.

### *Paralysie des mouvements associés des yeux. Arch. Neurol 1883; 5: 145-172*

Parinaud destacó especialmente en el estudio de la motilidad ocular. Realiza un análisis detallado de los movimientos conjugados. Ha sido fundamental en el papel de la influencia supranuclear en los movimientos oculares.

### *Névrálgie et paralysie oculaire à retour périodique, constituant un syndrome clinique spécial. C. Hérissé, 1886*

Publicado con Piere Marie, es la primera descripción de la migraña oftalmopléjica. Curiosamente la denominación adoptada por Parinaud y Marie está más acorde con los conocimientos actuales sobre esta interesante entidad.

### *Paralysis of the movements of convergence of the eyes. Brain 1886; 9: 330-341*

Estudió la influencia de los estímulos sensitivos en los movimientos de convergencia y divergencia



de los ojos. En el presente artículo presentó 10 casos analizados detalladamente.

**Echelleoptométrique; acuité visuelle, perception de la lumière et des couleurs. Roulot, 1888**

Análisis detallado de la agudeza visual, percepción, intensidad y evaluación de los colores.

**La Kératiteinterstitielle et la syphilishéréditaire**

La descripción de la queratitis intersticial en la sífilis.

**Conjonctiviteinfectieusetransmise par les animaux. Ann. Oculist 1889; 101: 252**

Dentro de la oftalmología describió conjuntivitis transmitidas por animales.

**Rapport sur le traitement du strabisme. Société française d'ophtalmologie. Congrès de 1893**

Analizó el estrabismo y se planteó una hipótesis fisiopatológica rebatida por Donders.

**Conjunctivitelacrymale à pneumocoques des nouveau-nés. Annales d'Oculistique, Paris, 1894; 112: 369-373**

Aunque dedicado fundamentalmente a las manifestaciones neurooftalmológicas, también realiza publicaciones y descripciones oftalmológicas, como en este artículo, que analiza las infecciones neumocócicas.

**La vision, étudephysiologique. Paris, Doin, 1898**

Con una gran ansia de conocimiento, estudió los aspectos fisiológicos de la visión.

**Le strabismeet son traitement. Paris, Doin, 1899**

Gran interés mostró por el estrabismo, sobre el que publicó varias obras.

**Hereoscopieet projection visuelle. Paris, Doin, 1904**

Un estudio sobre la fisiología de la visión.

**□ Conclusión**

Analizar y sacar conclusiones de una figura como la de Henri Parinaud es extremadamente complejo. Podríamos decir que Parinaud fue el padre de la neurooftalmología moderna. Que muchas de sus descripciones son vigentes en la actualidad. También podríamos indicar que nos demostró cómo siendo observador y aplicando criterios de plausibilidad se pueden describir nuevas entidades. Que como buen observador y clínico no solo destacó en el campo de la neurooftalmología, sino que fue un excelente oftalmólogo y neurólogo. Podríamos reseñar su capacidad de trabajo y su perspicacia. Siempre fue un gran docente y trató de transmitir sus conocimientos y su forma de pensar a los estudiantes y compañeros. Además, podríamos recordarle como uno de los padres del método clínico y de la semiología, tan importante en la actualidad que es uno de los pocos aspectos de la medicina que no ha sido sustituido por la tecnología.

Aportó, sin ninguna duda, mucho a la neurología, pero todo lo que hemos comentado es escaso para definirle. En una época de iconoclastas, mirar a Parinaud es ver a una gran persona, que mantuvo su integridad durante toda su vida. Fiel a sus orígenes, pasaba una consulta para las personas menos afortunadas. Fue un gran médico que miró a la medicina y a la neurología en su conjunto, aunque se dedicó fundamentalmente a la neurooftalmología y fue un gran neurólogo con descripciones excelentes.

Sin duda, Parinaud fue uno de los grandes semiólogos que ha tenido la neurología y una gran persona, que cubrió con excelencia el espacio que le dejaron en la Salpêtrière.

**BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Annales d'Oculistique, Paris, 1905, 133: 334.
- 2.- Fresquet JL. Henri Parinaud. <http://www.historiadela-medicina.org/parinaud.html>
- 3.- <http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/400.html> (diciembre 2010).
- 4.- Munoa Roiz JL. Especialidades quirúrgicas: la oftalmología. En: Laín, P. (dir), Historia Universal de la Medicina. Barcelona, Salvat, vol. 6, pp. 327-336, 1974.
- 5.- Ouvrier R. Henri Parinaud and his syndrome. *Med J Austr* 1993; 158: 711-714.
- 6.- Quint DJ, Cornblath WT, Trobe JD. Multiple sclerosis presenting as Parinaud syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993; 14: 1200-1202.
- 7.- Koppejan EH. Parinaud's Síndrome. En: Koehler, P.J.; Bruyn, G.W.; Pearce, J.M.S. (Eds). *Neurological Eponyms*. Oxford, Oxford University Press, 2000.
- 8.- Jawad AS, Amen AA. Cat-scratch disease presenting as the oculoglandular syndrome of Parinaud: a report of two cases. *Postgrad Med J* 1990; 66: 467-468.
- 9.- Wilkins RH, Brody IA. Neurological classics. XLI. Parinaud's syndrome. *Arch Neurol* 1972; 26: 91-93.
- 10.- Rismondo V, Borchert M. Position-dependent Parinaud's syndrome. *Am J Ophthalmol* 1992 Jul 15; 114 (1): 107-108.
- 11.- Pearce J. Parinaud's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 99.

# Avances en técnicas de resonancia magnética no convencional en la esclerosis múltiple

SARA LLUFRIU DURAN<sup>1,2</sup>, YOLANDA BLANCO MORGADO<sup>1,2</sup>, IÑIGO GABILONDO CUÉLLAR<sup>2</sup>,  
ELOY MARTÍNEZ DE LAS HERAS<sup>2</sup>, FRANCESC GRAUS RIBAS<sup>1,2</sup>, ALBERT SAIZ HINAREJOS<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Neuroinmunología-Esclerosis múltiple. Servicio de Neurología. Hospital Clínic. Barcelona.

<sup>2</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona.

**RESUMEN.** Las técnicas de resonancia magnética (RM) no convencional han revolucionado la investigación en la esclerosis múltiple, debido al gran interés por encontrar parámetros objetivos con especificidad anatomopatológica, buen correlato clínico y valor pronóstico. Estas técnicas ofrecen una mayor información acerca de la fisiopatología de la enfermedad y se asocian de forma más robusta con datos de discapacidad clínica y cognitiva que las secuencias convencionales. Sin embargo, su adquisición y post-procesado no están exentos de dificultades técnicas. En este trabajo se revisan las aplicaciones de las principales técnicas de RM no convencional y los estudios más destacados publicados hasta la fecha.

**Palabras clave:** resonancia magnética, esclerosis múltiple, atrofia, transferencia de magnetización, tensor de difusión, espectroscopia, resonancia magnética funcional, relaxometría, resonancia magnética de alto campo.

**ABSTRACT.** Advanced magnetic resonance imaging (MRI) has been a revolution in multiple sclerosis (MS) research, due to the great interest in finding objective biomarkers with pathology specificity, strong clinical correlation and prognostic value. These techniques offer more information about MS physiopathology and have a better association with clinical and cognitive disability compared to conventional MRI. However, the acquisition and post-processing steps can have technical difficulties. In this paper, the applications and recent research in non conventional MRI techniques are described.

**Key words:** magnetic resonance imaging, multiple sclerosis, atrophy, magnetization transfer, diffusion tensor imaging, magnetic resonance spectroscopy, functional magnetic resonance imaging, relaxometry, high-field magnetic resonance imaging.

La resonancia magnética (RM) ha supuesto un gran avance en el diagnóstico y monitorización de los pacientes con esclerosis múltiple (EM) en las dos últimas décadas. La presencia de lesiones cerebrales en áreas características, el aumento en su número en secuencias potenciadas en T2 y la aparición de lesiones captantes de gadolinio se consideran los principales criterios para el diagnóstico de la EM en RM<sup>1,2</sup>. Asimismo, estos parámetros de RM convencional han sido utilizados para evaluar el pronóstico de la enfermedad y la respuesta a los tratamientos<sup>3</sup>. Sin embargo, estas medidas se asocian sólo parcialmente a la discapacidad clínica del paciente (paradoja clínico-radiológica) y son débiles predictores a largo plazo<sup>4-7</sup>. La principal limitación de estas técnicas es que traducen de forma incompleta los procesos fisiopatológicos de la enfermedad y que la apariencia de las lesiones no es específica de la patología subyacente. Además, tienen una baja sensibilidad para la detección de la patología de sustancia gris y del daño difuso de la sustancia blanca de apariencia normal<sup>8,9</sup>.

Dado que existe la necesidad de encontrar buenos biomarcadores en RM con especificidad patológica y que ofrezcan una evaluación global, tanto para el diagnóstico, fenotipo y progresión de la enferme-

dad, las técnicas de RM no convencional o cuantitativa han surgido con fuerza<sup>10</sup>. Los biomarcadores ideales de la enfermedad serían aquellas técnicas capaces de evaluar la extensión y naturaleza de las anomalías de la sustancia blanca, los componentes celulares de la inflamación, la patología de la sustancia gris, así como la eficacia de la reparación y de la reorganización funcional después del daño tisular<sup>11</sup>.

Las estrategias propuestas para superar las limitaciones de la RM convencional son tres. Primero, desarrollar secuencias avanzadas que sean capaces de detectar la patología invisible a las secuencias estándares. Segundo, implementar mejoras en la maquinaria o "hardware" como el uso de altos campos magnéticos. Tercero, estandarizar técnicas de post-procesado que de forma totalmente automática puedan ser aplicadas en tiempo real para visualizar o cuantificar el daño subyacente en el sistema nervioso central (SNC)<sup>8</sup>.

Algunas de las limitaciones actuales de las técnicas de RM no convencional son el escaso conocimiento de la patología subyacente a los cambios en sus valores, que puede ser variada y concomitante. Además, las mejores estrategias para la adquisición y post-procesado son tema de debate aún en la actua-

lidad. Es por ello que su aplicabilidad está limitada a la investigación.

A continuación describiremos las principales técnicas de resonancia magnética cuantitativa y sus aplicaciones.

### □ Mapa de lesiones

Un nuevo enfoque al análisis de las lesiones visibles en RM convencional es a través de su post-procesado para obtener un mapa probabilístico de lesiones (MPL) y con ello información acerca de su distribución regional<sup>12</sup>. El análisis del MPL mostró una distribución de lesiones en T2 alrededor del sistema ventricular similar en pacientes con un síndrome clínico aislado (SCA), EM recurrente-remitente (EMRR) y EM secundariamente progresiva (EMSP)<sup>13</sup>. Además, se objetivó que los pacientes con EMSP presentaban lesiones localizadas predominantemente alrededor de los ventrículos y en la fosa posterior, a diferencia de los pacientes con EM primariamente progresiva (EMPP) en los cuales existe una afectación más difusa de regiones corticales y subcorticales<sup>13</sup>. En un estudio en el que se comparaba el MPL en secuencias T1 y T2 entre pacientes con EMRR y EMPP se demostró que la probabilidad máxima de encontrar lesiones en zonas concretas era mayor en EMPP, principalmente en la corona radiata<sup>14</sup>.

Otra posibilidad es el análisis seriado para estudiar los cambios de señal relacionados con la evolución de la lesión. Cambios en el patrón de progresión dentro de lesiones individuales pueden indicar un cambio global de la patología del paciente pasando de formas inflamatorias a procesos patológicos más degenerativos<sup>15</sup>.

### □ Atrofia

Estudios longitudinales han demostrado que la pérdida de volumen cerebral en pacientes con EM (0,5% - 1% al año) es mayor que en sujetos sanos (0,1% - 0,3%)<sup>16</sup>. Dicha atrofia se cree que no está únicamente relacionada con las lesiones visibles en T2, sino que también se deriva de cambios en la sustancia blanca y gris de apariencia normal<sup>17, 18</sup> (Figura 1). La pérdida tisular afecta más a la sustancia gris que blanca en pacientes con EM, y dentro de ésta, las estructuras más afectadas son los ganglios basales y el tálamo<sup>16</sup>. Los mejores métodos para la segmentación y la caracterización de la atrofia de la sustancia gris están por establecer, y algunas de sus limitaciones son la clasificación de lesiones como sustancia gris, lo cual requiere corrección manual.

Tanto la pérdida de volumen cerebral global como de sustancia gris se han asociado de forma

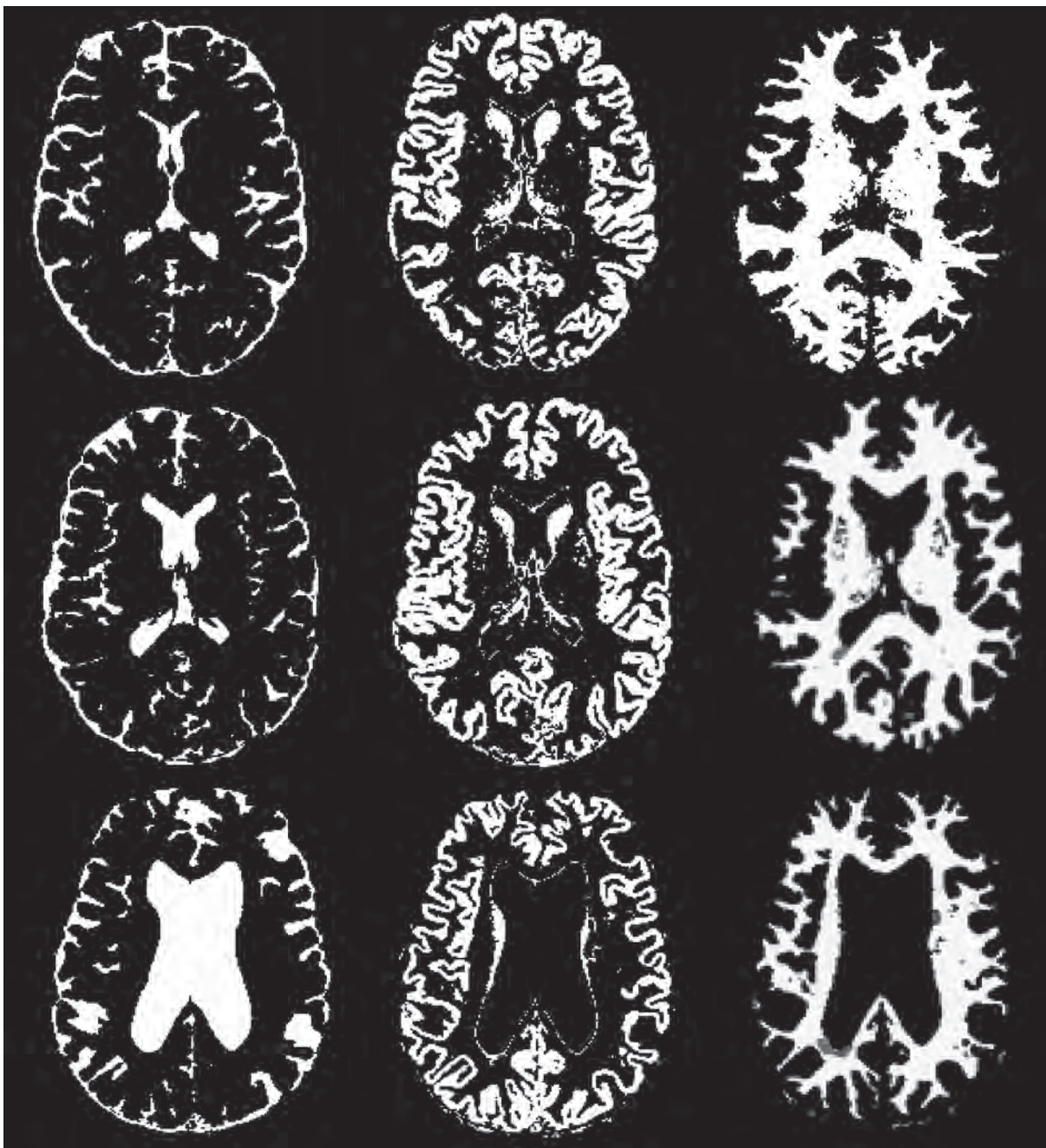
importante con la discapacidad<sup>19-22</sup>. En estudios longitudinales, el volumen cerebral en fases tempranas es un buen predictor de discapacidad tanto para pacientes con formas en brotes como progresivas<sup>23, 24</sup>. El volumen de la corteza cerebral se asocia de forma significativa con la alteración cognitiva y es el mejor predictor de la alteración de la memoria verbal y de los síntomas neuropsiquiátricos<sup>25-27</sup>. Finalmente, la medida del volumen cerebral puede ser utilizada para evaluar el efecto neuroprotector de las terapias en EM, aunque debe tenerse en cuenta que puede existir una aceleración de la atrofia (pseudatrofia) en los meses siguientes al inicio de la terapia probablemente por resolución de la inflamación y el edema acompañante<sup>28</sup>.

### □ Transferencia de magnetización

El ratio de transferencia de magnetización (RTM) refleja la capacidad de las macromoléculas de un tejido de intercambiar magnetización con las moléculas de agua circundante<sup>29</sup>, de forma que una disminución en el RTM indicaría una pérdida de estructura macromolecular, rica en mielina. Anatomopatológicamente, el RTM se asocia con el porcentaje de axones residuales y el grado de desmielinización<sup>30, 31</sup>. En EM el RTM está disminuido tanto en lesiones como en sustancia blanca de apariencia normal<sup>32, 33</sup>. Las medidas de RTM se correlacionan de forma moderada a alta con la discapacidad clínica y cognitiva<sup>34, 35</sup>, y parecen empeorar a lo largo del tiempo en todos los fenotipos de EM<sup>36, 37</sup>. Su valor pronóstico ha sido evaluado encontrando que la altura del histograma del RTM de la sustancia gris y el porcentaje de cambio del RTM lesional durante el primer año eran predictores independientes del empeoramiento de la discapacidad 8 años después<sup>38</sup>. Asimismo, es posible seguir la evolución del RTM en las lesiones, monitorizando de esta forma la desmielinización y remielinización *in vivo*<sup>39</sup>.

### □ Tensor de difusión

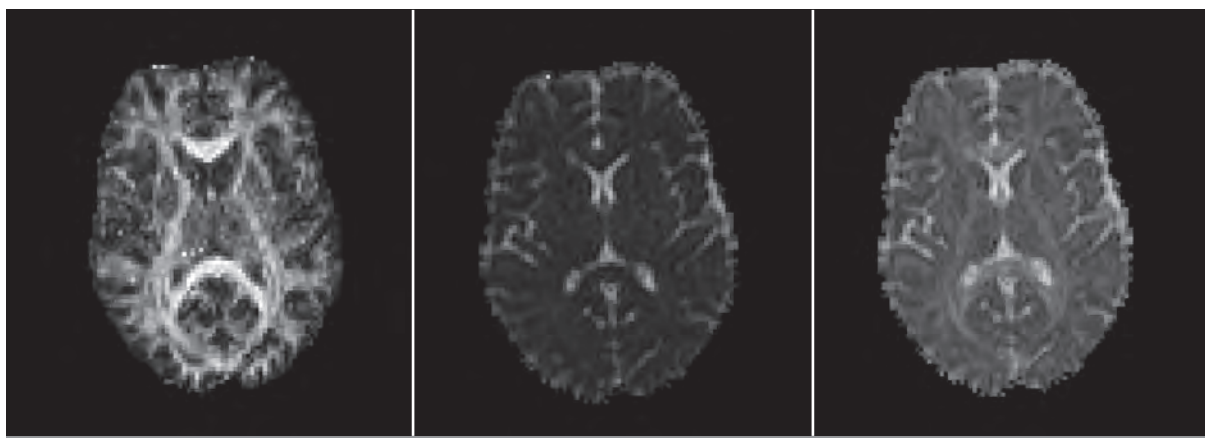
El movimiento Browniano de traslación de las moléculas en un fluido está influenciado por estructuras celulares como las membranas celulares y los citoesqueletos axonales. El tensor de difusión es una descripción matemática de la magnitud y direccionalidad (anisotropía) del movimiento de las moléculas de agua en un espacio tridimensional<sup>40</sup>. Del tensor de difusión es posible obtener la difusión media (DM), independiente de la orientación espacial de las estructuras tisulares, y otros índices de la difusión anisotrópica de las moléculas como la anisotropía fraccional (AF), la cual refleja la prevalencia de



**Figura 1** Líquido cefalorraquídeo, sustancia gris y sustancia blanca (junto con mapa de lesiones en color gris) en un control sano (línea superior), en un paciente con EMRR (línea media) y en un paciente con EMSP (línea inferior). Segmentación realizada mediante el programa Sienax ([www.fmrib.ox.ac.uk/fs1](http://www.fmrib.ox.ac.uk/fs1)). Es destacable la atrofia del parénquima cerebral en los pacientes con EM respecto al control sano.

la difusión a lo largo de una dirección del espacio<sup>41</sup> (Figura 2). Los cambios en estos parámetros se corresponden con desmielinización y daño axonal en estudios *post mortem*<sup>42</sup>. En pacientes con EM se han demostrado alteraciones en los patrones de difusión tanto en lesiones focales como en la sustancia blanca y gris de apariencia normal. En el estudio de las lesiones, aquellas consideradas agujeros negros en T1

son las que presentan una mayor alteración de la difusión, mientras que se han obtenido resultados discordantes cuando se comparan lesiones captantes de gadolinio con aquellas no captantes<sup>43, 44</sup>. También en el parénquima cerebral de apariencia normal es posible detectar anomalías en la difusión<sup>45</sup>, incluso antes del desarrollo de lesiones visibles<sup>46</sup>. Parece ser que el estudio del tensor de difusión es más sensible



**Figura 2** Tensor de difusión. Representación del mapa de anisotropía fraccional, mapa de difusividad axial y mapa de difusividad media.

al acúmulo del daño de sustancia gris que de sustancia blanca de apariencia normal<sup>47</sup>. Existe una buena correlación con los datos clínicos, principalmente la difusión en lesiones visibles en T2<sup>48</sup> y en sustancia gris<sup>49-51</sup>, lo que ha permitido generar algunas escalas de puntuación en RM que expliquen la varianza de la discapacidad asociada a la EM<sup>52</sup>. Finalmente, ha demostrado un valor predictivo de la discapacidad en una serie de pacientes con EMPP<sup>53</sup>.

La tractografía es una técnica basada en el movimiento direccional del agua y permite generar una representación virtual, en tres dimensiones, de los tractos de fibras de sustancia blanca<sup>54</sup>. Gracias a ello se abre la posibilidad de estudiar la organización de la sustancia blanca y la conectividad en humanos<sup>55</sup>. Los pacientes con EM que presentan síntomas motores tienen unos índices de difusión anormales en el tracto corticoespinal en comparación con sujetos sanos o con pacientes sin síntomas motores<sup>56</sup>; además, las medidas de difusión de este tracto se correlacionan mejor con datos clínicos que la carga lesional en T2 o los valores de difusión globales del cerebro<sup>57</sup>. Un estudio que combinaba medidas de tractografía

con medidas de conectividad funcional demostró una correlación entre ellas, lo que sugiere que el daño de las fibras de la sustancia blanca puede inducir cambios funcionales adaptativos que limitan sus manifestaciones clínicas<sup>58</sup>.

### Espectroscopia

La espectroscopia permite medir la señal generada por los protones presentes en moléculas orgánicas de tejidos vivos, a diferencia de otros tipos de técnicas en que la señal proviene de los protones del agua. Entre los principales metabolitos que es posible cuantificar se encuentra el N-acetil-aspartato (NAA) marcador de disfunción o pérdida axonal/neuronal. La colina (Cho) está incrementada cuando existe una destrucción de la mielina, remielinización e inflamación. El aumento de creatina (Cr) está asociado con la densidad celular. El mioinositol (mI) es un marcador de proliferación glial y astrogliosis<sup>59</sup> (Tabla I). Las lesiones de EM captantes de gadolinio muestran un aumento de la Cr, Cho, mI y glutamato, mientras que el NAA puede ser bajo o levemente disminuido. En

Tabla I Metabolitos obtenidos mediante espectroscopia		
Metabolitos		Correlato patológico
<b>N acetil aspartato (NAA)</b>	Derivado de la síntesis de aminoácidos. Se sintetiza casi exclusivamente en neuronas.	Disminuido en caso de pérdida o disfunción neuronal o axonal.
<b>Colina (Cho)</b>	Forma parte de los fosfolípidos constituyentes de las membranas celulares.	Elevado en la inflamación, la desmielinización y remielinización.
<b>Creatina (Cr)</b>	Reserva energética de las neuronas y la glía.	Su aumento está relacionado con el aumento de la densidad celular.
<b>Mioinositol (mI)</b>	Molécula similar al azúcar que interviene en la regulación osmótica del tejido cerebral.	Niveles elevados de mI se correlacionan con proliferación glial.
<b>Glutamato (GI)</b>	Neurotransmisor excitatorio.	Su aumento se asocia con neurotoxicidad.

la sustancia blanca de apariencia normal el patrón es similar, mientras que en las lesiones crónicas el NAA está marcadamente reducido, el mI está incrementado y la concentración de glutamato es normal<sup>60-62</sup>.

Actualmente se están desarrollando métodos para determinar otros metabolitos relevantes para la EM, como el glutatión<sup>63</sup>, el ácido gamma amino butírico (GABA), el ácido ascórbico, así como la señal macromolecular de fondo (valina, alanina, leucina, isoleucina, treonina) que contiene elementos que forman parte de la mielina.

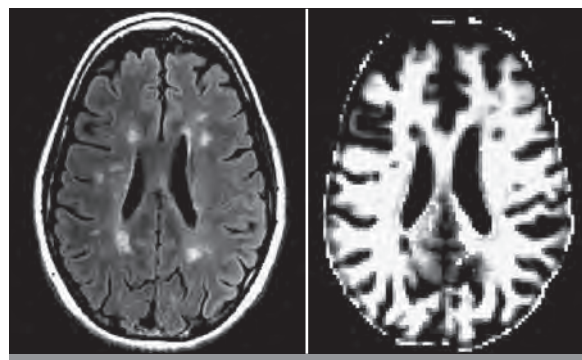
## □ Resonancia magnética funcional

La RM funcional utiliza un mecanismo de contraste dependiente de la señal BOLD (“blood-oxygenation-level-dependent”), secundaria a las diferencias en la concentración de desoxihemoglobina sanguínea en áreas activadas como consecuencia de variaciones en la actividad neuronal<sup>64</sup>. En los estudios realizados a pacientes con EM evaluando las redes visuales, cognitivas y motoras, se han encontrado alteraciones en el reclutamiento de zonas normalmente implicadas en el desarrollo de una tarea o en la activación de áreas adicionales en comparación con sujetos sanos<sup>65</sup>. Los cambios corticales funcionales varían entre pacientes en diferentes estadios de la enfermedad, después de un brote y en pacientes clínicamente estables<sup>65,66</sup>. Parece que al inicio de la enfermedad hay un incremento de la activación de las áreas que están dedicadas normalmente al desempeño de una tarea determinada; en siguientes estadios, se objetiva una activación bilateral de estas regiones concretas, y en fases todavía más avanzadas existe una activación más difusa y que incluye áreas adicionales (aquellas que en sujetos sanos se activan al realizar tareas complejas o nuevas)<sup>67</sup>.

## □ Relaxometría. Estudio de la mielina

La fracción de agua de la mielina (“Myelin Water Fraction”, MWF) se obtiene a través de la medición del tiempo de relajación transversal, el cual consta de un componente corto derivado del agua atrapada entre las capas de la mielina<sup>68</sup> (Figura 3). Dicha medida es específica del contenido de mielina y su integridad<sup>69</sup>. En lesiones de EM existe un 30-50% de disminución de la MWF, mientras que en la sustancia blanca de apariencia normal la disminución es de alrededor del 7-15% en comparación con sujetos sanos<sup>70,71</sup>.

Esta técnica, en la actualidad, presenta importantes limitaciones técnicas, como un tiempo largo de adquisición y el estudio únicamente de una pequeña parte del parénquima cerebral. Sin embargo, se están



**Figura 3** Secuencia FLAIR y secuencia DESPOT (myelin water fraction map). En la secuencia DESPOT es posible observar la disminución o ausencia de mielina en zonas que corresponden a lesiones hiperintensas en FLAIR. Imagen cedida por Roland G. Henry, Center for Functional and Molecular Imaging, Department of Radiology and Biomedical Imaging, UCSF (University of San Francisco, California).

realizando esfuerzos para obtener adquisiciones en tres dimensiones y con una mejor señal/ruido<sup>72,73</sup>.

## □ Resonancia magnética de alto campo

El uso de altos campos magnéticos (3 Tesla) o muy altos campos (7 Tesla) ofrece la ventaja de mejorar la detección de lesiones tanto en sustancia blanca como en sustancia gris<sup>74</sup> y una mejor aplicación de técnicas de RM no convencional (espectroscopia, transferencia de magnetización, etc.). La imagen de susceptibilidad de fase que puede obtenerse con RM 7 Tesla permite estudiar la heterogeneidad de las lesiones, dado que el contraste que se obtiene está relacionado con la oxigenación de la sangre, la vasculatura y la actividad macrofágica<sup>75</sup>. Asimismo, la RM de alto campo es más sensible y específica a la detección del hierro, por lo que es una herramienta útil para el estudio de los depósitos de hierro en la sustancia gris y su contribución a la neurodegeneración<sup>76,77</sup>.

## □ Conclusiones

Aunque la RM convencional ha permitido de forma indudable mejorar nuestra capacidad diagnóstica y de seguimiento de pacientes con EM, está limitada por una baja correlación clínica y poco poder predictivo.

Los nuevos avances en RM magnética no convencional abren un camino para solventar la paradoja clínico-radiológica de las técnicas convencionales. Éstas permiten un estudio más específico de los fenómenos fisiopatológicos subyacentes en la EM de forma cuantitativa y, con ello, más objetiva. Sin embargo, existe un largo camino para que las técnicas de RM no convencional sean perfectas, y es primordial su estandarización y optimización.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Polman CH, Reingold SC, Edan G, *et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol* 2005; 58: 840-846.
- 2.- 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: 121-127.
- 3.- Lovblad KO, Anzalone N, Dorfler A, *et al.* MR imaging in multiple sclerosis: review and recommendations for current practice. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31: 983-989.
- 4.- Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 239-245.
- 5.- Filippi M, Grossman RI. MRI techniques to monitor MS evolution: the present and the future. *Neurology* 2002; 58: 1147-1153.
- 6.- Goodin DS. Magnetic resonance imaging as a surrogate outcome measure of disability in multiple sclerosis: have we been overly harsh in our assessment? *Ann Neurol* 2006; 59: 597-605.
- 7.- Bar-Zohar D, Agosta F, Goldstaub D, Filippi M. Magnetic resonance imaging metrics and their correlation with clinical outcomes in multiple sclerosis: a review of the literature and future perspectives. *Mult Scler* 2008; 14: 719-727.
- 8.- Zivadinov R, Stosic M, Cox JL, *et al.* The place of conventional MRI and newly emerging MRI techniques in monitoring different aspects of treatment outcome. *J Neurol* 2008; 255 Suppl 1: 61-74.
- 9.- Chard D, Miller D. Is multiple sclerosis a generalized disease of the central nervous system? An MRI perspective. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 214-218.
- 10.- Bakshi R, Thompson AJ, Rocca MA, *et al.* MRI in multiple sclerosis: current status and future prospects. *Lancet Neurol* 2008; 7: 615-625.
- 11.- Filippi M, Agosta F. Imaging biomarkers in multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging* 2010; 31: 770-788.
- 12.- Filippi M, Rocca MA. Novel MRI approaches to assess patients with multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 212-217.
- 13.- Ceccarelli A, Rocca MA, Pagani E, *et al.* A voxel-based morphometry study of grey matter loss in MS patients with different clinical phenotypes. *Neuroimage* 2008; 42: 315-322.
- 14.- Di Perri C, Battaglini M, Stromillo ML, *et al.* Voxel-based assessment of differences in damage and distribution of white matter lesions between patients with primary progressive and relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008; 65: 236-243.
- 15.- Meier DS, Weiner HL, Guttmann CR. MR imaging intensity modeling of damage and repair in multiple sclerosis: relationship of short-term lesion recovery to progression and disability. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 1956-1963.
- 16.- Bermel RA, Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2006; 5: 158-170.
- 17.- Jasperse B, Minneboo A, de Groot V, *et al.* Determinants of cerebral atrophy rate at the time of diagnosis of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2007; 64: 190-194.
- 18.- Kalkers NF, Vrenken H, Uitdehaag BM, *et al.* Brain atrophy in multiple sclerosis: impact of lesions and of damage of whole brain tissue. *Mult Scler* 2002; 8: 410-414.
- 19.- Giorgio A, Battaglini M, Smith SM, De Stefano N. Brain atrophy assessment in multiple sclerosis: importance and limitations. *Neuroimaging Clin N Am* 2008; 18: 675-686, xi.
- 20.- Molyneux PD, Kappos L, Polman C, *et al.* The effect of interferon beta-1b treatment on MRI measures of cerebral atrophy in secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on Interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2000; 123 ( Pt 11): 2256-2263.
- 21.- Ingle GT, Stevenson VL, Miller DH, *et al.* Two-year follow-up study of primary and transitional progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002; 8: 108-114.
- 22.- Chen JT, Narayanan S, Collins DL, *et al.* Relating neocortical pathology to disability progression in multiple sclerosis using MRI. *Neuroimage* 2004; 23: 1168-1175.
- 23.- Sastre-Garriga J, Ingle GT, Chard DT, *et al.* Grey and white matter volume changes in early primary progressive multiple sclerosis: a longitudinal study. *Brain* 2005; 128: 1454-1460.
- 24.- Fisher E, Rudick RA, Simon JH, *et al.* Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. *Neurology* 2002; 59: 1412-1420.
- 25.- Fisher E, Lee JC, Nakamura K, Rudick RA. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Ann Neurol* 2008; 64: 255-265.
- 26.- Amato MP, Bartolozzi ML, Zipoli V, *et al.* Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004; 63: 89-93.
- 27.- Sanfilippo MP, Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Bakshi R. Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 66: 685-692.

- 28.- Giacomini PS, Arnold DL. Non-conventional MRI techniques for measuring neuroprotection, repair and plasticity in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 272-277.
- 29.- Wolff SD, Balaban RS. Magnetization transfer imaging: practical aspects and clinical applications. *Radiology* 1994; 192: 593-599.
- 30.- van Waesberghe JH, Kamphorst W, De Groot CJ, et al. Axonal loss in multiple sclerosis lesions: magnetic resonance imaging insights into substrates of disability. *Ann Neurol* 1999; 46: 747-754.
- 31.- Schmierer K, Scaravilli F, Altmann DR, et al. Magnetization transfer ratio and myelin in postmortem multiple sclerosis brain. *Ann Neurol* 2004; 56: 407-415.
- 32.- Ge Y, Grossman RI, Babb JS, et al. Dirty-appearing white matter in multiple sclerosis: volumetric MR imaging and magnetization transfer ratio histogram analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1935-1940.
- 33.- Phillips MD, Grossman RI, Miki Y, et al. Comparison of T2 lesion volume and magnetization transfer ratio histogram analysis and of atrophy and measures of lesion burden in patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 1055-1060.
- 34.- van Buchem MA, Grossman RI, Armstrong C, et al. Correlation of volumetric magnetization transfer imaging with clinical data in MS. *Neurology* 1998; 50: 1609-1617.
- 35.- Rovaris M, Filippi M, Falautano M, et al. Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50: 1601-1608.
- 36.- Filippi M, Inglese M, Rovaris M, et al. Magnetization transfer imaging to monitor the evolution of MS: a 1-year follow-up study. *Neurology* 2000; 55: 940-946.
- 37.- Filippi M, Iannucci G, Tortorella C, et al. Comparison of MS clinical phenotypes using conventional and magnetization transfer MRI. *Neurology* 1999; 52: 588-594.
- 38.- Agosta F, Rovaris M, Pagani E, et al. Magnetization transfer MRI metrics predict the accumulation of disability 8 years later in patients with multiple sclerosis. *Brain* 2006; 129: 2620-2627.
- 39.- Chen JT, Kuhlmann T, Jansen GH, et al. Voxel-based analysis of the evolution of magnetization transfer ratio to quantify remyelination and demyelination with histopathological validation in a multiple sclerosis lesion. *Neuroimage* 2007; 36: 1152-1158.
- 40.- Basser PJ. Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. *NMR Biomed* 1995; 8: 333-344.
- 41.- Rovaris M, Filippi M. Diffusion tensor MRI in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2007; 17 Suppl 1: 27S-30S.
- 42.- Mottershead JP, Schmierer K, Clemence M, et al. High field MRI correlates of myelin content and axonal density in multiple sclerosis--a post-mortem study of the spinal cord. *J Neurol* 2003; 250: 1293-1301.
- 43.- Filippi M, Iannucci G, Cercignani M, et al. A quantitative study of water diffusion in multiple sclerosis lesions and normal-appearing white matter using echo-planar imaging. *Arch Neurol* 2000; 57: 1017-1021.
- 44.- Filippi M, Cercignani M, Inglese M, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 56: 304-311.
- 45.- Rovaris M, Gass A, Bammer R, et al. Diffusion MRI in multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65: 1526-1532.
- 46.- Rocca MA, Cercignani M, Iannucci G, et al. Weekly diffusion-weighted imaging of normal-appearing white matter in MS. *Neurology* 2000; 55: 882-884.
- 47.- Oreja-Guevara C, Rovaris M, Iannucci G, et al. Progressive gray matter damage in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a longitudinal diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol* 2005; 62: 578-584.
- 48.- Bammer R, Augustin M, Strasser-Fuchs S, et al. Magnetic resonance diffusion tensor imaging for characterizing diffuse and focal white matter abnormalities in multiple sclerosis. *Magn Reson Med* 2000; 44: 583-591.
- 49.- Bozzali M, Cercignani M, Sormani MP, et al. Quantification of brain gray matter damage in different MS phenotypes by use of diffusion tensor MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 985-988.
- 50.- Rovaris M, Iannucci G, Falautano M, et al. Cognitive dysfunction in patients with mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis: an exploratory study with diffusion tensor MR imaging. *J Neurol Sci* 2002; 195: 103-109.
- 51.- Vrenken H, Pouwels PJ, Geurts JJ, et al. Altered diffusion tensor in multiple sclerosis normal-appearing brain tissue: cortical diffusion changes seem related to clinical deterioration. *J Magn Reson Imaging* 2006; 23: 628-636.
- 52.- Pulizzi A, Rovaris M, Judica E, et al. Determinants of disability in multiple sclerosis at various disease stages: a multiparametric magnetic resonance study. *Arch Neurol* 2007; 64: 1163-1168.
- 53.- Rovaris M, Judica E, Gallo A, et al. Grey matter damage predicts the evolution of primary progressive multiple sclerosis at 5 years. *Brain* 2006; 129: 2628-2634.
- 54.- Ciccarelli O, Catani M, Johansen-Berg H, et al. Diffusion-based tractography in neurological disorders: concepts, applications, and future developments. *Lancet Neurol* 2008; 7: 715-727.



- 55.- Inglese M, Bester M. Diffusion imaging in multiple sclerosis: research and clinical implications. *NMR Biomed* 2010; 23: 865-872.
- 56.- Lin F, Yu C, Jiang T, *et al.* Diffusion tensor tractography-based group mapping of the pyramidal tract in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 278-282.
- 57.- Wilson M, Tench CR, Morgan PS, Blumhardt LD. Pyramidal tract mapping by diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: improving correlations with disability. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 203-207.
- 58.- Rocca MA, Pagani E, Absinta M, *et al.* Altered functional and structural connectivities in patients with MS: a 3-T study. *Neurology* 2007; 69: 2136-2145.
- 59.- Narayana PA. Magnetic resonance spectroscopy in the monitoring of multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2005; 15: 46S-57S.
- 60.- Sarchielli P, Presciutti O, Pelliccioli GP, *et al.* Absolute quantification of brain metabolites by proton magnetic resonance spectroscopy in normal-appearing white matter of multiple sclerosis patients. *Brain* 1999; 122 ( Pt 3): 513-521.
- 61.- Srinivasan R, Sailasuta N, Hurd R, *et al.* Evidence of elevated glutamate in multiple sclerosis using magnetic resonance spectroscopy at 3 T. *Brain* 2005; 128: 1016-1025.
- 62.- Chard DT, Griffin CM, McLean MA, *et al.* Brain metabolite changes in cortical grey and normal-appearing white matter in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain* 2002; 125: 2342-2352.
- 63.- Srinivasan R, Ratiney H, Hammond-Rosenbluth KE, *et al.* MR spectroscopic imaging of glutathione in the white and gray matter at 7 T with an application to multiple sclerosis. *Magn Reson Imaging* 2010; 28: 163-170.
- 64.- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87: 9868-9872.
- 65.- Rocca MA, Filippi M. Functional MRI in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2007; 17 Suppl 1: 36S-41S.
- 66.- Rocca MA, Colombo B, Falini A, *et al.* Cortical adaptation in patients with MS: a cross-sectional functional MRI study of disease phenotypes. *Lancet Neurol* 2005; 4: 618-626.
- 67.- Filippi M, Rocca MA. Functional MR imaging in multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am* 2009; 19: 59-70.
- 68.- Beaulieu C, Fenrich FR, Allen PS. Multicomponent water proton transverse relaxation and T2-discriminated water diffusion in myelinated and nonmyelinated nerve. *Magn Reson Imaging* 1998; 16: 1201-1210.
- 69.- Moore GR, Leung E, MacKay AL, *et al.* A pathology-MRI study of the short-T2 component in formalin-fixed multiple sclerosis brain. *Neurology* 2000; 55: 1506-1510.
- 70.- Oh J, Han ET, Lee MC, *et al.* Multislice brain myelin water fractions at 3T in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2007; 17: 156-163.
- 71.- Laule C, Vavasour IM, Moore GR, *et al.* Water content and myelin water fraction in multiple sclerosis. A T2 relaxation study. *J Neurol* 2004; 251: 284-293.
- 72.- Deoni SC, Peters TM, Rutt BK. High-resolution T1 and T2 mapping of the brain in a clinically acceptable time with DESPOT1 and DESPOT2. *Magn Reson Med* 2005; 53: 237-241.
- 73.- Deoni SC. Transverse relaxation time (T2) mapping in the brain with off-resonance correction using phase-cycled steady-state free precession imaging. *J Magn Reson Imaging* 2009; 30: 411-417.
- 74.- Kangarlu A, Bourekas EC, Ray-Chaudhury A, Ram-mohan KW. Cerebral cortical lesions in multiple sclerosis detected by MR imaging at 8 Tesla. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 262-266.
- 75.- Hammond KE, Lupo JM, Xu D, *et al.* Development of a robust method for generating 7.0 T multichannel phase images of the brain with application to normal volunteers and patients with neurological diseases. *Neuroimage* 2008; 39: 1682-1692.
- 76.- Stankiewicz J, Panter SS, Neema M, *et al.* Iron in chronic brain disorders: imaging and neurotherapeutic implications. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 371-386.
- 77.- Ge Y, Jensen JH, Lu H, *et al.* Quantitative assessment of iron accumulation in the deep gray matter of multiple sclerosis by magnetic field correlation imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 1639-1644.

# 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 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 IFNβ-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 IFNβ-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 IFNβ-1a como 1b. En la Tabla II se presentan los datos correspondientes a los 36 niños que recibieron IFNβ-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 β- 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 β-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 ± 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 ≤ 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>	<b>3</b>	<b>22</b>
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.- Tenenbaum 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.

ANA M<sup>a</sup> ALONSO TORRES

Unidad de Neuroinmunología. Instituto de Neurociencias Clínicas. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

## Etiopatogenia

### ► Neurofilament heavy chain in CSF correlates with relapses and disability in multiple sclerosis

Kuhle J, Leppert D, Petzold A, Regeniter A, Schindler C, Mehling M, Anthony DC, Kappos L, Lindberg RL. *Neurology* 2011 April 5; 76 (14): 1206-13.

Actualmente en la esclerosis múltiple se reconoce el papel de la neurodegeneración como marcador patogénico. Con este trabajo se pretende determinar de qué forma los niveles en LCR de la proteína de la cadena pesada de los neurofilamentos (NfH (SMI35)) se correlacionan con la discapacidad, la actividad de la enfermedad o la forma clínica de la EM. Se emplea un inmunoensayo con electroquimioluminiscencia para medir de forma retrospectiva estos niveles en pacientes con síndrome clínico aislado (n = 63), EM recurrente-remitente (n = 39), secundariamente progresiva (n = 25), primariamente progresiva (n = 23) o controles sanos (n = 73). Después de realizar una corrección por edad, los niveles de NfH(SMI35) fueron mayores en todos los estadios de la enfermedad respecto a los controles. Los pacientes con brotes presentaban niveles mayores que aquellos en fase estable. Se correlacionaban con la EDSS en pacientes con SCA y EMRR, o en brote. En los pacientes RR esto era más intenso durante el brote. Estos datos no fueron así para los otros marcadores de LCR examinados. Los niveles de NfH(SMI35) tienen tendencia a elevarse con la edad, en relación con la pérdida neuronal. En la EM estos niveles hablan de procesos neurodegenerativos superimpuestos, y su disociación de los biomarcadores de inflamación sugiere que ambos mecanismos son al menos parcialmente independientes

## Clínica

### ► Predictive factors for multiple sclerosis in patients with clinically isolated spinal cord syndrome

Ruet A, Deloire MS, Ouallet JC, Molinier S, Brochet B. *Multiple Sclerosis* 2011 March; 17 (3): 312-8.

En una cohorte de 114 pacientes con un episodio clínico aislado medular (mielitis aguda parcial confirmada por RMN) se recogen variables clínicas, de RMN y de LCR para determinar el riesgo de evolución a esclerosis múltiple. En el 86% de los pacien-

tes se diagnosticó una EM durante el seguimiento ( $4.0 \pm 1.9$  años). Tras un análisis logístico multivariante se identificaron tres predictores para el diagnóstico de EM: edad  $\leq 40$  años, LCR inflamatorio y  $\geq 3$  lesiones periventriculares. La presencia de dos de las tres variables basales predijo la conversión a EM con más exactitud que los criterios de McDonald revisados para diseminación en el tiempo.

### ► Impact of fatigue on the efficacy of rehabilitation in multiple sclerosis

Judica E, Martinelli Boneschi F, Ungaro D, Comola M, Gatti R, Comi G, Rossi P. *Neurology* 2011 May; 258 (5): 835-9.

La fatiga es uno de los síntomas más frecuentes y discapacitantes en la esclerosis múltiple. El fin del estudio es investigar la capacidad para mejorar la fatiga de un programa de rehabilitación intensivo, a corto plazo, realizado con ingreso hospitalario. Junto con esto, valorar la capacidad de la fatiga para modificar el beneficio clínico y funcional de la rehabilitación en la EM. Se seleccionaron 64 pacientes para el estudio, comparándolos con 22 pacientes con EM de control. Se midió la fatiga mediante la Escala de Severidad de la Fatiga antes y después del programa, clasificándolos en fatigados (ESF  $\geq 36$ ) y no fatigados (ESF  $< 36$ ). Como medidas de la eficacia del programa de ejercicio se tomaron la EDSS y la Medida de la Independencia Funcional. En el estudio, el programa corto e intensivo de rehabilitación produjo reducción significativa de los síntomas de fatiga respecto a los pacientes no tratados ( $p < 0.0001$ ). Además, la presencia de fatiga al inicio del programa no parece tener impacto en los resultados clínicos ni funcionales tras la rehabilitación.

## Diagnóstico

### ► Improving the characterization of radiologically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis

De Stefano N, Stromillo ML, Rossi F, Battaglini M, Giorgio A, Portaccio E, Hakiki B, Malentacchi G, Gasperini C, Santangelo M, Bartolozzi ML, Sormani MP, Federico A, Amato MP. *PLoS One* 2011 April 29; 6 (4): e19452.

El objetivo del trabajo es mejorar la descripción de los pacientes asintomáticos con lesiones cerebrales

en RMN sugerentes de esclerosis múltiple, lo que ha dado en llamarse “Síndrome Radiológico Aislado”. Se realizan RMN cuantitativas a 19 sujetos clasificados como SRA, 20 pacientes con EM pareados y 20 controles sanos. Las medidas realizadas fueron: volumen lesional, volumen de sustancia blanca, volumen cerebral total y regional y volumen cortical; razón de transferencia de magnetización en las lesiones, en sustancia blanca de aspecto normal y en la corteza. Los volúmenes cerebrales fueron igualmente bajos en SRA y enfermos respecto a controles. La tasa de transferencia de magnetización en las lesiones fue menor en pacientes que en SRA, y la de la sustancia blanca de aspecto normal y la cortical fueron similares en SRA y en controles, y menores en los pacientes. Aunque el daño cerebral macroscópico resulta similar en pacientes con EM y con SRA, la alteración tisular sutil detectada mediante transferencia de magnetización es más leve en los sujetos asintomáticos (SRA), lo que podría explicar la falta de sintomatología de estos. Esta aproximación podría ser de utilidad para discriminar aquellos sujetos con SRA con mayor riesgo de progresar a EM definida.

#### ■> MRI predictors of cognitive outcome in early multiple sclerosis

Deloire MS, Ruet A, Hamel D, Bonnet M, Dousset V, Brochet B.

*Neurology* 2011 March 29; 76 (13): 1161-7.

Este estudio pretende determinar qué parámetros de RMN nos ayudan a predecir la evolución de la cognición en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente inicial. A 44 pacientes con diagnóstico reciente de EM se les realizó seguimiento clínico y con escalas cognitivas tras 1, 2, 5 y 7 años, realizando RMN basales y a los dos años, incluyendo imagen por transferencia de magnetización. Además se realizaron evaluaciones cognitivas a 56 controles sanos. En la evaluación basal, los pacientes presentaban déficits en memoria, atención y velocidad de procesamiento de información. Tras dos años, todos los parámetros de RMN se deterioraron significativamente, y tras 7 años pasó lo mismo con la EDSS. El cambio de los índices cognitivos a lo largo de los 7 años se relacionó de forma significativa con el daño difuso cerebral (tejido cerebral de aspecto normal) basal. También se encontró correlación entre el cambio en la velocidad de procesamiento de la información y la atrofia basal global, el daño difuso cerebral basal y el cambio en la atrofia cerebral

central tras dos años. Este estudio indica que los principales predictores de los cambios cognitivos tras 7 años son el daño cerebral difuso basal y la atrofia cerebral central progresiva dos años tras el diagnóstico.

#### ■> MRI correlates of cognitive impairment in childhood-onset multiple sclerosis

Till C, Ghassemi R, Aubert-Broche B, Kerbrat A, Collins DL, Narayanan S, Arnold DL, Desrocher M, Sled JG, Banwell BL.

*Neuropsychology* 2011 May; 25 (3): 319-32.

Se realizan mediciones mediante RMN en 35 pacientes con EM de inicio en edad pediátrica y 33 controles emparejados por edad y sexo, correlacionándolas con la función cognitiva. La edad media de los pacientes es de  $16,3 \pm 2,3$  años, con un tiempo medio de enfermedad de  $4,3 \pm 3,1$  años. En el 29% de los pacientes se identificó déficit cognitivo, comprendiendo atención, procesamiento de información, lenguaje expresivo e integración visuomotora. Respecto a los controles, los pacientes presentaban significativamente menor volumen talámico ( $p < 0.001$ ), volumen cerebral total ( $p < 0.008$ ) y volumen de sustancia gris ( $p < 0.015$ ). El área del cuerpo calloso y el volumen talámico diferencian los pacientes con deterioro cognitivo de los que no lo presentan ( $p < 0.05$ ). La sólida relación entre la función cognitiva y la disminución del tamaño talámico y el volumen cerebral total implica la presencia de procesos neurodegenerativos precozmente en la enfermedad.

## Tratamiento

#### ■> Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy

Sandberg-Wollheim M, Alteri E, Moraga MS, Kornmann G.

*Multiple Sclerosis* 2011 April; 17 (4): 423-30.

Las pacientes con esclerosis múltiple deben interrumpir el tratamiento con interferón beta antes de iniciar un embarazo. Pero en ocasiones aparecen embarazos no deseados y el efecto del tratamiento sobre estos no está aclarado. Se revisan los embarazos recogidos en una base de datos global de seguridad farmacológica de *postmarketing* y ensayos clínicos con interferón beta-1a subcutáneo. Se recogieron 1022 embarazos; de estos, 679 con resultado documentado. La exposición media al tratamiento

antes de discontinuar fue de 28 días, en la mayoría de los casos (86,1%) fue  $\geq 45$  días. En cuanto a los resultados del embarazo, solo se tomaron en cuenta aquellos con seguimiento prospectivo. De estos, 324 (76,2%) fueron recién nacidos sanos, y cuatro (0,9%) en nacidos vivos con anomalías congénitas. Cuatro fueron muertes fetales. Ocurrieron 5 (1,2%) embarazos ectópicos, 49 (11,5%) abortos espontáneos y 39 (9,2%) abortos electivos. Las tasas de aborto espontáneo y anomalías congénitas son similares a las observadas en la población general.

### **Kinetics and incidence of anti-natalizumab antibodies in multiple sclerosis patients on treatment for 18 months**

Oliver B, Fernández O, Orpez T, Alvarenga MP, Pinto-Medel MJ, Guerrero M, León A, López-Madrona JC, Maldonado-Sánchez R, García-León JA, Luque G, Fernández V, Leyva L. *Multiple Sclerosis* 2011 March; 17 (3): 368-71.

Los pacientes tratados con natalizumab pueden desarrollar anticuerpos contra esta sustancia que pueden afectar a la eficacia y la seguridad del fármaco. En este estudio observacional se recoge la cinética de aparición de estos anticuerpos y su incidencia de forma prospectiva durante 18 meses en una cohorte de 64 pacientes consecutivos tratados con natalizumab para la esclerosis múltiple. Los análisis de sangre se realizaron inmediatamente antes de iniciar el tratamiento y cada mes después de eso, determinando los anticuerpos mediante ELISA. Se detectaron anticuerpos anti-natalizumab en nueve (14,1%) pacientes tratados, en tres de ellos de forma transitoria. Los seis pacientes que presentaron anticuerpos elevados de forma permanente discontinuaron el tratamiento con natalizumab. Todos los títulos positivos se observaron durante los 4 primeros meses de tratamiento. Un paciente que presentó una reacción de hipersensibilidad también tenía anticuerpos persistentes. Se concluye que los anticuerpos aparecen de forma precoz, en los primeros seis meses de tratamiento.

### **Alemtuzumab versus interferon beta-1a in early relapsing-remitting multiple sclerosis: post-hoc and subset analyses of clinical efficacy outcomes**

Coles AJ, Fox E, Vladoic A, Gazda SK, Brinar V, Selmaj KW, Bass AD, Wynn DR, Margolin DH, Lake SL, Moran S, Palmer J, Smith MS, Compston DA. *Lancet Neurology* 2011 April; 10 (4): 338-48.

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que disminuye los linfocitos, causando

inmunomodulación a largo plazo. En un ensayo fase II a tres años, en pacientes con EMRR (CAMMS223), alemtuzumab redujo la tasa de brotes y el riesgo de aumento sostenido de la discapacidad comparado con interferón beta-1a, y la EDSS media en la cohorte de alemtuzumab mejoró respecto a la basal. Los efectos adversos incluyeron reacciones con la infusión, infecciones leves a moderadas, trastornos tiroideos y trombocitopenia inmune. Aquí se analizan los datos del estudio para determinar qué datos demográficos y de la enfermedad pueden afectar el efecto beneficioso del tratamiento. Además, se describen los resultados en cuanto a la reducción sostenida de la discapacidad. Se randomizaron 334 pacientes sin tratamiento previo con EMRR de inicio reciente, activa, para recibir interferón Beta-1a (44 $\mu$ g SC tres veces/semana), o 24 o 12 mg al día de alemtuzumab IV en 2 o 3 ciclos anuales. Se analizan los pacientes libres de actividad clínica (sin brotes ni progresión) y la presencia de reducción sostenida de la discapacidad (mejoría de  $\geq 1$  en la EDSS durante 6 meses en pacientes con EDSS basal  $\geq 2$ ). Además, los resultados por subgrupos de edad, sexo, región geográfica, volumen cerebral en T1, volumen lesional en T2, duración de la enfermedad, brotes en los últimos dos años y EDSS. Se analizaron 322 pacientes. 161 de los 215 con alemtuzumab estaban libres de actividad (71,8%; IC 63,1-78,8%), frente a 52 de 107 con interferón (42,6 %; IC 32,4-52,4%). De los 199 pacientes con EDSS basal  $\geq 2$ , la mejoría sostenida fue más frecuente en los pacientes con alemtuzumab (66 de 133, 51,6%, IC 43,2-60,7%) que con interferón (15 de 66, 27,2%, IC 17,2-41,4%). Todos los resultados de discapacidad y brotes analizados por subgrupos mostraron efectos beneficiosos de alemtuzumab respecto a interferón, y ningún subgrupo de pacientes mostró mejor respuesta que otros.

### **BG-12 reduces evolution of new enhancing lesions to T1-hypointense lesions in patients with multiple sclerosis**

MacManus DG, Miller DH, Kappos L, Gold R, Havrdova E, Limmroth V, Schmierer K, Yousry TA, Eraksoy M, Meluzinova E, Dufek M, Yang M, O'Neill GN, Dawson K. *Journal of Neurology* 2011 March; 258 (3): 449-56.

Este estudio presenta los efectos de 240 mg de BG-12 oral tres veces al día durante 24 semanas en la evolución de las lesiones nuevas con captación de gadolinio a lesiones hipointensas en T2. Se incluyeron 18 pacientes con BG-12 y 38 con placebo, que al menos tenían una lesión nueva con capta-



ción de la semana 4 a la 12, analizando la evolución de estas en la RMN de la semana 24. Se encontraron 147 lesiones en el grupo de BG-12 y 221 en el otro. El porcentaje de lesiones que evolucionaron a hipointensas fue un 34% menor en el grupo tratado (29% frente a 44%). Además de reducir la aparición de nuevas lesiones con gadolinio, la BG-12 también disminuye la probabilidad de que evolucionen a hipointensas en T1.

■> **Intravenous immunoglobulins are a therapeutic option in the treatment of multiple sclerosis relapse**

Elovaara I, Kuusisto H, Wu X, Rinta S, Dastidar P, Reipert B.

*Clinical Neuropharmacology* 2011 March-April; 34 (2): 84-9.

El propósito de este estudio es evaluar la eficacia y tolerabilidad del tratamiento con Inmunoglobulinas IV en monoterapia para los brotes de esclerosis múltiple. El tratamiento con metilprednisolona intravenosa a altas dosis o la plasma-

féresis han demostrado acortar el periodo de recuperación tras un brote. En aquellos pacientes con contraindicación o falta de respuesta a estos fármacos, se han empleado de forma experimental las inmunoglobulinas intravenosas, aunque no hay estudios previos sobre su eficacia en monoterapia. Se trataron doce pacientes consecutivos con un brote de EM mediante inmunoglobulina IV en dosis de 0.4 g/kg/día durante 5 días, y los siguientes cinco pacientes, con metilprednisolona IV 1 g/día, tres días. Se realiza una evaluación clínica mediante EDSS y con RMN volumétrica basalmente y a las tres semanas. La EDSS mejoró de forma similar en ambos grupos. Se detectó una disminución significativa del volumen en T2 y lesiones realzadas con gadolinio en los pacientes con inmunoglobulinas, pero no en los otros. No se encontraron diferencias significativas entre inmunoglobulinas y metilprednisolona en el tratamiento de los brotes de EM. Por tanto, se sugiere que las inmunoglobulinas pueden emplearse como tratamiento, especialmente en caso de contraindicación a los corticoides.

## JUNIO

### ► European Congress on Clinical Neurophysiology

Ciudad: Roma (Italia).  
Fecha: 21-25 junio 2011.  
Más información: [www.oic.it/eccn2011](http://www.oic.it/eccn2011)

### ► 15th Congress of the International Headache Society

Ciudad: Berlín (Alemania).  
Fecha: 23-26 junio 2011.  
Más información: <http://www2.kenes.com/ihc2011/Pages/Home.aspx>

## JULIO

### ► 3rd Parkinson's Disease Summer School

Ciudad: Warsaw (Polonia).  
Fecha: 11-20 julio 2011.  
Más información: <http://www.parkinsonsummer-school.com>

### ► Dopamine Transporter Imaging in Neurological Practice

Ciudad: Connecticut (USA).  
Fecha: 23 julio 2011.  
Más información: [www.movementdisorders.org/education](http://www.movementdisorders.org/education)

### ► A Comprehensive Review of Movement Disorders for the Clinical Practitioner

Ciudad: Aspen (USA).  
Fecha: 25-28 julio 2011.  
Más información: <http://ColumbiaCME.org>

## AGOSTO

### ► John H. Menkes Children & Family Dystonia Symposium

Ciudad: Chicago (USA).  
Fecha: 19-21 agosto 2011.  
Más información: [http://dystance4dystonia.org/joomla/index.php?option=com\\_jevents&view=cat&task=cat.listevents&Itemid=89](http://dystance4dystonia.org/joomla/index.php?option=com_jevents&view=cat&task=cat.listevents&Itemid=89)

### ► Fourth Congress of the Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis

Ciudad: Singapur (Singapur).  
Fecha: 28-30 agosto 2011.  
Más información: [www.pactrims.org](http://www.pactrims.org)

### ► 29th International Epilepsy Congress

Ciudad: Roma (Italia).  
Fecha: 28 agosto -1 septiembre 2011.  
Más información: <http://www.epilepsyrome2011.org>

## SEPTIEMBRE

### ► 43 Congreso General de la European Brain and Behaviour Society Meeting (EBBS)

Ciudad: Sevilla (España).  
Fecha: 9 - 12 septiembre 2011.  
Más información: <http://ebbs-seville2011.com/index.php/welcome>

### ► Dopamine Transporter Imaging in Neurological Practice

Ciudad: Chicago (USA).  
Fecha: 10 septiembre 2011.  
Más información: <http://www.movementdisorders.org/education/dti/chicago/>

### ► 15th EFNS Congress

Ciudad: Budapest (Hungría).  
Fecha: 10-13 septiembre 2011.  
Más información: <http://www.kenes.com/efns2011>

### ► 15th World Congress of Psychiatry - World Psychiatric Association (WPA)

Ciudad: Buenos Aires (Argentina).  
Fecha: 18-22 septiembre 2011  
Más información: <http://www.wpanet.org>

### ► 7th Congress of the European Federation of IASP® Chapters (EFIC®)

Ciudad: Hamburgo (Alemania).  
Fecha: 21-24 septiembre 2011.  
Más información: <http://www.kenes.com/efic>

### ► Young Neuroscientist Forum Ljubljana 2011 (YNFL'11)

Ciudad: Ljubljana (Eslovenia).  
Fecha: 22 - 25 septiembre 2011.  
Más información: <http://www.sinapsa.org/SiNC11/YNFL11>

### ► 136th Annual Meeting - American Neurological Association

Ciudad: San Diego (USA).  
Fecha: 25-27 septiembre 2011.  
Más información: <http://www.aneuroa.org>

### ► XI International Conference on Cognitive Neuroscience (ICON11)

Ciudad: Palma de Mallorca (España).  
Fecha: 25-29 septiembre 2011.  
Más información: <http://www.icon11mallorca.org>

## Envío de manuscritos

1.- Los trabajos deberán ser enviados para su publicación a Revista Española de Esclerosis Múltiple. Editorial Línea de Comunicación, calle Concha Espina, 8º, 1º derecha, 28036 Madrid. Los trabajos se remitirán por correo electrónico (informacion@lineadecomunicacion.com) o en soporte digital junto con una copia impresa, indicando el procesador de textos utilizado.

2.- Los trabajos serán evaluados para su publicación siempre en el supuesto de no haber sido ya publicados, aceptados para publicación o simultáneamente sometidos para su evaluación en otra revista. Los originales aceptados quedarán en propiedad de la revista y no podrán ser reimpresos sin permiso de Revista Española de Esclerosis Múltiple.

3.- La Secretaría acusará recibo de los originales e informará de su aceptación. Asimismo, y cuando lo estime oportuno el Consejo Editorial, serán propuestas modificaciones, debiendo los autores remitir el original corregido en un plazo de 15 días a partir de la recepción del citado informe.

## Secciones de la revista

**REVISIONES:** trabajos amplios sobre un tema de actualidad, donde el autor estudia el tema y revisa la bibliografía escrita hasta la fecha sobre éste.

**ORIGINALES:** trabajos de tipo prospectivo, de investigación clínica, farmacológica o microbiológica, y las contribuciones originales sobre etiología, fisiopatología, anatomía patológica, epidemiología, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades. La extensión máxima del texto será de 15 folios y se admitirán 8 figuras y/o tablas, equivalente a 6 páginas de revista incluyendo figuras, tablas, fotos y bibliografía.

**ORIGINALES BREVES (NOTAS CLÍNICAS):** trabajos originales de experiencias o estudios clínicos, ensayos terapéuticos o casos clínicos de particular interés, cuya extensión no debe superar 5 folios y 4 figuras y/o tablas.

**CARTAS AL DIRECTOR:** comentarios relativos a artículos recientes de la revista, así como observaciones o experiencias que, por su extensión o características, puedan ser resumidas en un texto breve; se admite una tabla y/o figura y un máximo de 10 citas bibliográficas.

**OTRAS SECCIONES:** crítica de libros: textos breves (una página de 2.000 espacios) de críticas de libros para su publicación. Asimismo, se publicarán en la sección agenda los congresos, cursos y reuniones relacionados que se remitan.

## Presentación y estructura de los trabajos

Los originales deberán ser mecanografiados a doble espacio (30 líneas, 60 pulsaciones), en DIN-A4 por una sola cara, con un margen no inferior a 25 mm, y con las páginas numeradas correlativamente.

**ESTRUCTURA:** el trabajo, en general, deberá estar estructurado en diversos apartados: Introducción, Material y métodos, Resultados y Discusión. En trabajos especialmente complejos podrán existir subapartados que ayuden a la comprensión del estudio.

**PRIMERA PÁGINA:** en la primera página figurarán en el orden que se citan:

- 1.- Título: debe ser conciso e informativo.
- 2.- Nombre completo -sin abreviaturas- y apellidos del autor o autores.
- 3.- Centro y Departamento en que se realizó el trabajo.
- 4.- Dirección de correspondencia, teléfono, e-mail.
- 5.- Título corto, inferior a 40 caracteres.

**RESUMEN CON PALABRAS CLAVE:** se acompañará un resumen en castellano de unas cuatro líneas y el mismo traducido al inglés, con palabras clave (10 máximo) también en ambos idiomas.

**BIBLIOGRAFÍA:** las citas se presentarán según el orden de aparición en el texto, con numeración correlativa en superíndices, vaya o no acompañada del nombre de los autores en el texto.

Las citas se comprobarán sobre los originales y se ordenarán según las normas de Vancouver disponibles en <http://www.icmje.org>

**ILUSTRACIONES:** se podrán publicar en blanco y negro, o a dos colores; si se utilizan fotografías de personas identificables, es necesario tener la autorización para su publicación. Las microfotografías deben incluir escala de medidas.

Si las ilustraciones son originales sobre papel o transparencia, las fotos han de ser de buena calidad, bien contrastadas. No remita fotocopias.

**ILUSTRACIONES DIGITALES:** si puede aportar las ilustraciones en formato digital, es recomendable utilizar formato bmp, jpg o tiff, con un mínimo de 300 puntos por pulgada.

Si las figuras no son originales, aun cuando cite la procedencia o las modifique, debe obtener permiso de reproducción del autor o de la editorial donde se publicó originalmente.

Con la colaboración de:

