

Capítulo 2

Enfermedades desmielinizantes

Dra. Silvia N. Tenenbaum

Médica Neuróloga Infantil.

Médica de Planta (Principal) del Servicio de Neurología, Hospital Nacional de Pediatría "Profesor Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires.

Centro de referencia para el estudio de la patología desmielinizante adquirida pediátrica. Servicio de Neurología, Hospital Nacional de Pediatría "Profesor Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires.

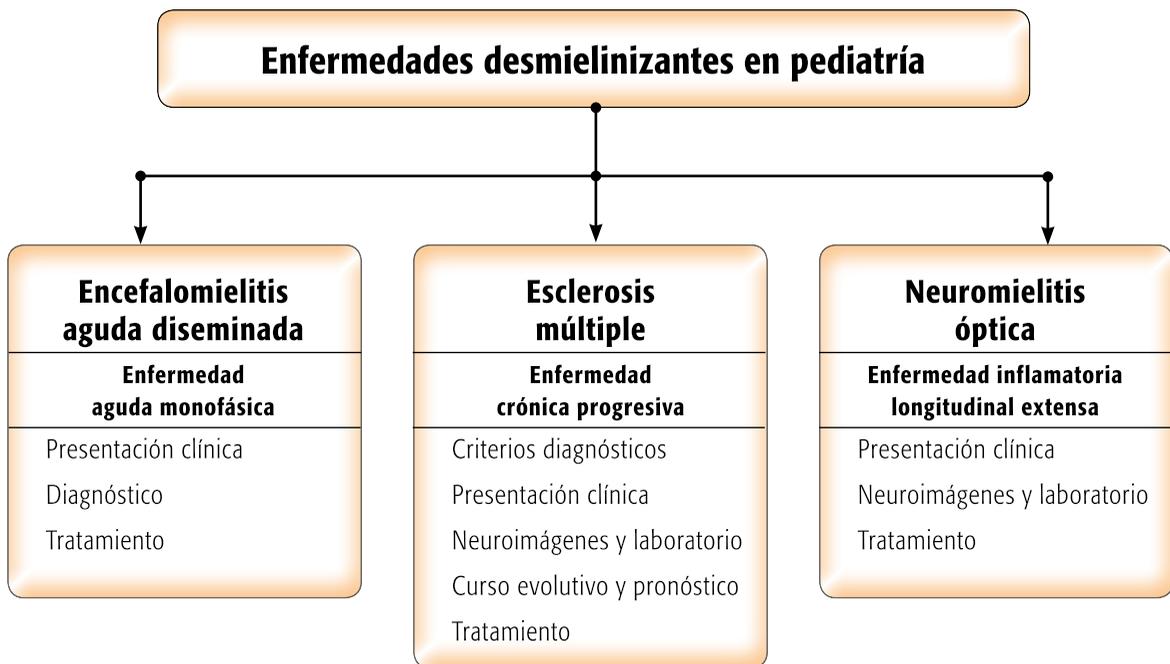
Miembro del Comité Ejecutivo del Grupo de Estudio Internacional de Esclerosis Múltiple Pediátrica.

Miembro del Panel Internacional de Diagnóstico en Neuromielitis Óptica y Coordinadora del Subcomité Pediátrico.

OBJETIVOS

- Caracterizar la encefalomiелitis diseminada aguda como un trastorno desmielinizante posterior a proceso infeccioso.
- Reconocer la presentación clínica, las neuroimágenes y los resultados del análisis del LCR correspondientes a encefalomiелitis diseminada aguda.
- Indicar el tratamiento inicial con terapia antiviral y antibacteriana empírica hasta que sea descartado un proceso infeccioso en SNC.
- Administrar corticoesteroides en el tratamiento de la fase aguda de la encefalomiелitis diseminada aguda.
- Caracterizar la esclerosis múltiple como una enfermedad inflamatoria desmielinizante y neurodegenerativa que ocurre en sujetos genéticamente predispuestos sobre los que actuaría un factor medioambiental todavía desconocido.
- Reconocer la presentación clínica, las neuroimágenes y los resultados del análisis del LCR correspondientes a la esclerosis múltiple.
- Explicar los conceptos de diseminación temporal y diseminación espacial en la evolución del compromiso desmielinizante.
- Describir las distintas formas evolutivas que puede tener la esclerosis múltiple.
- Establecer las diferencias entre encefalomiелitis diseminada aguda y esclerosis múltiple.
- Identificar la neuromiелitis óptica como una enfermedad desmielinizante que presenta severos ataques de neuritis óptica y miелitis transversa.
- Reconocer la presentación clínica, las neuroimágenes y los resultados del análisis del LCR correspondientes a la neuromiелitis óptica.
- Advertir que el tratamiento de la encefalomiелitis diseminada aguda, de la esclerosis múltiple y de la neuromiелitis óptica contempla la pulsoterapia corticoesteroides luego de haber excluido y/o tratado toda infección concomitante.
- Recordar que en la neuromiелitis óptica recurrente se utilizan inmunosupresores para controlar la producción de anticuerpos.

ESQUEMA DE CONTENIDOS



INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas se ha podido identificar un mecanismo autoinmune para explicar distintas afecciones neurológicas tradicionalmente consideradas como de etiología desconocida lo que ha iniciado un notable desarrollo de la denominada **neuroinmunología**. Diferentes mecanismos celulares y moleculares interactúan mutuamente con el sistema nervioso y el sistema inmunitario. Así como se reconocen factores neurotróficos producidos por células del sistema inmunitario que contribuyen a la reparación del daño tisular del sistema nervioso, el mismo sistema nervioso puede producir sustancias inmunológicamente activas, o bien actuar como células presentadoras de antígenos locales.

Cuando el sistema inmunitario es adecuadamente activado y regulado en su accionar en el sistema nervioso, sea central o periférico, el proceso inflamatorio que se desarrolla es un fenómeno beneficioso que protege al huésped de diferentes agentes patógenos, elimina las células dañadas y promueve la reparación y recuperación. Sin embargo, tanto una respuesta inflamatoria deficiente como una descontrolada pueden llevar a daños funcionales en el sistema nervioso, pudiendo activar procesos desmielinizantes o neurodegenerativos.

Diferentes patologías en las cuales mecanismos inmunitarios han sido identificados como los mediadores primarios del proceso pueden afectar tanto al sistema nervioso central (SNC) como al sistema nervioso periférico (SNP). Como ejemplos de estas patologías podemos mencionar la esclerosis múltiple, la encefalomiелitis diseminada aguda, y las encefalitis inmuno-mediadas en el SNC, y el síndrome de Guillain-Barré, miastenia gravis, así como neuropatías y miopatías inmuno-mediadas en el SNP.

Las enfermedades que afectan la mielina pueden producirse por:

- destrucción de la vaina de una mielina normalmente formada (enfermedades desmielinizantes),
- defectos metabólicos que destruyen una vaina de mielina formada de manera anómala (leucodistrofias heredofamiliares),
- una falla en la formación de la mielina (hipomielinización como la observada en la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher o en situaciones de severa desnutrición).

En las últimas dos décadas se ha producido un reconocimiento creciente de todas las patologías que afectan la mielina, y particularmente de aquellas patologías adquiridas con afectación primaria de la mielina del SNC. Paralelamente se produce una mayor identificación de estas condiciones en población pediátrica facilitada por el advenimiento de mejores técnicas de identificación radiológica como la resonancia magnética nuclear (RM) y los avances en diferentes técnicas neuroquímicas que han permitido una más precisa exclusión de diagnósticos diferenciales. Un estudio epidemiológico reciente realizado en población pediátrica en Canadá mostró una incidencia de 0.9/100.000/año para los trastornos desmielinizantes del SNC, incluyendo encefalomiелitis diseminada, esclerosis múltiple y formas limitadas del proceso como neuritis óptica y miелitis transversa.

Este capítulo tiene por objetivo brindar al pediatra una revisión actualizada sobre el diagnóstico y tratamiento de los trastornos desmielinizantes que afectan al SNC de probable causa inmunomediada más frecuentes en edad pediátrica.

ENCEFALOMIELITIS AGUDA DISEMINADA

La encefalomiелitis aguda diseminada (EAD) es un trastorno desmielinizante inflamatorio inmuno-mediado del sistema nervioso central (SNC), caracterizado clínicamente por la asociación de una encefalopatía aguda o subaguda y déficits neurológicos multifocales siguiendo a un proceso infeccioso que puede no ser evidente. Este trastorno afecta predominantemente la sustancia blanca del cerebro, cerebelo y médula espinal.

Debido a que no contamos con un test diagnóstico específico, el diagnóstico de EAD se fundamenta en el cuadro clínico de presentación y la presencia de lesiones desmielinizantes en las imágenes del SNC, además de la exclusión de enfermedades que pueden provocar compromiso agudo de la conciencia.

La EAD es considerada un modelo de desmielinización inflamatoria aguda pos-infecciosa.

Tabla 1. Diagnósticos diferenciales de encefalomiелitis diseminada aguda en pediatría

Infecciones del SNC	<p>Meningoencefalitis virales, bacterianas o parasitarias Encefalopatía asociada a VIH: encefalitis subaguda VIH; infecciones oportunistas del SNC Leucoencefalopatía multifocal progresiva Encefalitis subaguda por CMV Panencefalitis esclerosante subaguda</p>
Condiciones inflamatorio-desmielinizantes del SNC	<p>Cerebelitis aguda desmielinizante Encefalitis aguda de tronco encefálico Neuromielitis óptica Esclerosis múltiple Enfermedad de Marburg (variante aguda de esclerosis múltiple) Neuro-sarcoidosis Neuro-Behçet</p>
Trastornos vasculares del SNC	<p>Condiciones protrombóticas Síndrome antifosfolipídico Angéitis primaria de SNC Vasculitis sistémica con compromiso secundario del SNC (LES) Síndrome de Susac CADASIL (arteriopatía cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía autosómica dominante) Trombosis de senos venosos profundos cerebrales Disección carotídea Enfermedad de Moyamoya</p>
Lesiones tumorales intracraneales	<p>Gliomatosis cerebri Linfoma primario del SNC Histiocitosis Absceso cerebral</p>
Trastornos tóxicos, nutricionales y metabólicos	<p>Intoxicación por CO Deficiencia de Vitamina B12 Deficiencia de ácido fólico Intoxicación por mercurio Meningitis aséptica inducida por ibuprofeno Leucoencefalopatía hipóxico-isquémica neonatal Mielinólisis pontina y extrapontina Enfermedad de Marchiafava-Bignami Leucoencefalopatía actínica Encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios tipo stroke (MELAS) Acidurias orgánicas Leucodistrofias hereditarias</p>
Misceláneas	<p>Encefalitis inmunomediada (encefalitis por anticuerpos anti-receptor-NMDA) Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PRES) Encefalopatía aguda necrotizante (ANE) Encefalopatía de Hashimoto Enfermedad de Graves</p>

EAD es considerada un desorden inflamatorio monofásico, es decir, sin recaídas clínicas en su evolución. Sin embargo, se han reportado algunas formas clínicas a recaídas que hacen más compleja su diferenciación de la esclerosis múltiple.

Si bien la EAD puede ocurrir a cualquier edad, es más frecuente en niños que en adultos.

Típicamente afecta niños pre-púberes, siendo la edad promedio de presentación entre 5 a 8 años.

Una mayor frecuencia de EAD en varones ha sido reportada en al menos cuatro series pediátricas, a diferencia del habitual predominio femenino observado en la esclerosis múltiple. Se registra una mayor distribución estacional en los meses de invierno y primavera. La incidencia de EAD pediátrica ha sido reportada entre 0,1 a 0,6/100,000 niños/año.

Presentación clínica

La EAD puede clasificarse como pos-vaccinal o pos-infecciosa, según el antecedente que se registre en el paciente. Sin embargo, casi en el 26% de los pacientes no se identifica un evento precedente claro. Las vacunas que han sido asociadas con el cuadro de EAD incluyen hepatitis B, pertusis, difteria, sarampión, paperas, rubeola, pneumococo, varicela, encefalitis japonesa B, poliomiélitis, papiloma virus humano. Sin embargo, se ha observado una marcada reducción de EAD pos-vaccinal desde la introducción de vacunas con proteínas recombinantes en reemplazo de las vacunas desarrolladas con cultivos de tejidos de SNC.

El **cuadro clínico** suele reconocer una fase prodrómica con síntomas sistémicos inespecíficos como malestar general, cefalea, fiebre, mialgias, náuseas y vómitos, que precede en pocos días el inicio del compromiso del SNC. La instalación del cuadro es rápidamente progresiva, desarrollándose generalmente en pocas horas a días, con una media de 4,5 días.

El **cuadro neurológico** está caracterizado por un compromiso encefálico difuso, razón por la cual el paciente mostrará compromiso de su estado de conciencia con somnolencia marcada, confusión, letargo hasta el coma. Los signos y síntomas que evidencian los diferentes déficits multifocales incluyen hemiparesia o paraparesia aguda, signos piramidales uni o bilaterales, ataxia, meningismo, compromiso de pares craneanos, disminución o pérdida de la visión (neuritis óptica), signos de disfunción de la médula espinal, y convulsiones. Las convulsiones se observan predominantemente en los pacientes más pequeños (menores de 10 años), como crisis motoras focales, en general prolongadas hasta el cuadro de status epiléptico. Los pacientes pueden mostrar falla en su mecánica respiratoria requiriendo asistencia en unidades de cuidados intensivos, ya sea por compromiso desmielinizante del tronco encefálico o por compromiso profundo de la conciencia, con una frecuencia entre el 11 y el 16% de los casos.

El curso clínico de EAD es típicamente monofásico, y a pesar del dramático cuadro clínico de la etapa aguda, el pronóstico es generalmente favorable, con recuperación neurológica completa reportada entre el 50 y 94% de las series pediátricas publicadas. Existen, sin embargo, formas clínicas fulminantes refractarias al tratamiento, con tasas de mortalidad para EAD pediátrica del 3 a 7%.

Diagnóstico

Neuroimágenes. La RM ha cambiado sustancialmente el enfoque diagnóstico de los pacientes con patología desmielinizante, se trate de adultos o niños, convirtiéndose en el estudio complementario de elección para sustentar el diagnóstico. Las lesiones cerebrales y medulares que caracterizan a la EAD se identifican con mayor precisión en secuencias T2, FLAIR y densidad protónica, donde observaremos señales multifocales de alta intensidad (blancas), bilaterales y asimétricas y de diámetros variables, como se muestran en el caso clínico (*Figuras 1-A y 1-B*). Típicamente estas lesiones desmielinizantes tienen bordes difusos y pobremente definidos en EAD. La sustancia blanca del cerebro está clásicamente comprometida, como así también la del cerebelo, tronco encefálico y médula espinal. La sustancia gris profunda de los tálamos y ganglios basales puede también estar comprometida, y generalmente suele mostrar un patrón más simétrico en esta localización.

Las lesiones desmielinizantes pueden mostrar refuerzo alrededor de las lesiones luego de la administración endovenosa de contraste paramagnético (gadolinio) con patrones variables: nodular, puntiforme, en anillo abierto o cerrado. La frecuencia de refuerzo lesional es también variable y ha sido reportado entre el 8 y 100% de las lesiones observadas en secuencia T1. Esta variabilidad depende en parte del tiempo transcurrido entre el inicio del cuadro neurológico y la realización de la RM, dado que la presencia de refuerzo con gadolinio evidencia un proceso de reciente instalación (agudo) con rotura de la barrera hematoencefálica. Se considera que en general una lesión aguda puede realzar con el contraste endovenoso hasta las 4 a 8 semanas.

Por el contrario, la presencia de lesiones hipointensas con respecto a la sustancia blanca aparentemente normal adyacente en secuencia T1, denominadas agujeros negros (*black holes*), hablarían de un proceso previo al cuadro agudo actual ya que se consideran marcadores de pérdida axonal (*Figura 5-B*). Considerando que definimos a EAD como un primer evento clínico desmielinizante con fenotipo clínico de encefalopatía, la presencia de estos agujeros negros descarta en principio el diagnóstico y sugieren una enfermedad crónica como esclerosis múltiple.

Laboratorio. El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) en todo niño con una encefalopatía/encefalitis aguda es fundamental para una adecuada evaluación diagnóstica. El término "encefalitis" no es un diagnóstico etiológico en sí mismo, se trata de un síndrome que reconoce múltiples etiologías y patogénesis.

El mecanismo patogénico más frecuentemente demostrado es el infeccioso y son los virus los agentes etiológicos mejor identificados.

Es fundamental poder diferenciar precozmente aquellos cuadros debidos a infección directa del SNC de los procesos inflamatorio-desmielinizantes como el que nos ocupa.

El citoquímico de LCR en pacientes con EAD habitualmente revela:

- una leve a moderada pleocitosis linfo-monocitaria, con valores reportados de hasta 360 células,
- valores normales de glucorraquia y proteínas habitualmente elevadas.

Por técnica de enfoque isoeléctrico se estudia el patrón de IgG en LCR y suero para determinar la presencia de bandas oligoclonales. En EAD estas bandas oligoclonales están ausentes en LCR en la mayoría de los pacientes.

Es necesario además completar estudios serológicos de antigenemia para los potenciales agentes infecciosos causantes de la encefalopatía en estudio, así como cultivos en sangre y LCR para virus y bacterias y tinciones especiales para hongos.

La realización de técnicas de PCR en LCR para la detección de genoma viral de HSV 1 y 2, herpes virus 6, varicela zóster, EBV, CMV, enterovirus, influenza A y B, *mycoplasma pneumoniae*, así como para *mycobacterium tuberculosis*, es una técnica rápida que nos ayuda a descartar infección directa del SNC.

Criterios diagnósticos de EAD. Establecer el diagnóstico de EAD en forma urgente y adecuada en un niño con un compromiso agudo de la conciencia y poder distinguirlo de otras enfermedades que producen encefalopatía y afectan la sustancia blanca, tiene importancia no sólo pronóstica sino también terapéutica. Ante la falta de un marcador biológico diagnóstico se han establecido los siguientes criterios diagnósticos:

Se considera **encefalomielitis aguda diseminada** al primer evento clínico caracterizado por una encefalopatía polisintomática, de inicio agudo o subagudo, que se asocia a lesiones focales o multifocales hiperintensas (secuencias T2, FLAIR y densidad protónica) que afectan predominantemente la sustancia blanca del SNC.

No debe haber evidencia radiológica de un proceso destructivo previo (“black holes” en secuencias T1). No debe haber historia personal de un episodio clínico previo con características desmielinizantes.

Las características más importantes de EAD desde el punto de vista clínico, radiológico y evolutivo se encuentran resumidas en la siguiente tabla.

Tabla 2. Características de la Encefalomielitis aguda diseminada (EAD)

Edad de inicio	Niños pre-púberes (mediana 5-8 años)
Cuadro clínico de presentación	Frecuente antecedente de inmunización o infección viral Inicio agudo (días) Cefalea, fiebre / Encefalopatía aguda / Déficits neurológicos multifocales
LCR	Pleocitosis linfocitaria (variable) Moderado a leve aumento de proteínas Glucorraquia normal Bandas oligoclonales 0-29% (usualmente transitorias)
Características de las lesiones cerebrales (RM)	Siempre deben estar presentes Diámetros variables, bilaterales y asimétricas, multifocales Bordes mal definidos Predominantes en sustancia blanca Sustancia gris profunda frecuentemente comprometida Ausencia de lesiones previas
Características de las lesiones medulares (RM)	Lesiones confluentes (25-30% de los casos)
Curso clínico evolutivo	Curso monofásico Recuperación clínica; puede haber déficits residuales Ocasionalmente pueden ocurrir recaídas (variantes recurrentes y multifásicas)
Evolución radiológica (RM)	Resolución completa o parcial de las lesiones cerebrales y medulares. No deben aparecer nuevas lesiones en el seguimiento radiológico.

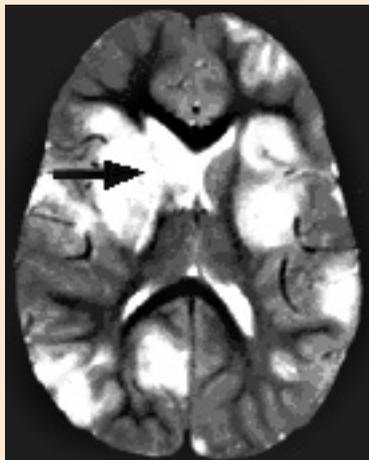
Caso clínico 1. EAD

Niño previamente sano de 3 años de edad, con un desarrollo normal hasta el inicio de síntomas, es traído a la guardia luego de 48 horas de registrar fiebre intermitente, vómitos, y tendencia al sueño. Como antecedente, la madre refiere un catarro de vías aéreas superiores 1 semana antes. Progresivamente el paciente mostró debilidad, babeo e inestabilidad para la marcha lo que motivó su internación. El primer día de ingreso desarrolla una hemiparesia izquierda, compromete más claramente el estado de conciencia y presenta crisis focales izquierdas que evolucionan a un estado de mal epiléptico. La RM reveló múltiples lesiones brillantes en T2 de distribución bilateral y asimétrica (ver Figura 1-A) ocupando la más extensa la sustancia blanca y núcleos grises profundos del hemisferio cerebral derecho (flecha, Figura 1-A y 1-B) con efecto expansivo. Las lesiones no captaban gadolinio.

El citoquímico de LCR mostró ligera linfocitosis con glucorraquia normal. Se enviaron cultivos habituales, PCR virales y serologías. Se inició tratamiento con aciclovir y metilprednisolona a 30 mg/kg/día durante 5 días.

El diagnóstico de EAD se consideró por el cuadro clínico y la RM, el ulterior resultado de los cultivos de LCR negativos y la excelente respuesta clínica al tratamiento corticoesteroide. **El diagnóstico de EAD se confirmó** con el seguimiento clínico del paciente, su restitución neurológica completa y la demostración radiológica de reparación de las lesiones en los estudios realizados a los 3 meses y al año (Figuras 2- A y 2-B), y la ausencia de nuevas lesiones desmielinizantes a los 2 y 5 años de seguimiento.

Figura 1. Encefalomiелitis diseminada aguda. Evento inicial

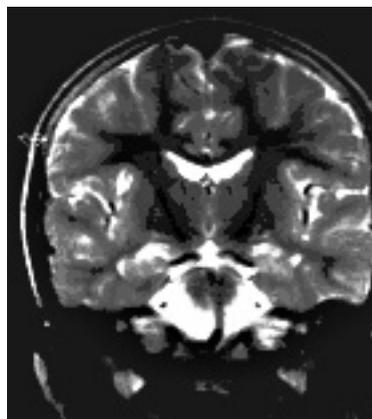


A. RM de cerebro, secuencia T2, corte axial que muestra múltiples lesiones hiperintensas (brillantes), asimétricas, de bordes difusos, distribuidas en ambos hemisferios cerebrales. Se identifica una lesión más extensa con efecto expansivo ocupando núcleos grises profundos derechos (flecha).

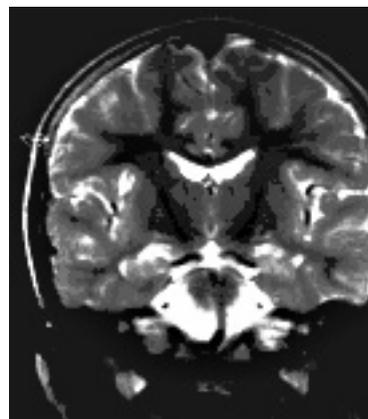


B. RM de cerebro, secuencia T2, corte coronal del mismo paciente, mostrando la extensión de la lesión tumefactiva profunda en hemisferio derecho (flecha fina) junto a lesiones subcorticales contralaterales diseminadas (flecha gruesa).

Figura 2. Encefalomiелitis diseminada aguda. Control al año.



A. RM de cerebro, secuencia T2, corte axial que muestra reparación de las lesiones previas, sin imágenes secueles.



B. RM de cerebro, secuencia T2, corte coronal del mismo paciente, con evidencia adicional de reparación lesional.

Leucoencefalitis hemorrágica aguda. Los términos leucoencefalitis aguda hemorrágica, encefalomiелitis aguda hemorrágica (EAH) y leucoencefalitis necrotizante hemorrágica de Weston Hurst, describen el espectro de una entidad aguda, rápidamente progresiva y frecuentemente fulminante, caracterizada por una desmielinización inflamatoria de la sustancia blanca cerebral con focos hemorrágicos. El evento infeccioso precedente de esta variante suele ser una infección del tracto respiratorio. La evolución clásicamente descrita en EHA es el coma profundo seguido de muerte dentro de la semana del inicio de la encefalopatía. Sin embargo, la utilización temprana de esquemas de tratamiento agresivos, que incluyen pulsos endovenosos de corticoides e inmunoglobulina, pulsos de ciclofosfamida y plasmaféresis, ha demostrado evoluciones neurológicas más favorables de acuerdo a recientes publicaciones.

Tratamiento

No existe un tratamiento estandarizado para EAD, más allá de las medidas iniciales de sostén. El tratamiento inicial recomendado debe incluir terapia antiviral (aciclovir) y antibacteriana empírica, hasta que un proceso infeccioso en el SNC sea descartado.

Corticosteroides: es la terapia más utilizada en EAD. Se recomienda un esquema de alta dosis con pulsos de metilprednisolona endovenosa a una dosis de 10-30 mg/kg/día (en los pacientes con menos de 30 kg de peso corporal), hasta una dosis máxima de 1 g/d como dosis total durante 3 a 5 días consecutivos, seguidos de un esquema oral de retiro durante 4 a 6 semanas. Este esquema es considerado como de primera línea para el tratamiento de la fase aguda de la EAD. Se deben usar protectores de la mucosa gástrica como ranitidina u omeprazol, implementar dieta hiposódica estricta y controles de tensión arterial y glucosuria para evitar los efectos adversos asociados al tratamiento corticoide.

Inmunoglobulina endovenosa: su uso en EAD ha sido reportado con éxito en varias publicaciones tanto en casos pediátricos como adultos. Es utilizado como monoterapia o en combinación con corticoides, para aquellos pacientes con parcial o nula respuesta al tratamiento corticoesteroide. La dosis total empleada habitualmente es de 1 a 2 g/kg administrada en 2 días por vía endovenosa.

Recambio plasmático terapéutico: el uso de recambio plasmático terapéutico para el tratamiento de EAD ha sido escasamente publicado. Está reservado para las formas más severas y refractarias al tratamiento corticoesteroide. De acuerdo a la experiencia publicada, la plasmaféresis sería más efectiva cuando se instituye tempranamente en el curso de la enfermedad. Sin embargo, la implementación de este recurso terapéutico requiere de personal entrenado, equipamiento especializado y de un acceso venoso central, por lo que suele quedar como último recurso.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE PEDIÁTRICA

Con la excepción de los traumatismos cráneo-encefálicos, la esclerosis múltiple (EM) es la causa más frecuente de discapacidad neurológica en adultos jóvenes y es la enfermedad desmielinizante del SNC más frecuente en pacientes adultos. Si bien sabemos que la EM que se inicia en la edad pediátrica no es una entidad de reciente descripción, no fue jerarquizada como diagnóstico pediátrico sino hasta la década de 1990, con el advenimiento de mejores técnicas de imágenes para diagnóstico (RM) y la llegada de terapias modificadoras de la enfermedad (inmunomoduladores).

La EM es una enfermedad que ocurre en sujetos genéticamente predispuestos, sobre los que actuaría un factor medioambiental desconocido, activando células inmunes en la periferia (en sangre), probablemente contra antígenos virales o bacterianos, que pueden permanecer inactivas durante un cierto número de años para ser luego reactivadas por factores desconocidos y atravesar la barrera hemato-encefálica. Dentro del SNC estas células inmunes activas por mimetismo molecular reconocerían a un antígeno frente al cual son auto-reativas (un péptido de la mielina), iniciando la cascada inflamatoria con producción de citocinas proinflamatorias, activación de linfocitos T citotóxicos y linfocitos B productores de anticuerpos antimielina, dando lugar al inicio de la enfermedad. Se trata entonces de una enfermedad inflamatoria, desmielinizante y neurodegenerativa.

La prevalencia mundial de EM pediátrica no ha sido establecida, pero se estima que representa aproximadamente el 2-4% de todos los casos de EM. Si bien la EM pediátrica sigue siendo una entidad infrecuente, existe una creciente conciencia en la comunidad de especialistas respecto de la necesidad de su precoz identificación, diagnóstico y tratamiento en los niños y adolescentes que la padecen. A diferencia de la EAD, la cual hemos descrito como enfermedad aguda y monofásica y que por lo tanto no requiere un tratamiento crónico, la EM es por definición una enfermedad desmielinizante crónica y progresiva, y requiere por lo tanto un diagnóstico preciso precoz para iniciar el tratamiento apropiado.

Definición de esclerosis múltiple en pediatría y criterios diagnósticos

El diagnóstico de EM sigue siendo esencialmente clínico y se sustenta en el hallazgo de signos y síntomas que reflejen un compromiso de la sustancia blanca del SNC con diseminación anatómica (Diseminación en espacio) y temporal (Diseminación en tiempo), ya que no tiene un marcador biológico diagnóstico. La **diseminación temporal** será confirmada por la sucesión de brotes o exacerbaciones clínicas seguidos de restauración de la función neurológica afectada (ya sea ataxia, hemiparesia, disminución de visión), fenómeno conocido como remisión. La **diseminación espacial o anatómica** se confirma por RM (distribución de las lesiones desmielinizantes en el SNC) o bien por los potenciales evocados cerebrales, en particular el potencial evocado visual, revelando compromiso desmielinizante de la vía con la prolongación de su conducción.

El proceso diagnóstico de EM es complejo no solo para pacientes pediátricos sino también para adultos, y eso ha determinado la necesidad de proponer diferentes criterios diagnósticos que han sido objeto de revisión permanente.

El Panel Internacional para el Estudio de EM Pediátrica, integrado por neurólogos infantiles y de adultos, publicó recientemente la definición consensuada de EM pediátrica:

1. La EM de inicio infantil y juvenil es aquella condición caracterizada por múltiples episodios desmielinizantes del SNC separados en tiempo y espacio. El diagnóstico será aplicable a pacientes menores de 18 años al momento de presentar su primer evento clínico. Los eventos neurológicos deben estar separados por un periodo >4 semanas y ocurrir por lo menos 1 mes después del retiro de los corticoides (para evitar confusión con las pseudo-recaídas por dependencia de corticoides). Estos criterios diagnósticos suponen la demostración de diseminación en espacio y tiempo del proceso desmielinizante, según los cuales la RM puede utilizarse como marcador cuando se cumplen los requisitos del punto 2.
2. Los criterios para considerar una "RM positiva" y confirmar **diseminación en espacio**, son los mismos señalados por McDonald para pacientes adultos. La RMN debe mostrar al menos 3 de las siguientes 4 características:
 - a) 9 ó más lesiones brillantes en la sustancia blanca, o 1 lesión que capte gadolinio,
 - b) 3 ó más de esas lesiones deben ubicarse alrededor de los ventrículos,
 - c) 1 lesión yuxtacortical (afectando las fibras en U sobre todo a nivel frontal),
 - d) 1 lesión infratentorial (típicamente en pedúnculos cerebelosos o cerebelo).

El criterio de diseminación en espacio también se cumple si sólo existen dos lesiones en la sustancia blanca del SNC (y al menos una debe estar en cerebro) y un LCR positivo es decir, con presencia de bandas oligoclonales o un índice elevado de IgG con suero normal.

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

Estos criterios diagnósticos han sido recientemente actualizados para pacientes adultos pero no aún validados en pacientes pediátricos con EM.

De acuerdo a estas definiciones, todo niño que ha presentado dos eventos desmielinizantes discretos, separados en tiempo y espacio, reúne los criterios diagnósticos para EM pediátrica, **siempre que se hayan considerado y descartado otros diagnósticos alternativos**, en especial neuromielitis óptica recurrente, vasculitis primarias o secundarias de SNC y las formas clínicas de encefalomiелitis diseminada con recaídas.

Es importante en estos casos aclarar que si el primer evento desmielinizante en el niño tuvo características clínico-radiológicas de EAD, la ocurrencia de un segundo evento clínico que no corresponde al diagnóstico de EAD multifásica o recurrente, no debería ser tomado como definitivo para el diagnóstico de EM y se requiere evidencia adicional de diseminación en tiempo, ya sea con la confirmación de nuevas lesiones desmielinizantes en una nueva RM obtenida a los 3 meses del segundo evento clínico o la ocurrencia de un tercer episodio o recaída desarrollado al menos 1 mes después del segundo brote.

El objetivo de estos exigentes criterios para el diagnóstico de EM en pediatría es evitar el inicio de prolongados tratamientos con terapias inmunomoduladoras en pacientes que podrían tener condiciones autolimitadas.

Presentación clínica

La edad de inicio es reportada entre 8-14 años en la mayoría de las series pediátricas publicadas. La relación femenino: masculino (F:M) varía con la edad de presentación del primer evento. Antes de los 6 años la relación F:M es 0,8:1 (ligero predominio masculino); esta relación aumenta a 1,6:1 entre los 6-10 años, y para los pacientes mayores de 10 años la relación es 2,2:1 (claro predominio femenino).

El primer evento desmielinizante típicamente ocurre como un evento no esperado en un niño o adolescente previamente sano.

Las manifestaciones clínicas de la desmielinización aguda reflejarán la región del SNC comprometida pero también pueden incluir síntomas menos localizadores tales como fatiga, depresión, intolerancia al calor. Las formas más frecuentes de presentación clínica incluyen:

Neuritis óptica: caracterizada por dolor ocular o periocular que se acentúa con los movimientos, seguido de pérdida de agudeza visual, defecto pupilar aferente como respuesta al estímulo lumínico, y trastorno en la identificación de los colores (desaturación del rojo) en el ojo afectado. El fondo de ojo puede ser normal (neuritis óptica retrobulbar), o revelar borraramiento de bordes papilares con pulso venoso presente (neuritis óptica bulbar o papilitis). La neuritis óptica puede ser uni o bilateral y el grado de pérdida visual es muy variable. Las formas muy leves y unilaterales pueden incluso no ser reconocidas por el paciente (especialmente en los niños menores de 6 años) y solo se identifican en el contexto de una evaluación neurológica o son reconocidas por el paciente cuando el compromiso se hace

bilateral. El potencial evocado visual es una prueba que evalúa la vía óptica desde el nervio óptico hasta la corteza occipital. Se trata de técnicas muy sensibles para detectar compromiso del nervio óptico, en especial cuando se utiliza el estímulo por patrones alternantes o damero que valora la visión discriminativa, mostrando retardo en la conducción con una onda P100 desdibujada o de baja amplitud. La RM muestra engrosamiento del nervio óptico afectado con aumento de la señal, y en oportunidades puede mostrar captación de gadolinio tras la administración del material de contraste.

Mielitis transversa: la desmielinización aguda de la médula espinal puede determinar un compromiso parcial o total de las vías espinales. Los síntomas cardinales para su diagnóstico son: síntomas motores y sensitivos bilaterales, disfunción esfinteriana vesical y rectal, nivel sensitivo, dorsalgia, dolor con la flexión anterior del cuello. Los potenciales evocados somatosensitivos muestran retraso en la conducción de las vías espinales (arribos espinales normales, con retraso en los arribos corticales). La RM debe ser realizada con un equipo de alta resolución para que pueda poner en evidencia la lesión desmielinizante que provoca la disfunción medular, la cual se observará con un aumento del diámetro del calibre medular, aumento de la señal en T2 y STIR, y variable captación del material de contraste. Las lesiones medulares pueden ser pequeñas y comprometer solo una porción del diámetro transversal del cordón medular en uno o dos segmentos medulares, o puede ser extensa-longitudinal, cuando compromete más de 3 segmentos consecutivos y afectan el diámetro completo del cordón.

Encefalomiелitis aguda diseminada: la presentación clínica de EM como un cuadro polisintomático que asocie encefalopatía y lesiones en RM compatibles con EAD ha sido reportado en el 27% de los casos en algunas series pediátricas, y es la forma clínica más frecuente en los niños menores de 10 años.

Oftalmoparesia internuclear: la instalación de diplopía aguda es otra forma de inicio de la EM y resulta del compromiso del fascículo longitudinal medial por una lesión desmielinizante en tronco encefálico. Se expresa como una paresia del recto interno en la mirada lateral asociada con nistagmus del ojo abductor.

Síndromes de tronco encefálico: otros síntomas y signos que sugieren compromiso del tronco encefálico además del anterior son: hemianestesia facial, neuralgia del trigémino, vértigo, trastornos auditivos como hipoacusias transitorias.

Ataxia cerebelosa: puede ser el resultado de lesiones en pedúnculos cerebelosos, pero también puede expresar la presencia de lesiones del tegmento mesencefálico (tronco encefálico alto).

Evolución clínica. De acuerdo a los criterios diagnósticos enunciados, se requiere evidencia de diseminación de la enfermedad en tiempo para su confirmación. El desarrollo de un nuevo evento o recaída desmielinizante, siempre que exista al menos 1 mes de intervalo entre el evento actual y el inicial y este nuevo evento dure más de 24 horas, será válido para el diagnóstico. Los déficits neurológicos asociados a enfermedades clínicas o fiebre se consideran pseudo-recaídas y se recomienda re-evaluar al paciente neurológicamente una vez medicada la intercurrentia.

La diseminación en tiempo también se puede confirmar con RM aún en ausencia de recaída clínica. Toda nueva lesión brillante en T2 o FLAIR, o nueva lesión captante de material de contraste, evidente en un estudio realizado al menos luego de 4 semanas del evento clínico inicial es suficiente para confirmar que se trata de una enfermedad inflamatoria activa.

La tasa anual de recaídas de la EM pediátrica ha sido estimada entre 0,38 y 0,87 y un estudio prospectivo realizado en un centro de referencia con seguimiento de pacientes adultos y pediátricos con EM demostró que los pacientes que inician la enfermedad antes de los 18 años muestran tasas anuales de recaídas más altas durante los primeros años de enfermedad que los adultos seguidos en la misma institución.

Diagnóstico

Neuroimágenes. Los estudios de RM en adolescentes con EM comparten muchas de las características descritas en pacientes adultos, mostrando lesiones multifocales y asimétricas distribuidas en la sustancia blanca del centro semioval adyacente a los ventrículos laterales, sustancia blanca subcortical y cuerpo calloso. Estas lesiones son brillantes o hiperintensas en secuencias específicas como T2 y FLAIR. De forma redondeada u ovoide, las placas suelen mostrar extensiones perpendiculares al eje mayor del cuerpo calloso, denominadas dedos de Dawson (*Figura 5A*). Las lesiones suelen también observarse en el cerebelo, pedúnculos cerebelosos, tronco encefálico, médula espinal y en la sustancia gris profunda de los ganglios basales y tálamos. Puede observarse refuerzo paramagnético (gadolinio) (*Figura 4B*) en anillo incompleto o abierto o con un patrón nodular en aquellas lesiones más recientes.

La RM realizada en oportunidad del primer evento clínico en niños menores de 10 años difiere en general del patrón que acabamos de describir, mostrando en cambio lesiones de límites pobremente definidos, tendencia a la confluencia, con variable efecto de masa. La presencia de agujeros negros o lesiones hipointensas en secuencia T1 así como signos indirectos de atrofia encefálica (adelgazamiento del cuerpo calloso, espacios subaracnoideos amplios y ventriculomegalia) (*Figura 5A y 5B*), suelen observarse en aquellos pacientes que inician la fase degenerativa de la enfermedad.

Laboratorio. El análisis del LCR tiene más utilidad en excluir otras condiciones que pueden provocar similares síntomas y signos neurológicos, que para establecer el diagnóstico definitivo de EM. El examen físico-químico en la fase aguda del brote inflamatorio suele mostrar pleocitosis linfocitaria en porcentajes variables, observándose los valores más altos (30-33%) en los niños que inician su EM por debajo de 10 años, con una celularidad reportada entre 40 y 103 /mm³. La detección de bandas oligoclonales de IgG en LCR y ausentes en suero por enfoque isoelectrico ha sido reportada en el 92% de los pacientes con EM en un estudio pediátrico. Sin embargo, la presencia o ausencia de estas bandas depende del laboratorio donde se realice la determinación, la edad del paciente (se han reportado positivas en solo el 35% de los pacientes menores de 10 años), y la duración de la enfermedad.

La realización de potenciales evocados (PE) cerebrales multimodales (visuales, somato sensitivos y auditivos de tronco) en pacientes con eventos clínicos desmielinizantes tiene utilidad para revelar el compromiso del SNC en áreas diferentes a las implicadas por la semiología neurológica o la historia del paciente (afectación subclínica).

Curso evolutivo y pronóstico

- Forma evolutiva con **brotos y remisiones o recaída-remisión**: es la más frecuente en pediatría y se describe en el 80-97% de los niños con EM. Se caracteriza por la sucesión de eventos clínicos (recaídas) con reactivación de la enfermedad seguidos de remisión clínica espontánea (si son leves) o con tratamiento. En EM pediátrica el intervalo promedio entre el evento inicial y la primera recaída es de 6 a 9 meses. Las recaídas ocurren en forma impredecible, su severidad es variable y el grado de reparación neurológica pos-recaída depende de la severidad de las mismas y del tiempo de evolución de la enfermedad.
- Forma **secundaria progresiva**: entre el 8 al 29% de los pacientes pediátricos, luego de una etapa de su enfermedad a recaída-remisión inicia una fase de lenta y creciente progresión atribuible a la pérdida axonal que caracteriza a la forma secundaria progresiva. En esta etapa de la enfermedad los pacientes incrementan su discapacidad en el examen neurológico sin haber registrado recaídas claras desde el punto de vista clínico.
- La forma evolutiva **primaria-progresiva** es una forma clínica asociada con discapacidad progresiva desde el inicio, en ausencia de recaídas. El cuadro es excepcional en pediatría aunque está reportado en 3-15% en algunas series.

La EM es una enfermedad crónica progresiva, potencialmente discapacitante más no terminal, en la cual la adquisición de discapacidad está asociada no sólo a la duración de la enfermedad sino también al cambio en el comportamiento evolutivo de la enfermedad.

Los niños con EM son particularmente vulnerables a la disfunción cognitiva.

Una amplia variedad de trastornos cognitivos se identificaron en pacientes pediátricos con EM, en particular en aquéllos que inician el cuadro antes de los 10 años. Aproximadamente el 30-49% de los niños con EM reportan **fatiga** en la evolución de su enfermedad, entendida como la falta subjetiva de energía mental o física, de severidad tal como para interferir en su desempeño escolar habitual y en las actividades extracurriculares. Trastornos de la marcha pueden estar asociados a limitaciones motoras debidas a **déficits motores focales** (hemiparesia o paraparesia) o bien a espasticidad progresiva debida a progresión del proceso degenerativo, predominante en miembros inferiores.

La progresiva reducción de la función visual interfiere definitivamente en el desempeño escolar y limita sus actividades sociales.

Es importante una identificación diagnóstica temprana de estos pacientes a fin de estar autorizados para iniciar tratamientos que permitan limitar o reducir las recaídas y de esta forma prevenir la discapacidad.

Caso clínico 2

Se trata de una joven de 14 años, previamente sana, que concurre a la consulta con una historia de 4 días de evolución de pérdida visual y dolor a la movilización del ojo derecho. No había antecedentes de inmunizaciones recientes, pero relataba catarro nasal y tos 3 semanas previas. En el examen se encontraba afebril, sin signos de enfermedad sistémica ni compromiso de la conciencia, con una agudeza visual sin corrección de 20/400 en ojo derecho (severamente reducida) y 20/25 en ojo izquierdo (normal). Pupila aferente a derecha y normal a izquierda, con fondo de ojo normal. El resto del examen neurológico no revelaba datos a destacar. Con el diagnóstico de neuritis óptica retrobulbar derecha se realizó una RM de cerebro que mostró sutiles lesiones hiperintensas (brillantes) en T2 periventriculares (*Figura 3A, flecha muestra ejemplo de una lesión izquierda*) además de un engrosamiento del nervio óptico derecho (no mostrado). Las secuencias en T1 no revelaron captación de gadolinio ni presencia de agujeros negros (*Figura 3B*). La RM de médula espinal resultó normal. La paciente fue admitida y recibió pulsoterapia corticoesteroides por vía EV a 1 g/día durante 5 días, con muy buena recuperación de la función visual. Las bandas oligoclonales resultaron positivas en LCR y normales en suero, y el panel de autoinmunidad y reumatológico descartó entidades asociadas. Se inició en forma ambulatoria retiro oral del tratamiento corticoide. Esta paciente cumplía **los criterios de diseminación en espacio** en el momento de padecer su primer evento desmielinizante: neuritis óptica + lesiones RM cerebrales periventriculares + bandas oligoclonales LCR; pero aún faltaba cumplir diseminación en tiempo.

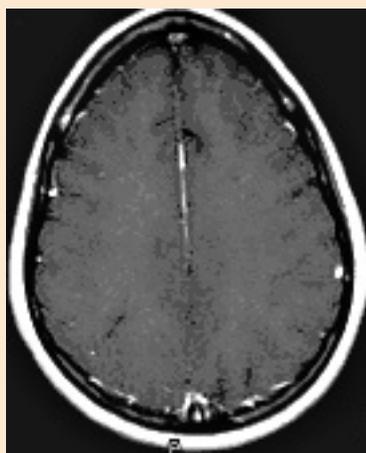
Tres meses después de completado el retiro de corticoides y 5 meses después de su neuritis óptica, consulta por presentar parestesias recurrentes en miembro inferior izquierdo con alteraciones en la marcha. La RMN de cerebro mostró un claro aumento de la carga lesional en T2 en sustancia blanca periventricular (*Figura 4A, flecha fina*), yuxtacortical (*Figura 4A, flecha gruesa*). Las lesiones mostraban captación nodular con gadolinio (*Figura 4B*). En el examen se constata una leve monoparesia crural izquierda con signos piramidales que respondió al tratamiento corticoide EV. La paciente cumplió **criterio de diseminación en tiempo** tanto desde el punto de vista clínico como en RM, correspondiendo el diagnóstico de EM. Se discutió con la paciente y su familia los alcances de dicho diagnóstico y la necesidad de iniciar terapia inmunomoduladora, que la familia no aceptó.

Controlada un año después, la paciente mostraba en el examen neurológico una oftalmoparesia internuclear, caída de agudeza visual en ojo derecho de 20/50 con palidez de papilas, ataxia y signos piramidales bilaterales. Los padres referían serias dificultades para el estudio en el transcurso del último año. La *Figura 5A* nos muestra el incremento de la carga lesional en T2, así como una leve dilatación ventricular y aumento de los espacios subaracnoideos corticales (*comparar con las imágenes de la figura 3A*). La *Figura 5-B* revela la presencia de lesiones hipointensas (flechas) con respecto a la sustancia blanca adyacente (*black holes*) en secuencia T1, lesiones que no captaban gadolinio.

Figura 3. Esclerosis múltiple pediátrica. Evento inicial de neuritis óptica.

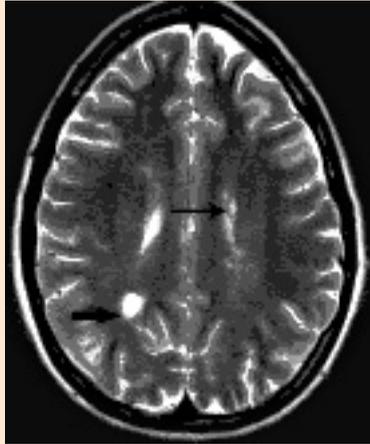


A. RM de cerebro, secuencia T2, corte axial que revela una sutil señal brillante adyacente al ventrículo lateral izquierdo.

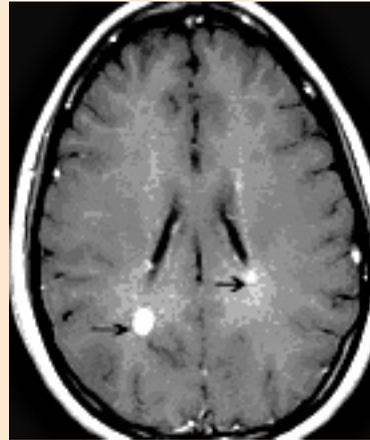


B. RM de cerebro, secuencia T1 con gadolinio del mismo paciente en el mismo evento, mostrando la ausencia de captación.

Figura 4. Esclerosis múltiple pediátrica. Recaída clínica (5 meses después)



A. RM de cerebro, secuencia T2, corte axial donde se observa al menos una lesión ovoide pequeña adyacente al cuerpo del ventrículo lateral izquierdo (flecha pequeña), otra lesión más grande de bordes netos yuxtacortical derecha (flecha gruesa), además de lesiones sutiles mal definidas.

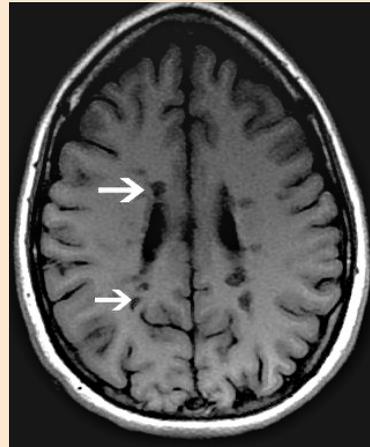


B. RM de cerebro, secuencia T1 con gadolinio del mismo paciente en la misma recaída, revelando captación del material de contraste en al menos dos lesiones cerebrales (flechas).

Figura 5. Esclerosis múltiple pediátrica. Control al año sin tratamiento



A. La RM en secuencia T2 revela dramático incremento de la carga lesional con múltiples lesiones ovoides, perpendiculares al plano mayor de los ventrículos laterales, sobre ambos hemisferios. Además se reconoce una dilatación discreta del diámetro ventricular así como un ensanchamiento de los espacios subaracnoideos corticales, si se compara con el estudio inicial de la paciente (Figura 3-A, B).



B. La RM de cerebro, secuencia T1 sin contraste, revela la presencia de lesiones hipointensas (negras) con respecto a la sustancia blanca adyacente y que se denominan "black holes" (flechas blancas).

Tratamiento

El tratamiento de un niño con EM comprende varios aspectos:

- tratamiento de las recaídas,
- tratamiento específico destinado a suprimir o limitar el fenómeno inflamatorio autoinmune (tratamiento inmunomodulador),
- tratamiento sintomático, enfocado al manejo de los síntomas determinados por la enfermedad como espasticidad, infección urinaria, fatiga, trastornos de aprendizaje,
- tratamiento kinésico motor,

Se requiere de un equipo multidisciplinario que incluya neurólogo infantil, pediatra clínico, inmunólogo, oftalmólogo, urólogo, psicopedagoga, psiquiatra, terapeuta físico y soporte de enfermería especializada para el seguimiento y control de niños y adolescentes con EM.

El administración de metilprednisolona endovenosa en pulsos tiene indicación para el tratamiento de las recaídas (ver dosis en tratamiento de EAD).

El uso de terapias específicas que modifican la evolución de la enfermedad, también llamadas inmunomoduladores, ha demostrado reducir la tasa anual de recaídas así como la actividad inflamatoria en la RM a través de estudios controlados en pacientes adultos con EM. Este grupo de agentes terapéuticos incluye los Interferones (IFN)-beta 1b, IFN-beta 1a subcutáneo, IFN-beta 1a intramuscular, acetato de glatiramer y natalizumab. Si bien existen publicaciones que reportan el impacto de estos agentes en pacientes pediátricos, con buena tolerabilidad a pesar de tratarse de terapias inyectables, las publicaciones son limitadas y los estudios no controlados. Sin embargo, las decisiones terapéuticas en EM pediátricas se siguen tomando en su mayoría sobre la base de los estudios controlados realizados en adultos.

NEUROMIELITIS ÓPTICA PEDIÁTRICA

La neuromielitis óptica (NMO) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante que afecta el SNC, caracterizada por ataques severos de neuritis óptica y mielitis transversa, que tiende a ser longitudinal extensa, habitualmente con discapacidad residual. Se trata de la primera entidad desmielinizante que cuenta con un marcador biológico diagnóstico ya que se ha observado evidencia clínica y serológica de autoinmunidad mediada por células B en una elevada proporción de pacientes con NMO y está constituida por auto anticuerpos que se unen selectivamente a la acuaporina-4 (anti-AQP4, o IgG-NMO).

Recientemente, en el 2004, la Dra. Lennon y sus colaboradores notificaron el descubrimiento de este auto anticuerpo dirigido contra AQP4, presente en el 60-73% de los pacientes adultos con NMO estudiados. AQP4 es el canal de agua más abundante del SNC localizado principalmente en la barrera hematoencefálica en los pies de los astrocitos, en el epéndimo ventricular y las sinapsis interneuronales.

Presentación clínica

La edad media de inicio de los síntomas es 8 años; es una entidad con claro predominio en niñas (F: M= 2,8:1). Los episodios de neuritis óptica en pacientes pediátricos pueden ser uni o bilaterales y no necesariamente se presentan simultáneamente con la mielitis. El compromiso medular es característicamente longitudinal afectando más de 3 segmentos vertebrales contiguos. Es importante destacar el frecuente compromiso del bulbo raquídeo posterior (área postrema) en los niños provocando vómitos recurrentes, frecuentemente refractarios a los tratamientos médicos habituales, con la subsecuente instalación de un cuadro de severa deshidratación que determina la internación de estos niños y el inicio de estudios muchas veces invasivos (gastroenterológicos) que resultan negativos.

El cuadro de NMO en pediatría suele mostrar compromiso del SNC por fuera de los nervios ópticos y médula espinal, desarrollando síntomas encefalopáticos con déficits neurológicos multifocales y lesiones en la RM determinando un fenotipo clínico y radiológico tipo EAD en el 37% de los pacientes. Esta asociación con lesiones cerebrales hace más complejo aún el algoritmo diagnóstico de las encefalopatías desmielinizantes agudas en pediatría.

La evolución clínica de la NMO pediátrica es recurrente en el 84% de los pacientes que son seropositivos para el anticuerpo IgG-NMO.

Los pacientes que resultan seronegativos suelen mostrar un curso clínico monofásico de la enfermedad y es la forma clínica denominada enfermedad de Devic.

Diagnóstico

Neuroimágenes. Clásicamente se consideraba que la NMO afectaba nervios ópticos y médula espinal con relativo respeto del encéfalo. Sin embargo estudios recientes demostraron que el 60% de los pacientes adultos con NMO muestra lesiones en la sustancia blanca cerebral que no son específicas ni satisfacen los criterios para EM.

En pacientes pediátricos las lesiones cerebrales son más frecuentes y están descritas entre el 70-80% de las RM de cerebro realizadas en el cuadro clínico inicial.

Las lesiones encefálicas en RM suelen localizarse en áreas enriquecidas con AQP4, especialmente regiones periventriculares (peri tercer y cuarto ventrículo, peri ventrículos laterales), hipotálamo, tálamo, cuerpo caloso, tronco encefálico y cerebelo, y áreas adyacentes al acueducto de Silvio.

La mielitis longitudinal involucra tres o más segmentos medulares contiguos, afecta centralmente el cordón medular y en ocasiones se extiende hasta el bulbo observándose con mejor definición en secuencias T2 y STIR de RM. Si el compromiso medular se observa hipointenso en T1 está indicando necrosis y cavitación (lesión secular), mientras que si muestra refuerzo con gadolinio indica inflamación activa. Estas observaciones son importantes para las decisiones terapéuticas.

Laboratorio. En el LCR se ha encontrado:

- elevación de las proteínas (en el 20-50% de los pacientes),
- pleocitosis a predominio neutrófilo (en más de la mitad de los niños),
- bandas oligoclonales de IgG, que suelen ser transitorias y se negativizan con el tiempo (en el 15-30% de los pacientes con NMO).

En la actualidad, la detección de Ig-NMO en suero se considera la prueba de laboratorio diagnóstica. Sin embargo, aunque es un test de alta especificidad, es de baja sensibilidad particularmente en pediatría: la seronegatividad de estos anticuerpos en pacientes con clínica inequívoca de NMO podría depender de la sensibilidad del método de detección (existen al presente al menos 5 técnicas diferentes); podría deberse a la existencia de otro blanco antigénico diferente de AQP4; o podría ser que el paciente tenga una forma monofásica, que habitualmente no expresa el anticuerpo.

Tabla 3. Características comparativas entre Esclerosis múltiple y Neuromielitis óptica

	Esclerosis Múltiple	Neuromielitis Óptica
Definición	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas y signos de compromiso de sustancia blanca del SNC. • Evidencia clínica y en RM de diseminación en tiempo y espacio. • Encefalopatía solo presente al inicio en los niños menores de 10 años. • Se han descartado otras etiologías. 	<ul style="list-style-type: none"> • Neuritis óptica (NO) y mielitis transversa (MT). • MT longitudinal (MLT) idiopática, aislada o recurrente. • Neuromielitis óptica recurrente. • Neuromielitis óptica o MLT asociada a lesiones cerebrales típicas de NMO: áreas enriquecidas de AQP4. • IgG-NMO positiva en suero.
Curso clínico	<ul style="list-style-type: none"> • No existen formas monofásicas por definición. • Recaída-remisión: 80-97%. • Secundaria-progresiva: 8-30%. • Primaria-progresiva: 3-15%. 	<ul style="list-style-type: none"> • NMO monofásica: 16%. • NMO recurrente: 84%. • El inicio clínico siempre muestra ataques o brotes, no se describen formas primarias progresivas.
RMN cerebral	<ul style="list-style-type: none"> • Lesiones en sustancia blanca. • Típicamente de límites definidos, tienden a ser ovoides con distribución periventricular, yuxtacortical, cuerpo caloso, pedúnculos cerebelosos. • Aparición de nuevas lesiones clínicas o subclínicas a $\geq 1-3$ meses del primer evento. 	<ul style="list-style-type: none"> • Lesiones atípicas para EM, pero características de NMO: hipotálamo, cuerpo caloso, tronco encefálico, peri tercer y cuarto ventrículos y ventrículos laterales.
RMN medular	<ul style="list-style-type: none"> • Lesiones típicamente pequeñas, involucran < 3 segmentos medulares. • Lesiones parciales y periféricas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Típicamente extensas, longitudinales que involucran ≥ 3 segmentos medulares consecutivos. • Lesiones centrales y completas.
Bandas oligoclonales en LCR	<ul style="list-style-type: none"> • Frecuentes (64-92%). 	<ul style="list-style-type: none"> • Infrecuentes (15-30%) y suelen ser transitorias.
IgG-NMO	<ul style="list-style-type: none"> • Siempre seronegativo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Seropositivo en NMO recurrente.

Tratamiento

El tratamiento de un evento agudo de neuritis óptica o mielitis longitudinal merece las mismas consideraciones realizadas para EAD y EM, iniciando lo antes posible luego de haber excluido (o tratado) toda infección concomitante.

Si los síntomas y signos clínicos no mejoran o progresan a pesar de la pulsoterapia corticoesteroides, debe considerarse el inicio temprano de **recambio plasmático terapéutico con el uso combinado de ciclofosfamida oral (2 mg/kg/día)**, en especial en aquellos pacientes con mielitis longitudinal cervical y bulbitis ya que tienen alto riesgo de depresión respiratoria de origen neurogénico. Así también la plasmaféresis ha mostrado beneficio en pacientes con pérdida visual aguda grave por neuritis óptica que no responde a corticosteroides.

La neuromielitis óptica recurrente es una enfermedad discapacitante, las secuelas neurológicas resultan por acumulación de daño tisular durante los ataques agudos y no por un curso progresivo degenerativo como ocurre en EM. Por lo tanto, la prevención de recaídas es una prioridad terapéutica.

Los inmunosupresores utilizados para controlar la producción de anticuerpos incluyen: **azatioprina oral** (2-3 mg/kg/día), generalmente en combinación con meprednisona oral (1 mg/kg/día con lenta reducción hasta 30/15 mg); **rituximab** tiene una acción selectiva contra la molécula CD20 presente en las células B, y la dosis recomendada es de 4 infusiones EV semanales de 375 mg/m²; **micofenolato mofetilo**, que presenta acción citotóxica tanto sobre los linfocitos B como sobre los linfocitos T, a una dosis recomendada de 1.000 a 3.000 mg/día oral.

La decisión de la droga de inicio del tratamiento inmunosupresor dependerá de la disponibilidad, costos, vía de administración, y familiaridad del médico tratante para con el agente terapéutico seleccionado.

EJERCICIO DE INTEGRACIÓN Y CIERRE

IDENTIFIQUE VERDADERO O FALSO EN LOS SIGUIENTES ENUNCIADOS

1. Una respuesta inflamatoria deficiente y/o descontrolada puede activar procesos desmielinizantes o neurodegenerativos.
 V F
2. Todas las enfermedades que afectan la mielina se producen por destrucción de la vaina de mielina normalmente formada.
 V F
3. En la última década se han desarrollado exámenes de laboratorio que permiten hacer diagnóstico inequívoco de esclerosis múltiple y de encefalomiелitis diseminada aguda.
 V F
4. Al plantear la hipótesis diagnóstica de EAD se debe establecer diagnóstico diferencial con meningoencefalitis virales, bacteriales o parasitarias.
 V F
5. Al plantear la hipótesis diagnóstica de EAD se debe establecer diagnóstico diferencial con trastornos tóxicos, nutricionales y metabólicos.
 V F
6. El diagnóstico de EAD se confirma con RM de cerebro y médula espinal realizada 3 meses después del episodio agudo.
 V F
7. Todas las enfermedades desmielinizantes tienen un curso clínico evolutivo similar.
 V F
8. En las RM de pacientes con EM aparecen nuevas lesiones clínicas o subclínicas a ≥ 3 meses del primer evento.
 V F
9. En el análisis del LCR el hallazgo de bandas oligoclonales es frecuente en las enfermedades desmielinizantes.
 V F
10. En la RM de pacientes con enfermedades desmielinizantes siempre se observan lesiones cerebrales.
 V F
11. El tratamiento de la EAD, de la EM y de la NMO incluye la pulsoterapia corticoesteroides.
 V F
12. El tratamiento de la EM requiere la integración de un equipo interdisciplinario.
 V F

EJERCICIO DE INTEGRACIÓN Y CIERRE

ANALICE Y RESUELVA LAS SIGUIENTES SITUACIONES CLÍNICAS

Ejercicio clínico 1. Lo consultan por **Mariana**, una niña de 5 años que estuvo internada en otra institución por un cuadro no claro. Según la madre la internó muy dormida, con cierta dificultad para la marcha en los últimos días, además de algún registro febril y vómitos. Como antecedente refiere que la niña había presentado una gastroenteritis 10 días antes. Trae todos los estudios realizados en la internación, además de la RM de cerebro que le completaron cuando instaló una hemiparesia derecha. Las imágenes muestran lesiones desmielinizantes, sin embargo Mariana impresiona totalmente recuperada luego del tratamiento corticoide que recibió.

A) ¿Cuál sería su primer diagnóstico con estos datos?

.....

B) ¿Considera que Mariana necesita iniciar a la brevedad un tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador? ¿Por qué?

.....

C) Considerando que Mariana parece recuperada, ¿estima que necesita algún estudio complementario de control? ¿Cuál?

.....

Ejercicio clínico 2. Daniela, de 14 años, consulta por dolor en el ojo derecho que aumenta con los movimientos, además de notar disminución de la visión en ese ojo. Daniela no usa lentes, es una niña sana y no ha registrado antecedentes infecciosos o vaccinales recientes.

A) ¿Cuál sería su diagnóstico?

.....

B) ¿Qué estudio o estudios ayudarían para confirmar el diagnóstico?

.....

C) ¿Qué conducta tomaría respecto al tratamiento?

.....

CONCLUSIONES

Las enfermedades desmielinizantes constituyen una proporción creciente dentro de las afecciones neurológicas graves que afectan a niños y adolescentes y provocan significativas secuelas. Dado que aún no contamos con un test diagnóstico inequívoco para EM y EAD, la evaluación clínica cuidadosa y la apropiada interpretación de las neuroimágenes juegan un rol fundamental. Y aun contando con un marcador biológico diagnóstico para NMO, la metodología empleada tiene por el momento bajísima sensibilidad en pacientes pediátricos. La aproximación diagnóstica acertada orientará hacia la elección terapéutica apropiada, tarea que suele ser compleja aún en manos de expertos. Probablemente el mayor avance en el campo de la patología desmielinizante pediátrica actual sea su creciente reconocimiento y diagnóstico. Esto ha permitido mejorar significativamente el cuidado y seguimiento de los niños y adolescentes con EM y enfermedades relacionadas, creando en todo el mundo centros o clínicas de referencia para el seguimiento de estas condiciones. Estimuló a su vez la investigación neuroinmunológica de estas patologías en población infantil y la búsqueda de terapias más efectivas y seguras para ofrecer no solo a los niños sino también a los adultos que padecen enfermedades desmielinizantes.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2007;68:S23-S36.
- Tenenbaum S. Esclerosis múltiple en niños y adolescentes. En: C Arriagada, J Nogales-Gaete (Eds): *Esclerosis múltiple. Una mirada ibero-panamericana*. 2da. Edición. New York: Demos Medical Publishing 2008. pp.337-356.
- Banwell B, Tenenbaum S, Lennon VA, et al. Neuromyelitis optica-IgG in childhood inflammatory demyelinating CNS disorders. *Neurology* 2008;70:344-352.
- Tenenbaum S. Encefalomiелitis diseminada aguda. En: J Correale, AM Villa, O Garcea (Eds): *Neuroinmunología Clínica*. 1era. Edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2011. pp.165-178.
- Tenenbaum S. Tratamiento de la esclerosis múltiple en pediatría. *Revista Española de Esclerosis Múltiple* 2011; III(18): 18-29.
- *Demyelinating disorders of the Central Nervous System in childhood*. Edited by D Chabas & E Waubant. 1st Edition. New York: Cambridge University Press; 2011.

CLAVE DE RESPUESTAS

IDENTIFIQUE VERDADERO O FALSO EN LOS SIGUIENTES ENUNCIADOS

1. Verdadero.
2. Falso: Las enfermedades que afectan la mielina pueden producirse por:
 - destrucción de la vaina de una mielina normalmente formada (enfermedades desmielinizantes),
 - defectos metabólicos que destruyen una vaina de mielina formada de manera anómala (leucodistrofias heredofamiliares),
 - una falla en la formación de la mielina (hipomielinización como la observada en la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher o en situaciones de severa desnutrición).
3. Falso: Dado que aún no contamos con un test diagnóstico inequívoco para EM y EAD, la evaluación clínica cuidadosa y la apropiada interpretación de las neuroimágenes juegan un rol fundamental.
4. Verdadero.
5. Verdadero.
6. Verdadero.
7. Falso: en la EAD el curso es monofásico, ocasionalmente pueden ocurrir recaídas. La EM se caracteriza por ser una enfermedad crónica degenerativa. La NMO es una enfermedad recurrente en pacientes seropositivos para el anticuerpo IgG-MNO.
8. Verdadero.
9. Falso: en la EAD y en la NMO las bandas oligoclonales son infrecuentes (30%) y usualmente transitorias.
10. Verdadero.
11. Verdadero.
12. Verdadero.

ANALICE Y RESUELVA LAS SIGUIENTES SITUACIONES CLÍNICAS

Ejercicio clínico 1. Mariana

- A) Encefalomiелitis aguda diseminada.
- B) No, Mariana no necesita iniciar estos tratamientos pues no tiene una enfermedad crónica.
- C) Sí, lo necesita. Es recomendable realizar una RM de cerebro y médula espinal tres meses después del episodio agudo para evaluar la reparación de las lesiones por un lado y la falta de nuevas lesiones por otro, única forma de confirmar el diagnóstico de EAD. Además se debe completar la búsqueda de bandas oligoclonales en LCR si no hubieran sido realizadas en la internación.

Ejercicio clínico 2. Daniela

- A) Neuritis óptica derecha.
- B) Examen oftalmológico, fondo de ojo, potenciales evocados visuales, RM de cerebro y médula espinal. Una vez confirmado el diagnóstico de neuritis óptica se debe iniciar inmediato tratamiento corticoesteroide, idealmente por vía endovenosa.