

REVISTA ESPAÑOLA DE

# ESCLEROSIS MÚLTIPLE

## **Inmunodetección con fosfatasa alcalina: un nuevo método más sensible y específico para el estudio de las bandas oligoclonales**

N. García-Barragán, J. Masjuan, M. Díaz-Sánchez, J. C. Álvarez-Cermeño, M. C. Sádaba\*, M. Espiño\*, L. M. Villar\*  
*Servicios de Neurología e Inmunología\*.  
Hospital Ramón y Cajal. Madrid.*

## **Tratamiento quirúrgico en el control sintomático de la esclerosis múltiple**

Rocío García-Ramos\*, Carlos Fernández Carballal\*\*  
*\*Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.  
\*\*Servicio de Neurocirugía. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.*

## **Esclerosis múltiple en la infancia**

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

## **NOVEDADES BIBLIOGRÁFICAS**

## **AGENDA DE CONGRESOS**



# 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:

Secretaría de redacción: Celia Oreja Guevara

A. Alonso Torres	M. Guerrero Fernández	G. Luque Fernández
R. Bustamante Toledo	A. León Martín	G. Mayorga Mayorga
V. Fernández Sánchez	L. Leyva Fernández	J. A. Tamayo Toledo

## 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 - © 2007

REVISTA ESPAÑOLA DE  
**ESCLEROSIS  
MÚLTIPLE**

Volumen I - Nº 3 - Abril de 2007

## **Inmunodetección con fosfatasa alcalina: un nuevo método más sensible y específico para el estudio de las bandas oligoclonales**

N. García-Barragán, J. Masjuan, M. Díaz-Sánchez, J. C. Álvarez-Cermeño, M. C. Sádaba\*, M. Espiño\*, L. M. Villar\*

*\*Servicios de Neurología e Inmunología.  
Hospital Ramón y Cajal.  
Madrid.*

5

## **Tratamiento quirúrgico en el control sintomático de la esclerosis múltiple**

Rocío García-Ramos\*, Carlos Fernández Carballal\*\*

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

*\*\*Servicio de Neurocirugía. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.*

10

## **Esclerosis múltiple en la infancia**

Silvia N. Tenenbaum

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

17

## **Novedades bibliográficas**

33

## **Agenda de congresos**

37

## **Normas de publicación**

39

## Inmunodetección con fosfatasa alcalina: un nuevo método más sensible y específico para el estudio de las bandas oligoclonales

N. GARCÍA-BARRAGÁN, J. MASJUAN, M. DÍAZ-SÁNCHEZ, J. C. ÁLVAREZ-CERMEÑO, M. C. SÁDABA\*, M. ESPÍÑO\*, L. M. VILLAR\*

*Servicios de Neurología e Inmunología\*.  
Hospital Ramón y Cajal.  
Madrid.*

**RESUMEN.** Los métodos frecuentemente utilizados para el estudio de las bandas oligoclonales (BOC) de IgG en pacientes con esclerosis múltiple tienen poca sensibilidad y, por tanto, son difíciles de interpretar en laboratorios con poca experiencia. Nuestro grupo ha desarrollado un nuevo método para la detección de BOC utilizando el isoelectroenfoco y la inmunodetección con fosfatasa alcalina, que es más fácil de interpretar que las técnicas previamente descritas. Este nuevo método tiene mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la esclerosis múltiple.

*Palabras clave: bandas oligoclonales, esclerosis múltiple, inmunodetección, fosfatasa alcalina.*

**SUMMARY.** The methods often used to detect oligoclonal IgG bands in multiple sclerosis patients are not sensitive enough, and though, difficult to manage in laboratories without experience. Our group has developed a new method using isoelectrofocusing and immunodetection with alkaline phosphatase easier to analyze than the ones previously reported. This new method has a higher specificity and sensibility to diagnose Multiple Sclerosis and it is easier to analyze.

*Key words: oligoclonal bands, multiple sclerosis, immunodetection, alkaline phosphatase.*

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad desmielinizante más frecuente del sistema nervioso central (SNC). Sin embargo, hasta la fecha no se han identificado marcadores diagnósticos específicos de esta enfermedad<sup>1,2</sup>.

Durante los últimos años se han utilizado diferentes criterios para el diagnóstico de la EM basados en aspectos clínicos y en pruebas paraclínicas, que incluyen la resonancia magnética (RM), los potenciales evocados y el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR). Aunque se han propuesto criterios radiológicos muy rigurosos para el diagnóstico de la EM, las recomendaciones sobre el estudio del LCR no han sido tan concisas<sup>3,4</sup>.

Es evidente que para estudiar el LCR de un paciente con sospecha de EM los neurólogos necesitan conocer los resultados de todos los tests realizados en él (número de células, proteínas, glucosa...), pero sin duda, la determinación de la síntesis intratecal de IgG (SITG) es el más importante. La mayoría de los pacientes con EM presentan SITG y su detección puede ayudar al diagnóstico precoz de la enfermedad<sup>4,6</sup>. Su presencia implica una respuesta inmune de tipo humoral restringida al SNC.

El estudio de la SITG se realiza con pruebas cuantitativas o cualitativas. Las cuantitativas calculan la producción local de IgG en el SNC usando

fórmulas que separan el componente producido dentro del SNC (síntesis intratecal) del procedente del suero (Índice de Link...). Las cualitativas se basan en la identificación de bandas oligoclonales de IgG (BOCG).

Las BOCG están presentes en más del 90% de los pacientes con EM<sup>5,8</sup> y son una herramienta básica para el estudio de esta enfermedad, sobre todo si tenemos en cuenta que los índices cuantitativos del LCR son menos sensibles para detectar SITG<sup>5,9</sup> y ninguno es equivalente a un análisis cualitativo<sup>5,10</sup>. Por ello, actualmente, se recomiendan los análisis cualitativos, especialmente los que utilizan el isoelectroenfoco (IEF), que es la técnica más adecuada para la separación de la IgG<sup>11</sup>, seguido de inmunodetección o inmunofijación<sup>5,7</sup>. Estos tests son los más sensibles para detectar la respuesta intratecal de IgG<sup>9,11</sup>. Hasta hace poco se utilizaba la tinción con plata, que es una tinción proteica directa, pero se ha visto sustituida por técnicas de inmunofijación por ser muy poco específica para diferenciar la IgG de otras proteínas. Los métodos más empleados incluyen la transferencia de las proteínas a una membrana de nitrocelulosa seguida de inmunodetección con un anticuerpo anti-IgG marcado con un enzima.

La peroxidasa era el enzima más usado; su limitada sensibilidad hacía necesario contar con laborato-

rios expertos, pues la interpretación de los resultados con esta técnica a veces es difícil<sup>2,7</sup>. Lamentablemente, esto ocasiona resultados variables respecto a la sensibilidad y especificidad de la técnica dependiendo de quien la realice<sup>12, 13</sup>. Por ello, hemos desarrollado un nuevo método para la determinación de las BOCG. Es una técnica más sensible y específica que las publicadas previamente para la detección de los diferentes patrones de BOCG en suero y en LCR<sup>7, 14</sup>. Esta técnica incluye un IEF para separar la IgG, transferencia a nitrocelulosa e inmunodetección con anti-IgG marcada con fosfatasa alcalina (FA) que presenta una sensibilidad unas diez veces mayor que la peroxidasa<sup>7, 14, 15</sup>. Además, los patrones resultantes son más claros y fáciles de interpretar que los obtenidos con la peroxidasa.

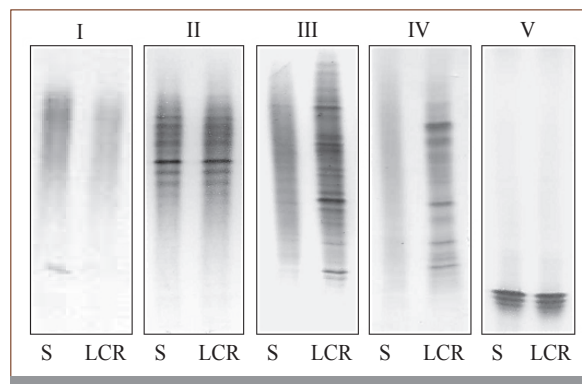
La precisión de esta técnica para el diagnóstico de EM se ensayó en un amplio grupo de pacientes con diferentes enfermedades neurológicas, obteniéndose no sólo una alta sensibilidad, sino una especificidad muy superior a la demostrada con otras técnicas<sup>4</sup>.

## Material y método

Se obtienen muestras pareadas de suero y LCR de cada paciente, se alicuotan y se congelan a  $-40^{\circ}$  C hasta que se realiza la determinación de BOCG. La concentración de IgG presente en LCR y suero se cuantifica en un nefelómetro BNII (Dade-Behring). Las muestras de suero se diluyen con agua desionizada hasta alcanzar la misma concentración de IgG que la que tienen las muestras del LCR. Éstas solamente se diluyen si su concentración de IgG es superior a 5 mg/dl. El IEF se realiza sobre un gel de agarosa IEF con Pharmalyte 3-10 y 8-10 en un aparato Multiphor II enfriado a  $10^{\circ}$  C<sup>11</sup>. Las tiras de papel de los electrodos se humedecen con NaOH 1 M (catolito) y ácido sulfúrico 0,05 M (anolito). Se aplican 3 microlitros de LCR y de suero diluido sobre un aplicador colocado en el lado anódico del gel. En cada gel se incluye como control positivo una muestra de un paciente con BOCG. El IEF corre a 10 W durante 30 minutos, y después a 20 W hasta que se completa después de 1500 voltios/hora. El voltaje se limita a 1250 v. El tiempo medio es de 90 min.

## Inmunoblotting

Después del IEF, las proteínas se transfieren a una membrana de nitrocelulosa (Millipore). Para ello la membrana se coloca sobre la superficie del gel, seguida de 25 hojas de papel de filtro. La transferencia se hace bajo un peso de 2 kg durante 15 minutos. La membrana de nitrocelulosa es entonces retirada y se bloquea con leche desnatada al 2% en suero salino durante 30 minutos. A continuación, se incuba duran-



**Figura 1** Patrones en suero y líquido cefalorraquídeo. S: suero. LCR: líquido cefalorraquídeo. Patrón I: patrón policlonal en suero y LCR. Patrón II: patrón idéntico de BOC en suero y LCR (patrón “en espejo”). Patrón III: BOC en LCR adicionales a las del suero (patrón “mayor o más que”). Patrón IV: BOC exclusivamente en LCR. Patrón V: monoclonal en suero y LCR.

te 1 hora a temperatura ambiente en un agitador con anti-IgG marcada con FA diluida en suero salino con leche desnatada al 0,2%. La membrana se lava después 25 veces con agua y una con suero salino durante 10 minutos. Finalmente se revela utilizando nitro azul de tetrazolio y bromo, cloro, indoleil-fosfato.

## Resultados

El método de la FA mostró una sensibilidad 10 veces mayor que la inmunodetección de peroxidasa para la detección de BOC y fue capaz de detectar hasta 1 ng de IgG presente en 3 microlitros de muestra<sup>7</sup>. Además, la técnica de la fosfatasa alcalina da patrones más claramente visibles incluso para bajas concentraciones de IgG, en ocasiones, indetectables con la técnica de la peroxidasa.

Con esta técnica de la FA también se pudieron identificar los 5 patrones descritos por Andersen *et al.*<sup>5</sup> permitiendo, además, mejorar su detección respecto a la peroxidasa. Los patrones se muestran en la Figura 1. En el patrón I se identifica un patrón policlonal en suero y LCR, el patrón II muestra un patrón oligoclonal idéntico en suero y LCR (patrón en espejo), el III representa un patrón de BOC en el suero y en el LCR con bandas adicionales en este último (patrón “mayor que”), el IV es un patrón de bandas oligoclonales exclusivamente en el LCR, y el V es un patrón monoclonal en suero y LCR. Decimos que existe síntesis intratecal de IgG cuando tenemos el patrón III o IV<sup>4</sup>.

Analizamos muestras de sangre y LCR pareadas de 385 pacientes de nuestro hospital con el objetivo de ver la posible asociación de cada patrón

descrito con diferentes enfermedades neurológicas. Las muestras correspondían a 132 pacientes con EM clínicamente definida según criterios de Poser<sup>1</sup>, 37 pacientes con enfermedades inflamatorias del SNC diferentes a la EM (vasculitis, síndromes paraneoplásicos, encefalitis de Hashimoto...), 26 pacientes con enfermedades inflamatorias del sistema nervioso periférico (S. de Guillain-Barré, polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica), 100 pacientes con enfermedades neurológicas no inflamatorias, 51 eran pacientes con enfermedades infecciosas del SNC y 39 pacientes con cefalea inespecífica sin otra enfermedad neurológica asociada. Se utilizaron como ratios de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y precisión los reflejados en la Tabla I. Los resultados fueron analizados utilizando el paquete estadístico Prism 3,0; GraphPad, San Diego, Ca. El test de Fisher fue utilizado para comparar porcentajes.

Aquellos pacientes con patrón III o IV se consideraron positivos para SITG y los que tenían los patrones I y II, negativos. El patrón IV se detectó únicamente en pacientes con EM. El patrón II es más frecuente en pacientes con enfermedades inflamatorias del SNC distintas a la EM. En los pacientes con infecciones del SNC predominaba el tipo III. La sensibilidad para el diagnóstico de la EM fue de 96,2% y la especificidad de 92,5%; si excluimos los pacientes con enfermedades infecciosas (51) del total (385), ya que desde el punto de vista clínico, una enfermedad infecciosa habitualmente no plantea problemas de diagnóstico diferencial con la EM, la sensibilidad para el diagnóstico de EM con esta técnica es de 96,2% pero la especificidad aumenta al 99,5% (Tabla II).

## □ Discusión

El diagnóstico actual de la EM se apoya en diferentes estudios paraclínicos, entre los que se incluye la RM, los potenciales evocados y la determinación de BOCG en el LCR. Los nuevos criterios de EM incluyen la RM como parte integral de los mismos<sup>2</sup>. Sin embargo, el estudio del LCR de forma sistemática está menos difundido, probablemente debido a la gran variabilidad de las técnicas empleadas y a la falta de resultados uniformes, condicionado, en muchas ocasiones, por la experiencia del laboratorio que los realiza. Por ello, es importante disponer de un método sensible que permita identificar con más facilidad los patrones de IgG en el suero y en el LCR, fundamentalmente el patrón oligoclonal del policlonal.

Un panel de expertos ha establecido recientemente unas recomendaciones para el análisis del LCR en pacientes con EM<sup>3</sup>. La técnica aconsejada para de-

Tabla I Ratios empleados en el estudio	
Sensibilidad =	$[VP/(VP + FN)] \times 100$
Especificidad =	$[VN/(VN + FP)] \times 100$
Valor predictivo positivo =	$[VP/(VP + FP)] \times 100$
Valor predictivo negativo =	$[VN/(VN + FN)] \times 100$
Precisión =	$[VP + VN/(VN + VN + FP + FN)] \times 100$

VP: verdadero positivo. FN: falso negativo. VN: verdadero negativo. FP: falso positivo.

Tabla II Precisión de la inmunodetección con FA para el diagnóstico de la EM*	
Sensibilidad (%)	96,2
Especificidad (%)	99,5
Precisión (%)	98,2
Valor predictivo positivo (%)	99,2
Valor predictivo negativo (%)	97,6

\*Se ha excluido para este análisis del grupo total de pacientes analizados (n = 385) a aquellos con infecciones del SNC (n = 51).

tectar IgG en el LCR es el IEF, que ha demostrado ser una buena técnica para separar IgG<sup>16</sup>, seguido de transferencia e inmunodetección. La peroxidasa detecta BOCG en el LCR de pacientes con altas concentraciones de IgG, pero sus resultados son difíciles de interpretar en pacientes con bajas concentraciones de IgG o en aquellos en los que la respuesta oligoclonal coexiste con un fondo policlonal<sup>7</sup>. Esto puede ocasionar falsos positivos y negativos. Además, teniendo en cuenta que la punción lumbar es una prueba incómoda para el paciente, es importante obtener la mayor información posible del LCR.

Nuestro grupo se planteó la necesidad de tener un método sensible para detectar BOCG en LCR. Por ello, decidió poner a punto una técnica de IEF con inmunodetección con FA. Su definición es superior a la de las técnicas utilizadas previamente, y resulta más fácil diferenciar los patrones de BOCG en suero y LCR. Los estudios realizados en nuestro laboratorio demuestran que este nuevo método es más sensible que el de la peroxidasa para detectar BOCG en pacientes con EM, da patrones más claros de interpretar<sup>14</sup> y detecta hasta 1 ng de IgG presente en 3 micrgr de muestra, mientras que la peroxidasa necesita concentraciones mayores de IgG en el LCR, lo que puede aumentar el número de falsos negativos, al no detectar IgG en bajas concentraciones.

La técnica de la FA tiene una sensibilidad de 96,2% que es comparable a la descrita previamente

por laboratorios expertos en esta materia<sup>17, 18</sup>, pero la mayor ventaja de este método, en una enfermedad crónica como la EM, probablemente no es sólo su sensibilidad sino su elevada especificidad. Incluso incluyendo los pacientes con infecciones del SNC, que habitualmente no representan un problema en el diagnóstico diferencial de la EM, su especificidad es del 92,5%, por tanto, superior a la obtenida con otras técnicas<sup>4, 8, 10, 18, 19</sup>. Sin tener en cuenta dichas infecciones, la especificidad es de 99,5%<sup>4</sup>. Haber obtenido valores tan elevados de sensibilidad y especificidad, se debe, en parte, a la mayor facilidad para identificar diferentes patrones en suero y LCR, por lo que si tenemos en cuenta que algunos grupos de enfermedades neurológicas se asocian más frecuentemente con cada uno de los diferentes patrones, la determinación de las BOCG supone una ayuda adicional al diagnóstico diferencial de la enfermedad. Los pacientes con EM habitualmente tienen un patrón III (BOC en LCR adicionales a las del suero) o IV (BOC exclusivas en

el LCR), en nuestros casos, el patrón IV solamente se identificó en pacientes con EM. El patrón I o II aparece habitualmente en otras enfermedades neurológicas, y el III suele aparecer en las infecciones del SNC. Por estos motivos, aunque es indudable el valor de los criterios de Barkhof de RM para el diagnóstico de la EM, no podemos olvidar que el estudio del LCR en paralelo con el suero y analizando la misma cantidad de IgG en ambos, aporta una información muy valiosa en esta enfermedad, no sólo por contribuir a excluir otras enfermedades neurológicas sino por reflejar la actividad inmunológica del SNC y facilitar la detección de las BOCG tan características de esta enfermedad ya desde sus fases iniciales. El método del IEF y posterior inmunodetección con FA para la detección de las BOCG tiene una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la EM superior a las utilizadas previamente<sup>7</sup> y contribuye al diagnóstico diferencial de la enfermedad por su alta especificidad.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, *et al.* New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-231.
- 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.- Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, *et al.* Recommended Standard of Cerebrospinal Fluid Analysis in the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 2005; 62: 865-870.
- 4.- Villar LM, Masjuan J, Sádaba MC, *et al.* Early differential diagnosis of Multiple Sclerosis using a new oligoclonal band test. *Arch Neurol* 2005; 62: 574-577.
- 5.- Andersson M, Álvarez-Cermeño JC, Cogato I, *et al.* Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 897-902.
- 6.- Reiber H, Thompson EJ, Grimsley G, *et al.* Quality assurance for cerebrospinal fluid protein analysis: international consensus by an internet-based group discussion. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 331-337.
- 7.- Sádaba MC, González-Porqué P, Masjuan J, *et al.* An ultrasensitive method for the detection of oligoclonal IgG bands. *J Immunol Methods* 2004; 284: 141-145.
- 8.- McLean BN, Luxton RW, Thompson EJ. A study of Immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological disease using isoelectric focusing and the log IgG-index. *Brain* 1990; 113: 1269-1289.
- 9.- Verbeek M, de Reus H, Weykamp CW. Comparison of Methods for the detection of oligoclonal IgG Bands in cerebrospinal fluid and serum: Results of the Dutch Quality Control Survey. *Clin Chem* 2002; 48: 1578-1580.
- 10.- Lunding J, Midgard R, Vedeler CA. Oligoclonal bands in cerebrospinal fluid: a comparative study of isoelectric focusing, agarose gel electrophoresis and IgG index. *Acta Neurol Scand* 2000; 102: 322-325.
- 11.- Keir G, Luxton RW, Thompson EJ. Isoelectric focusing of cerebrospinal fluid immunoglobulin G: an annotated update. *Ann Clin Biochem* 1990; 27: 436-443.
- 12.- Giovannonni G, Bever CT. Patients with clinically isolated syndromes suggestive of MS. Does MRI allow earlier diagnosis? *Neurology* 2003; 60: 6-7.
- 13.- Beer S, Rosier KM, Hess CW. Diagnostic value of paraclinical tests in multiple sclerosis: relative sensitivities and specificities for reclassification according to the Poser committee criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 152-159.
- 14.- Masjuan J, Álvarez-Cermeño JC, García-Barragán N, *et al.* Clinically isolated syndromes. A new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology* 2006; 66: 576-578.
- 15.- Villar LM, González-Porqué P, Masjuan J, *et al.* De-

- scription of a sensitive and reproducible method for the detection of oligoclonal IgM bands. *J Immunol Methods* 2001; 258: 151-155.
- 16.- Sindic CJM, Van Antwerpen MP, Gofette S. The intrathecal humoral immune response: laboratory analysis and clinical relevance. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 333-340.
- 17.- Paolino E, Fainardi E, Ruppi P, *et al.* A prospective study of the predictive value of CSF oligoclonal bands and MRI in acute isolated neurological syndromes for subsequent progression to multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 572-575.
- 18.- Kostulas VK, Link H, Lefvert A-K. Oligoclonal IgG bands in cerebrospinal fluid: principles for demonstration and interpretation based on findings in 1114 neurological patients. *Arch Neurol* 1987; 44: 1041-1044.
- 19.- Richard S, Miossec V, Moreau JF, Taupin DL. Detection of oligoclonal immunoglobulins in cerebrospinal fluid by an immunofixation-peroxidase method. *Clin Chem* 2002; 48: 167-173.

## Tratamiento quirúrgico en el control sintomático de la esclerosis múltiple

ROCÍO GARCÍA-RAMOS\*, CARLOS FERNÁNDEZ CARBALLAL\*\*

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

\*\*Servicio de Neurocirugía. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

**RESUMEN.** Los síntomas neurológicos secundarios a la esclerosis múltiple requieren un abordaje multidisciplinar. Cuando los síntomas son resistentes a los tratamientos farmacológicos convencionales hay que valorar otras alternativas terapéuticas. Síntomas neurológicos como la neuralgia del trigémino, temblor y espasticidad pueden mejorar con tratamiento quirúrgico, aunque las técnicas utilizadas varían de las utilizadas en pacientes sin esclerosis múltiple. El objetivo de este artículo es revisar las técnicas quirúrgicas utilizadas en estos pacientes y sus resultados.

*Palabras clave:* esclerosis múltiple, cirugía, neuralgia del trigémino, temblor, espasticidad, baclofen intratecal.

**SUMMARY.** Neurological symptoms due to multiple sclerosis need a multidisciplinary approach. If pharmacological treatment fails is necessary to offer an alternative treatment. Some neurological symptoms, specially trigeminal neuralgia, tremor and spasticity may be alleviated with appropriate surgical interventions, although there are some differences with non-multiple sclerosis patients. The objective of this article is review surgical options in the symptomatic treatment of multiple sclerosis patients.

*Key words:* multiple sclerosis, surgery, trigeminal neuralgia, spasticity, tremor, intrathecal baclofen.

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune y neurodegenerativa que afecta principalmente a adultos jóvenes y a mujeres. Existen 4 formas clínicas: remitente-recurrente, secundaria progresiva, primaria progresiva y progresiva remitente. El diagnóstico es principalmente clínico, y utiliza la neuroimagen, LCR y potenciales evocados, para demostrar la diseminación en tiempo y espacio de la enfermedad, así como para excluir otros diagnósticos alternativos. Los criterios de McDonald son los más utilizados en la actualidad. El abordaje terapéutico de estos pacientes se realiza en tres frentes: tratamiento modificador del curso de la enfermedad, tratamiento agudo del brote y tratamiento sintomático.

El tratamiento sintomático de los distintos síntomas que padece el paciente durante el curso de la enfermedad es tan importante como el destinado a modificar el curso natural de ésta, de ahí la necesidad de conocer por parte de los neurólogos que tratan a estos pacientes todas las opciones terapéuticas, indicaciones y eficacia.

Los síntomas que requieren un abordaje terapéutico en los pacientes con EM son: dolor neuropático y fenómenos paroxísticos, espasticidad, fatiga y alteraciones urinarias y sexuales.

El objetivo de esta revisión es revisar las técnicas invasivas destinadas al tratamiento sintomático de la

neuralgia del trigémino, temblor y espasticidad asociados a la esclerosis múltiple<sup>1</sup>.

### □ Neuralgia del trigémino

Fue en 1911 cuando Oppenheim<sup>2</sup> describió la neuralgia del trigémino (NT) como un síntoma de la esclerosis múltiple. Un 2% de los pacientes con esclerosis múltiple padecerán neuralgia del trigémino (Hooge 1995)<sup>3</sup> y un 2% de los pacientes con neuralgia del trigémino tienen una esclerosis múltiple. Los pacientes con neuralgia del trigémino secundaria a esclerosis múltiple y los pacientes con neuralgia y sin esclerosis múltiple únicamente se diferencian en que la edad de debut de la neuralgia es menor en el primer caso. En un estudio reciente los pacientes con NT y EM debutan con la neuralgia a los 43,4 años y los pacientes sin EM y NT a los 59,6 años con una diferencia estadísticamente significativa. A veces se ha descrito como primer síntoma de la enfermedad<sup>4</sup>. En pacientes menores de 50 años con neuralgia del trigémino se debe descartar una esclerosis múltiple. Clínicamente es idéntica a la neuralgia del trigémino no asociada a EM. Se han descrito con más frecuencia casos bilaterales<sup>5-7</sup>.

El tratamiento de primera línea es la carbamacepina. Otras opciones que han mostrado buenos resul-

*Nota:* Este trabajo no ha sido presentado total ni parcialmente en ningún congreso. Para la realización de este trabajo no se ha contado con financiación pública ni privada.

tados son gabapentina, oxcarbacepina, pregabalina, baclofen y fenitoína. En ocasiones se puede provocar la remisión del dolor con un bolus de esteroides. En los casos rebeldes a tratamiento médico se puede plantear el tratamiento quirúrgico.

### Teoría fisiopatológica

Varias hipótesis en relación con la fisiopatología de la neuralgia del trigémino han sido postuladas. Kerr<sup>8</sup> propuso la teoría de que la neuralgia del trigémino consiste en una neuropatía desmielinizante segmentaria, siendo la desmielinización denominador común de varias causas de neuralgia, como podría ser el caso de la EM. La presencia de placas inflamatorias en el SNC condicionando un aumento de excitabilidad en el núcleo trigeminal caudal en pacientes con EM es una explicación plausible, especialmente tras observar la presencia de placas desmielinizantes a nivel del TE en imágenes de RMN<sup>9</sup>, ya observado de forma circunstancial en estudios autópsicos aislados<sup>10</sup>.

En series quirúrgicas de descompresiones microvasculares de pacientes con EM se ha evidenciado una incidencia considerable de compresión vascular en la fosa posterior, lo cual unido a una menor tasa de éxito quirúrgico sugiere la presencia de un mecanismo mixto con una mayor susceptibilidad a la compresión vascular secundaria al efecto desmielinizante periférico de la EM.

Globalmente la repuesta a cualquier tratamiento es menor que en pacientes con NT idiopática, presentando menor tasa de éxitos inicial, así como una mayor incidencia de recidiva del dolor. Este peor pronóstico unido a un mayor número de pacientes con NT bilateral (18% vs 2% en población sin EM), condiciona la necesidad de un número más elevado de tratamientos por paciente con el consiguiente incremento en la morbilidad.

### Procedimientos percutáneos

#### *Rizotomía con glicerol*

Esta técnica, descrita por Hakanson<sup>11</sup>, consiste en la inyección de glicerol a nivel retrogasseriana que ejerce un efecto destructivo sobre el ganglio de Gasser. Kondziolka y Lunsford<sup>12</sup> describen en una serie de 49 pacientes una tasa de alivio del dolor sin necesidad de medicación en 29 (59%) y con medicación ocasional en otros 8 pacientes (16%), recomendando esta técnica como la primera elección en pacientes con NT y EM. El principal efecto secundario es la hipoestesia secundaria a la lesión del ganglio, que ocurre en 10-20% de los pacientes y que puede llegar hasta en 50-70% en caso de repetir el procedimiento<sup>13</sup>. Pickett y Bisnet<sup>14</sup> describen en una serie de 53

pacientes con EM un alivio del dolor inicial en 77% de los pacientes, con un 50% de recurrencias a los 12 meses, repitiéndose la técnica en 24 con tasa de éxito y recurrencia similares; estos autores encuentran una relación importante entre la hipoestesia generada tras el procedimiento y la tasa de éxito del mismo.

#### *Compresión con balón*

Mullan<sup>15</sup> describió la lesión del ganglio de Gasser mediante la introducción por técnica percutánea bajo anestesia general de un catéter de Fogarty en la cavidad de Meckel, que al ser inflado durante unos minutos produce una compresión del ganglio y el consiguiente efecto destructivo sobre el mismo. La tasa de recidiva oscila entre el 20 y el 30%, con más de un 70% de pacientes con sensación de acorchamiento facial tras la intervención<sup>16</sup>.

Belber y Rak obtienen buenos resultados en pacientes con EM, incluyendo 2 casos bilaterales, y consideran la microcompresión con balón la técnica de elección en pacientes con EM. Los principales inconvenientes son la falta de especificidad para seleccionar la división afectada, y la alta tasa de hipoestesia, que puede llegar al 80%<sup>17</sup>. Está especialmente indicada en NT con afectación de V1, ya que la compresión preserva las fibras amielínicas, que son las encargadas de mediar el reflejo corneal.

#### *Termocoagulación percutánea*

La ablación mediante radiofrecuencia del ganglio de Gasser descrita por Sweet<sup>18</sup> consiste en realizar lesiones térmicas (60-70° durante 1 min) previa localización de la rama afectada por estimulación eléctrica. En caso de recidiva del dolor puede ser repetida nuevamente. Su principal inconveniente radica como el resto de procedimientos percutáneos en la hipoestesia que invariablemente condiciona y en el riesgo de disestesias y anestesia dolorosa. Kanpolat<sup>19</sup>, de una serie de 1.672 pacientes con NT y en los que se realizó termocoagulación con radiofrecuencia, selecciona 17 pacientes con EM, obteniendo alivio completo del dolor en 70% de los pacientes con una tasa de recurrencia del 29,6%, ligeramente mayor que en las 1.600 NT idiopáticas, que presentaban una tasa de recurrencia del 25,1%; estos autores realizan 5 lesiones con radiofrecuencia en el ganglio de Gasser, número mayor que en pacientes con NT idiopática (generalmente 3).

Brisman<sup>20</sup> no encuentra diferencias pronósticas comparando 219 pacientes con NT idiopática con 16 pacientes con EM, mientras que Broggi describe una tasa de recidiva en el 40 % de 16 pacientes con EM y NT. En casos de NT bilateral se recomienda realizar lesiones más controladas y a temperaturas más bajas, para evitar parestias del masetero que po-

drían condicionar dificultad para la deglución y la masticación<sup>18-20</sup>.

## Descompresión microvascular

La presencia de compresión arterial en la zona REZ del trigémino, descubierto por Dandy<sup>21</sup> en 1934 y ampliamente extendido por Janetta<sup>22</sup>, ha condicionado de forma importante el tratamiento de la neuralgia del trigémino refractaria por la posibilidad de realizar descompresión microvascular en el ángulo pontocerebeloso, incluso asociando rizotomía del tercio inferior de la raíz en el caso de que en la intervención no se visualice compresión vascular<sup>23</sup>. En los pacientes con EM no está contraindicada la realización de DMV, aunque la presencia en la RMN de placas de desmielinización en la zona REZ si puede contraindicar la técnica.

En estudios radiológicos se ha demostrado la presencia de compresión vascular en pacientes con EM y NT<sup>24</sup>, aunque la ausencia del mismo no excluye la realización del procedimiento. La exploración quirúrgica demuestra también la existencia de compresión vascular en pacientes con EM; en una serie de 10 pacientes con EM existía compresión arterial, venosa o mixta en todos ellos, y en una serie más amplia del mismo autor se verifica la presencia de compresión en 18/38 pacientes, contacto vascular en 17/38 y sólo en 3 pacientes concluye que existía ausencia de compromiso vascular. La incidencia de recidiva es sensiblemente más elevada en este subgrupo de pacientes.

Broggi<sup>24</sup>, en una serie con 33 pacientes describe buenos resultados en el 55% de los mismos, significativamente menor que en pacientes con NT idiopática, sin poder encontrar factores pronósticos que ayuden a seleccionar a los pacientes. Resnick<sup>25</sup> recomienda asociar RPS con sección del tercio inferior de la raíz para mejorar la efectividad de la técnica en los pacientes con EM, aunque otros autores no encuentran diferencias pronósticas. Eldridge<sup>26</sup> desaconseja la realización de DMV por la alta tasa de recidiva (5/9 en su serie) y por la mayor morbilidad debido a reagudizaciones de la EM en el postoperatorio. La reintervención, opción factible en casos de NT idiopática, ofrece resultados dispares en estos pacientes.

## Radiocirugía

La radiocirugía se ha convertido en una alternativa a la cirugía convencional en el tratamiento de la neuralgia del trigémino. La aplicación de 40-80 Gy en una sola sesión en la porción retrogasseriana de la raíz proximo a la zona REZ ofrece una tasa elevada de control del dolor con escasos efectos secundarios. En un estudio prospectivo con 100 pacientes y cues-

tionarios de calidad de vida y control del dolor a los 12 meses, 83 pacientes se encontraban sin dolor, 55 de los cuales habían cesado la toma de medicación<sup>27</sup>.

En estudios a más largo plazo (3 años) el éxito del procedimiento disminuye hasta el 50%, recomendando la radiocirugía como segunda opción tras la DMV<sup>28</sup>. El principal efecto secundario es la presencia de hipoestesia facial entre el 10 y el 50% de los pacientes, y con menor frecuencia disestesias dolorosas. En lo que respecta a pacientes con EM, los resultados son muy similares a pacientes con NT idiopática asumiendo una mayor dosis de radiación (entre 70 y 90 Gy) y mayor incidencia de hipoestesia facial.

Huang *et al.*<sup>29</sup> obtienen una buena respuesta en 7 pacientes con sólo una recidiva tras dos años de seguimiento, mientras que en la serie de Rogers, en 12 de 15 pacientes tratados se consiguió alivio del dolor, y en 5 pacientes con recidiva durante el seguimiento, la reirradiación consiguió nuevamente controlar la neuralgia, encontrando relación pronóstica entre la hiperestesia postirradiación y la repuesta sintomática. En ambos estudios el efecto se consiguió tras un intervalo de tiempo mayor que en pacientes con NT idiopática, pudiendo llegar hasta 8 meses<sup>30</sup>.

El único estudio que compara los distintos tratamientos, aunque en cohortes con un número muy limitado de pacientes, Cheng<sup>31</sup> concluye que los pacientes tratados con radiocirugía precisan de menor número de nuevos tratamientos e intervalos libres de dolor mayores que los pacientes tratados con termo-coagulación o descompresión microvascular, insistiendo en la necesidad de afinar en los estudios de imagen preoperatorios para seleccionar aquellos pacientes que mejor podrían responder a la DMV.

## □ Temblor

Se estima que el temblor aparece entre el 25 y 60% de los pacientes con EM. El temblor característico de la EM es el rúbico, un temblor de acción e intencional que puede aparecer también con la postura y reposo. Es un temblor de gran amplitud, que suele producir sacudidas violentas de las extremidades. Afecta a las extremidades, porción más proximal, y a la cabeza. Puede aparecer durante un brote pero es más frecuente que sea un síntoma de incapacidad permanente en los pacientes con EM. La lesión causante de este temblor puede ocurrir en cualquier punto del tracto dentado-rubro-talámico. Con frecuencia el temblor está asociado a otros síntomas de disfunción cerebelosa y tronco.

Este temblor es moderado a severo en más del 25% de los pacientes que lo padecen y en el 10% se puede considerar invalidante. Su aparición constitu-

ye un signo de mal pronóstico en el control sintomático del paciente<sup>32</sup>.

Se puede intentar el tratamiento farmacológico con isoniacida, primidona, carbamacepina, gabapentina, clonacepan y betabloqueantes, con respuestas pobres en todos los casos. Es considerado como el síntoma de más difícil manejo y control en la EM.

En caso de ineficiencia de las opciones farmacológicas cabe recurrir a la cirugía. La primera talamotomía realizada en pacientes con EM se realizó en 1960 y la primera DBS en tálamo en 1980. Las técnicas utilizadas en el temblor resistente al tratamiento médico son la estimulación cerebral profunda del tálamo o talamotomía como segunda opción. Numerosos estudios han sido realizados en estos pacientes; en cambio, los resultados son contradictorios principalmente por la coexistencia en estos pacientes de temblor y dismetría lo que dificulta la medición de los resultados y enmascara un posible efecto beneficioso de la cirugía. Lo que habitualmente se observa en los distintos estudios es un beneficio sobre el temblor, en cambio no hay mejoría funcional<sup>33</sup>.

La diana cerebral más frecuentemente usada en el tratamiento del temblor es el VIM (núcleo ventral intermedio). Últimamente se han realizado varios estudios tomando como diana en la cirugía del temblor de la EM, la ZI (zona incerta) y VOP (núcleo *ventralis oralis* posterior)<sup>34</sup>, observando unos resultados mejores que los observados en la cirugía que se realiza sobre el VIM.

En los estudios sobre temblor en EM casi todos los pacientes mejoran inmediatamente tras la cirugía y un 70% mantienen el beneficio tras un año de seguimiento. En los estudios con DBS realizados sobre VIM y con seguimiento durante un año mejoran del 69-100% de los pacientes. En un estudio comparativo realizado por Schuurman *et al.*<sup>35</sup> en pacientes con temblor y MS los pacientes fueron randomizados a VIM DBS y VIM talamotomía. Sobre un seguimiento de 6 meses no hubo diferencias significativas entre la eficacia y efectos secundarios entre las dos técnicas.

En un estudio realizado por Bittar *et al.*<sup>36</sup> en 20 pacientes EM y con temblor incapacitante se distribuyen los pacientes a número igual entre DBS y talamotomía sobre la ZI/VOP. Concluyen que un 64% de los pacientes con DBS en ZI/VOP y un 78% de las talamotomías mejoran su temblor postural. En cambio, el temblor postural mejora en el 36% y 72% de los pacientes tratados con DBS y talamotomía, respectivamente. Los efectos secundarios y déficit permanentes son mayores en los pacientes con talamotomía (18% vs 47%). Éste se debe a que para producir una lesión en ZI o VOP se necesita producir una gran área lesional que suele ser la causante de los déficit permanentes.

## □ Espasticidad

La espasticidad se produce por lesión de la vía piramidal que puede ocurrir desde el córtex hasta la médula y puede ir o no acompañada de otros síntomas de primera motoneurona, como debilidad, hiperreflexia y babilinski. Se define como un aumento del tono muscular velocidad dependiente en la zona afecta. Interfiere en la movilidad del paciente y produce espasmos musculares, dolor y dificultad para conciliar el sueño. Aparece hasta en el 70% de los pacientes con EM y con mayor frecuencia afecta a las extremidades inferiores. El 30% padece un grado severo y un 4% es la causa de una incapacidad total para el paciente<sup>37</sup>.

La espasticidad puede provocar la consulta urgente del paciente en el caso de que se desencadenen espasmos dolorosos frecuentes e intensos, o progresiva limitación de la movilidad articular. Ante la aparición de espasmos dolorosos o espasticidad importante se deben buscar posibles desencadenantes; los más habituales en estos pacientes son: irritación vesical en una ITU o bien la presencia de úlceras por presión en miembros inferiores o del estreñimiento y el tratamiento con interferón. El tratamiento de estos factores mejorará la espasticidad.

El tratamiento de primera elección en la espasticidad es el farmacológico. El único factor limitante es que al disminuir el tono muscular aparece la debilidad subyacente como consecuencia de la lesión piramidal causante de ésta, por eso hay que equilibrar la disminución del tono con la debilidad para evitar mermar funcionalidad. En cambio, esto no ocurre así en los pacientes encamados en los que no hay que tener en cuenta la hipotonía resultante del tratamiento pues lo que prima es mejorar el dolor y la movilidad pasiva de los miembros, sobre todo para realizar la higiene. Los tratamientos farmacológicos de elección son: benzodiazepinas, baclofeno, tizanidina, dantroleno sódico, 4 aminopiridina y 3,4 diaminopiridina y toxina botulínica.

El baclofen intratecal fue utilizado por primera vez en 1984<sup>38</sup>. Este tratamiento puede ser eficaz para pacientes con espasticidad grave en extremidades inferiores y que no mejoran con el mejor tratamiento oral o que no toleran los fármacos. Es más eficaz en el control de síntomas de extremidades inferiores que superiores. Es eficaz durante años de tratamiento continuado, incluso se ha observado que en pacientes a los que se les retira se mantiene parcialmente el efecto clínico. La mejoría de la espasticidad en estos pacientes conlleva la reducción del dolor y espasmos, así como una mejor calidad de vida, permitiendo una mayor higiene y movilización. No ha demostrado que mejore la marcha en estos pacientes con la bomba de baclofen.

Un estudio retrospectivo realizado por Ben Smail *et al.*<sup>39</sup> en 56 pacientes con EM concluye que los pacientes que mantenían la deambulaci3n, en los que el objetivo primario era mejoría de la deambulaci3n la bomba no encontr3 diferencias significativas. En cambio, en el grupo sin deambulaci3n<sup>43</sup> la bomba demuestra mejoría significativa en dolor y espasmos, así como en la movilizaci3n de extremidades para la higiene.

Vender *et al.*<sup>40</sup> han realizado un estudio prospectivo en 35 candidatos con esclerosis múltiple para la bomba de baclofen intratecal. Encuentran una reducci3n del 21% en los espasmos. No se encuentra beneficio en la movilidad, permite reducir la medicaci3n vía oral y casi no presenta complicaciones. En este estudio no se detallan características clínicas del paciente, tipo de EM, EDSS o capacidad o no para la deambulaci3n.

La implantaci3n de la bomba permite que a bajas dosis de baclofen, habitualmente 1% de la dosis vía oral, se tiene una alta efectividad por lo que se reducen los efectos secundarios de los fármacos administrados vía oral<sup>41</sup>. La concentraci3n de fármaco que asciende hasta el cerebro y zona cervical es muy pequeña por lo que la somnolencia y confusi3n que produce el baclofen vía oral son muy infrecuentes. Se ha observado una mayor incidencia de crisis (7%) respecto a pacientes con tratamientos convencionales (1%). Se requiere habitualmente un periodo de titulaci3n inicial de 6 meses. La infusi3n intratecal excesiva puede producir depresi3n respiratoria y coma. La retirada brusca de la bomba puede producir un síndrome neuroléptico maligno.

La bomba se implanta tras un test inicial de prueba. Se realiza una punci3n lumbar y se introduce una dosis de 50 µg evaluándose el efecto sobre la espasticidad, espasmos y fuerza a las 4-8 horas. Posteriormente se evalúan los efectos en caso de que se considere adecuado a las dosis de 75-100 µg. Si el test inicial de prueba es eficaz se decide la colocaci3n definitiva de la bomba de baclofen.

La implantaci3n de una bomba de baclofen consiste en colocar un catéter especial dentro del canal raquídeo el cual irá conectado a otro catéter que se conectará con la bomba de infusi3n que se implanta normalmente a nivel abdominal, sub-costal izquierdo. La intervenci3n dura aproximadamente 1 hora, es una cirugía de bajo riesgo. Las complicaciones más frecuentes son problemas cutáneos en el lugar de inserci3n del catéter, como infecciones o eritema. Las complicaciones a largo plazo de la bomba son rotura del catéter, rotura de la bomba y batería gastada (habitualmente tras 5 años). Requiere revisiones cada 3 meses para el control del sistema, síntomas y relleno del depósito cuando lo precise<sup>42</sup>.

### □ Conclusi3n

El tratamiento quirúrgico de los síntomas asociados a la esclerosis múltiple tiene características propias. Es importante, para poder ofrecer a los pacientes la mejor opci3n terapéutica, ensayos clínicos centrados en estos pacientes. De esta manera las variables estudiadas serán aquellas que permitan sacar conclusiones más exactas y con mayor poder estadístico sobre el beneficio sintomático en estos pacientes.

### BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Alastair Compston. McAlpine Multiple Sclerosis. Churchill Livingstone 2006.
- 2.- Oppenheim H. Textbook of nervous diseases for physicians and students. Edinburgh 1911: A Shulze & Co, pp 332-350.
- 3.- Hooze JP, Redekop WK. Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Neurology* 1995; 45: 1294-1296.
- 4.- De Simone R, Marano E, Brescia Morra V, *et al.* A clinical comparison of trigeminal neuralgia pain in patients with and without underlying multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2005; 26: S150-S151.
- 5.- Cheng JS, Sanchez-Mejia RO, Limbo M, *et al.* Management of medically refractory trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *Neurosurg Focus* 2005; 18: e13.
- 6.- McNatt SA, Yu C, Giannotta SL, *et al.* Gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 2005; 56: 1295-301.
- 7.- Pickett GE, Bisnaire D, Ferguson GG. Percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy in the treatment of tic douloureux associated with multiple sclerosis. *Neurosurgery* 2005; 56: 537-545.
- 8.- Kerr FW. Pathology of trigeminal neuralgia: light and electron microscopic observations. *Journal of Neurosurgery* 1967; 26: 132-137.
- 9.- Broggi G, Ferroli P, Franzini A, Servello D, Dones I. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia: comments on a series of 250 cases, including 10 patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2000; 68: 59-64.
- 10.- Olafson RA, Rushton JG, Sayre GP. Trigeminal neu-

- ralgia in a patient with multiple sclerosis: An autopsy report. *J Neurosurg* 1966; 24: 755-759.
- 11.- Hankanson S. Trigeminal neuralgia treated by the injection of glycerol into the trigeminal cistern. *Neurosurgery* 1981; 9: 638-646.
  - 12.- Kondziolka D, Lunsford LD, Bisonette DJ. Long-term results after glycerol rhizotomy for multiple sclerosis related trigeminal neuralgia. *Can J Neurol Sci* 1994; 21: 137-140.
  - 13.- Kondziolka D, Lunsford LD. Percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy for trigeminal neuralgia: technique and expectations. *Neurosurg Focus* 2005; 15: 18 (5): E7.
  - 14.- Pickett GE, Bisnaire D, Ferguson GG. Percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy in the treatment of tic douloureux associated with multiple sclerosis. *Neurosurgery* 2005; 56: 537-545.
  - 15.- Mullan S, Lichtor T. Percutaneous microcompression of the trigeminal ganglion for trigeminal neuralgia. *Journal of Neurosurgery* 1983; 59: 1007-1012.
  - 16.- Brown JA, Gouda JJ. Percutaneous balloon compression of the trigeminal nerve. *Neurosurg Clin of North America* 1997; 8 (1): 53-62.
  - 17.- Brown JA, McDaniel MD, Weaver MT. Percutaneous trigeminal nerve compression for treatment of trigeminal neuralgia: results in 50 patients. *Neurosurgery* 1993; 32: 570-573.
  - 18.- Sweet WH, Wepsic JG. Controlled thermocoagulation of trigeminal ganglion and rootlets for differential destruction of pain fibers. I. Trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 1974; 40: 143-156.
  - 19.- Kanpolat Y, Berk C, Savas A, Bekar A. Percutaneous controlled radiofrequency Rhizotomy in the management of patients with trigeminal neuralgia due to Multiple Sclerosis. *Acta Neurochirurgica (wien)* 2000; 142: 685-690.
  - 20.- Brisman R. Trigeminal neuralgia and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1987; 44: 379-381.
  - 21.- Dandy WE. Concerning the cause of trigeminal neuralgia. *American Journal of Surgery* 1934; 24: 447-455.
  - 22.- Janetta PJ. Arterial compression of the trigeminal nerve at the pons in patients with trigeminal neuralgia. *Journal of Neurosurgery* 1967; 26: 159-162.
  - 23.- Bederson JB, Wilson CB. Evaluation of microvascular decompression and partial sensory rhizotomy in 252 cases of trigeminal neuralgia. *Journal of Neurosurgery* 1989 Sep; 71 (3): 359-367.
  - 24.- Boecher-Schwarz HG, Bruehl K, Kessel G, Guenther M, Perneczky A, Stoeter P. Sensitivity and specificity of MRA in the diagnosis of neurovascular compression in patients with trigeminal neuralgia. *Neuroradiology* 1998; 40: 88-95.
  - 25.- Resnick DK, Janetta PJ, Lunsford LD, Bisonette DJ. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *Surg Neurol* 1996; 46: 358-361; discussion 361-362.
  - 26.- Broggi G, Ferroli P, Franzini A, Nazzi V, Farina L, La Mantia L, Milanese C. Operative findings and outcomes of microvascular decompression for trigeminal neuralgia in 35 patients affected by multiple sclerosis. *Neurosurgery* 2004 Oct; 55 (4): 830-838; discussion 838-839.
  - 27.- Eldridge PR, Sinha AK, Javadpour M, Littlechild P, Varma TR. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *Stereotactic Functional Neurosurgery*. 2003; 81(1-4): 57-64.
  - 28.- Regis J, Metellus P, Hayashi M, Roussel P, Donnet A, Bille-Turc F. Prospective controlled trial of gamma knife surgery for essential trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 2006; 104: 913-924.
  - 29.- Huang E, Teh BS, Zeck O, Woo SY, Lu HH, Chiu JK, Butler EB, Gormley WB, Carpenter LS. Gamma knife radiosurgery for treatment of trigeminal neuralgia in multiplesclerosis patients. *Stereotact Funct Neurosurg* 2002; 79 (1): 44-50.
  - 30.- Sheehan J, Pan HC, Stroila M, Steiner L. Gamma knife surgery for trigeminal neuralgia: outcomes and prognostic factors. *J Neurosurg* 2005; 102: 434-441.
  - 31.- Cheng JS, Sanchez-Mejia RO, Limbo M, Ward MM, Barbaro NM. Management of medically refractory trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *Neurosurgical focus* 2005; 15; 18: e13.
  - 32.- Marcus Koch, Jop Mostert, Dorothea Heersema, Jacques De Keyser. Tremor in multiple sclerosis. *J Neurol* 2007; 254: 133-145.
  - 33.- Geny C, Nguyen JP, Pollin B, Fève A, Ricolfi F, Cesaro P, Degos JD. Improvement of severe postural cerebellar tremor in multiple sclerosis by chronic thalamic stimulation. *Mov Disord* 1996; 11: 489-494.
  - 34.- Wishart HA, Roberts DW, Roth RM, McDonald BC, Coffey DJ, Amourian AC, Hartley C, Flashman LA, Fadul CE, Saykin AJ. Chronic deep brain stimulation for the treatment of tremor in multiple sclerosis: review and case reports. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1392-1397.
  - 35.- Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, Bonsel GJ, van Someren EJ, de Bie RM, Merkus MP, Speelman JD. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med* 2000; 342: 461-468.
  - 36.- Bittar RG, Hyam J, Nandi D, Wang S, Liu X, Joint C, Bain PG, Gregory R, Stein J, Aziz TZ. Thalamotomy versus thalamic stimulation for multiple sclerosis tremor. *J Clin Neurosci* 2005; 12: 638-642.
  - 37.- Muller H, Zierski J, Dralle D, Borner U, Hoffmann

- O. The effect of intrathecal baclofen on electrical muscle activity in spasticity. *J Neurol* 1987; 234: 348-352.
- 38.- Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2004; 10: 589-595.
- 39.- Vender JR, Hughes M, Hughes BD, Hester S, Holsenback S, Rosson B. Intrathecal baclofen therapy and multiple sclerosis: outcomes and patient satisfaction. *Neurosurg Focus* 2006; 15; 21: e6.
- 40.- Ben Smail D, Peskine A, Roche N, Mailhan L, Thiebaut I, Bussel B. Intrathecal baclofen for treatment of spasticity of multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2006 Feb; 12: 101-103.
- 41.- Coffey JR, Cahill D, Steers W, Park TS, Ordia J, Meythaler J, Herman R, Shetter AG, Levy R, Gill B, *et al*. Intrathecal baclofen for intractable spasticity of spinal origin: results of a long-term multicenter study. *J Neurosurg* 1993; 78: 226-232.
- 42.- Zahavi A, Geertzen JHB, Middel B, Staal M, Rietman JS. Long term effect (more than five years) of intrathecal baclofen on impairment, disability, and quality of life in patients with severe spasticity of spinal origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1553-1557.

## Esclerosis múltiple en la infancia

SILVIA N. TENEMBAUM

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

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

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

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

**Key words:**

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

Si bien estos síndromes desmielinizantes son habitualmente monofásicos en niños, pueden observarse recurrencias y se plantea entonces la posibilidad diagnóstica de una esclerosis múltiple (EM). Contamos en la actualidad con escasa información sobre el riesgo de progresión a EM en un niño a partir de un evento desmielinizante aislado inicial. Debemos además considerar que resta aún demostrar si los actuales criterios diagnósticos de EM para pacientes adultos<sup>1,2</sup> son aplicables en los pacientes pediátricos<sup>3</sup>.

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

La esclerosis múltiple (EM) sigue siendo reconocida como una "enfermedad del adulto joven", que característicamente se inicia entre los 20 y 40 años.

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

Una amplia variedad de términos se han utilizado para denominar esta condición desmielinizante cuando se desarrolla en niños, incluyendo *EM de inicio temprano*, *EM de inicio pediátrico*, *EM infantil*, *EM pediátrica*. Existe incluso controversia sobre la utilización del término "pediátrico" ya que dependiendo del estudio, el límite superior de edad se establece en un rango que va desde los 15 a los 21 años. Para unificar conceptos, y siguiendo los criterios actuales considerados por el "Panel Internacional de estudio de Esclerosis Múltiple Pediátrica y condiciones asociadas", se aplicará el término EM pediátrica cuando el primer evento desmielinizante ha ocurrido en un individuo antes de cumplir los 18 años de edad<sup>4</sup>.

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

frieron algunos síntomas que luego se interpretaron como las manifestaciones iniciales de la EM.

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

## □ Definición de EM en pediatría y criterios diagnósticos

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

Debido a la complejidad del proceso diagnóstico, diferentes criterios diagnósticos han sido enunciados, como los criterios de Schumacher (1965)<sup>13</sup>, Poser y *col.* (1983)<sup>14</sup> y los actuales, surgidos del Panel Internacional para el Diagnóstico de EM y publicados por McDonald y *col.* (2001)<sup>1</sup>, criterios que recientemente han sido objeto de revisión (2005)<sup>2</sup>. Pero los criterios diagnósticos de McDonald son válidos para pacientes mayores de 10 años. El Panel Internacional para el Estudio de EM Pediátrica, integrado por neurólogos infantiles y de adultos, así como investigadores en el campo de la genética, epidemiología, neuropsicología y enfermería, publicó recientemente definiciones consensuadas para el mejor reconocimiento de las diferentes condiciones desmielinizantes inflamatorias del SNC que ocurren en pediatría, tanto aquellas autolimitadas como crónicas, con especial referencia a la EM pediátrica<sup>15</sup>.

### Definición de EM pediátrica

1.- La EM de inicio infantil y juvenil es aquella condición caracterizada por múltiples episodios desmielinizantes del SNC separados en tiempo y espacio, cumpliendo los criterios diagnósticos de McDonald pero eliminando todo límite inferior de edad<sup>15</sup>. El diagnóstico será entonces aplicable a pacientes

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

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

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

De acuerdo a estas definiciones, todo niño que ha presentado dos eventos desmielinizantes discretos, separados en tiempo y espacio, reúne los criterios diagnósticos para EM Pediátrica, siempre que se haya considerado y descartado el diagnóstico de Neuromielitis Óptica Recurrente. En las circunstancias especiales de un niño cuyo evento desmielinizante inicial fue diagnosticado como EMDA, la ocurrencia de un segundo evento que no corresponde al diagnóstico de EMDA multifásica o recurrente, no debería ser tomado como definitivo para el diagnóstico de EM.

El consenso del panel internacional considera que debiera requerirse evidencia adicional de diseminación en tiempo, ya sea con la aparición de nuevas lesiones en una nueva RMN obtenida a los 3 meses del segundo evento clínico, o la ocurrencia de un tercer evento clínico desarrollado al menos 3 meses después del segundo brote. El propósito de agregar estos exigentes criterios para el diagnóstico de EM en pediatría se fundamenta en la posibilidad de que un evento inicial de EMDA seguido de un segundo evento desmielinizante no-EMDA podría aún reflejar

una condición desmielinizante transitoria y autolimitada. Se evita de esta manera rotular a un niño con un diagnóstico incorrecto de enfermedad crónica, progresiva y recurrente, con las implicancias terapéuticas que ello supone<sup>15, 16</sup>.

### ❑ Características clínicas de presentación

La mayoría de las series pediátricas publicadas coinciden en ubicar la edad de inicio entre 8-14 años (promedio), así como un predominio femenino de la condición, con relaciones mujeres:varones que varían entre 1,3:1 a 3:1<sup>5, 17, 18</sup>. Resulta interesante las diferentes frecuencias de sexo observadas en una cohorte pediátrica con EM de acuerdo a la edad de inicio<sup>19</sup>. Los niños con inicio de síntomas antes de los 5 años de edad mostraron claro predominio masculino (1:2,2); la relación fue 1:1 entre los pacientes que desarrollaron la enfermedad entre los 5-10 años, y sólo se observó un claro predominio femenino en el grupo juvenil o post-puberal, con inicio de síntomas luego de los 10 años (1,9:1).

En relación a esta observación, en una serie pediátrica italiana se ha descrito un predominio femenino aún más significativo durante la pubertad, con una relación de 4,2:1 en aquellos pacientes con inicio de síntomas entre 13-15 años<sup>20</sup>. Estos hallazgos sugerirían que los cambios hormonales relacionados con la pubertad podrían interactuar con el sistema inmune y neuroendocrino, e influir en la evolución de algunas enfermedades auto inmunes, modificando la respuesta humoral y celular<sup>10, 21, 22</sup>.

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

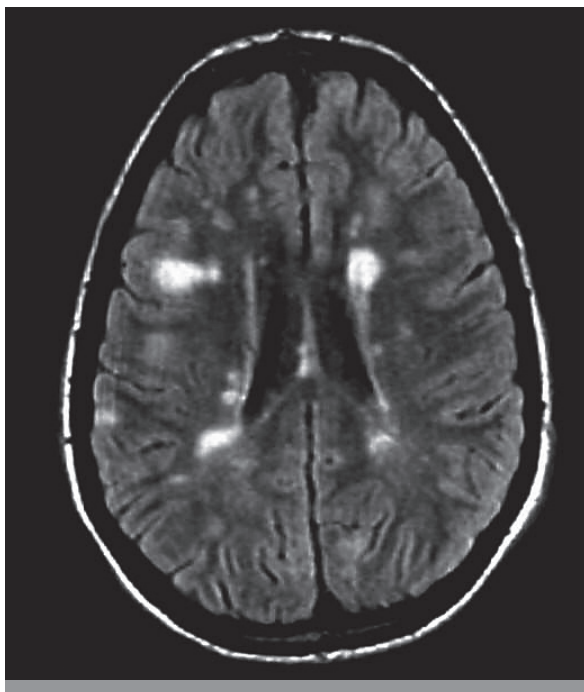
El diagnóstico de EM en niños menores de 10 años es excepcional y merece que destaquemos algunas características particulares de este subgrupo,

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

Los pacientes pediátricos que padecen EM pueden también referir otros síntomas asociados a su enfermedad, como fatiga, espasticidad, dificultades de aprendizaje y labilidad emocional. Fatiga es la falta subjetiva de energía mental o física, de severidad tal como para interferir en su desempeño escolar habitual y en las actividades extracurriculares, y su frecuencia en niños es tan alta como el 49% de acuerdo a una reciente publicación<sup>27</sup>. Su adecuado reconocimiento permitirá brindar al niño tratamiento específico. La espasticidad es uno de los signos neurológicos prominentes en pacientes adultos y puede observarse también en niños, instalándose como consecuencia de la progresión del proceso degenerativo<sup>28</sup>. El compromiso neurocognitivo y psiquiátrico ha sido demostrado en pacientes pediátricos con EM<sup>27, 29</sup>. Trastornos de ansiedad y depresión han podido ser diagnosticados cuando los niños con EM fueron sometidos a evaluaciones psiquiátricas específicas, por lo que debiera considerarse su inclusión en la atención habitual de estos pacientes.

### ❑ Neuroimágenes

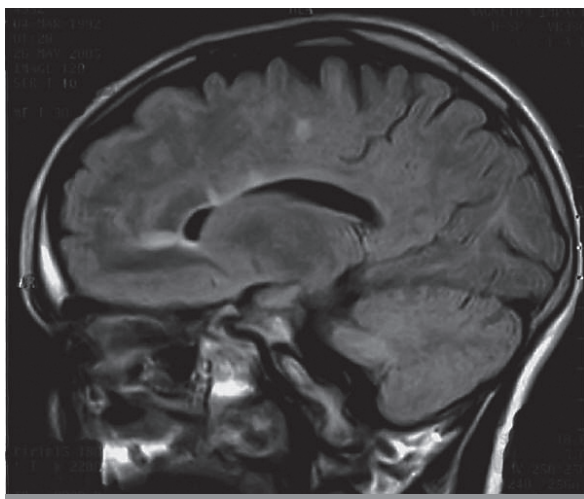
Los estudios de RMN en niños con EM comparten muchas de las características descritas en pacientes adultos, mostrando lesiones multifocales y asimétricas distribuidas en la sustancia blanca del centro semioval adyacente a los ventrículos laterales, sustancia blanca subcortical y cuerpo caloso. Estas lesiones son brillantes o hiperintensas en secuencias específicas como T2 y FLAIR (Figura 1). De forma redondeada u ovoide, las placas suelen mostrar extensiones perpendiculares al eje mayor del cuerpo caloso, denominadas dedos de Dawson (Figura 2)<sup>30-34</sup>. Las lesiones suelen también observarse en el cerebelo, pedúnculos cerebelosos, tronco encefálico, médula espinal y en la sustancia gris profunda de los ganglios basales y tálamos. Puede observarse refuerzo paramagnético (gadolinio) en anillo incompleto o abierto<sup>35</sup> (Figura 3-a) o con un patrón nodular en aquellas lesiones más recientes. El estudio KIDMUS señala que la presencia de lesiones ubicadas perpendicularmente al eje mayor



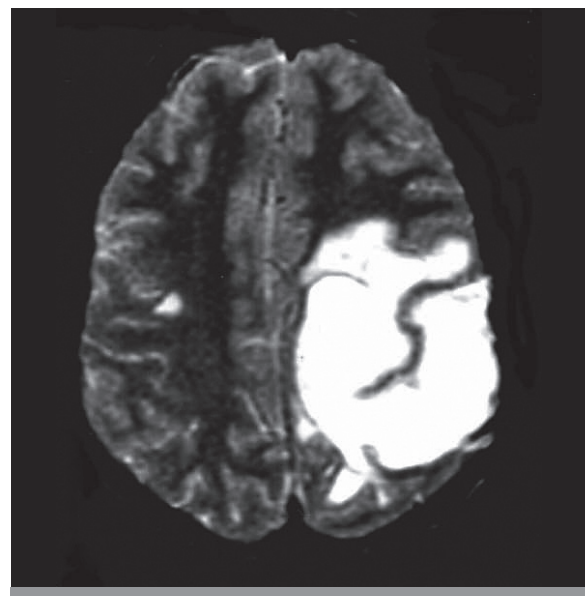
**Figura 1** RMN de cerebro, T2 axial con múltiples lesiones hiperintensas en la sustancia blanca periventricular y yuxtacortical bihemisférica, en oportunidad del primer evento clínico en un adolescente de 15 años, caracterizado por hemiparestesias derechas, seguidas de monoparesia crural derecha y vómitos. El paciente tenía BOC positivas, y desarrolló dos recaídas durante el primer año de enfermedad. Diagnóstico: esclerosis múltiple pediátrica (EM juvenil).



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



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

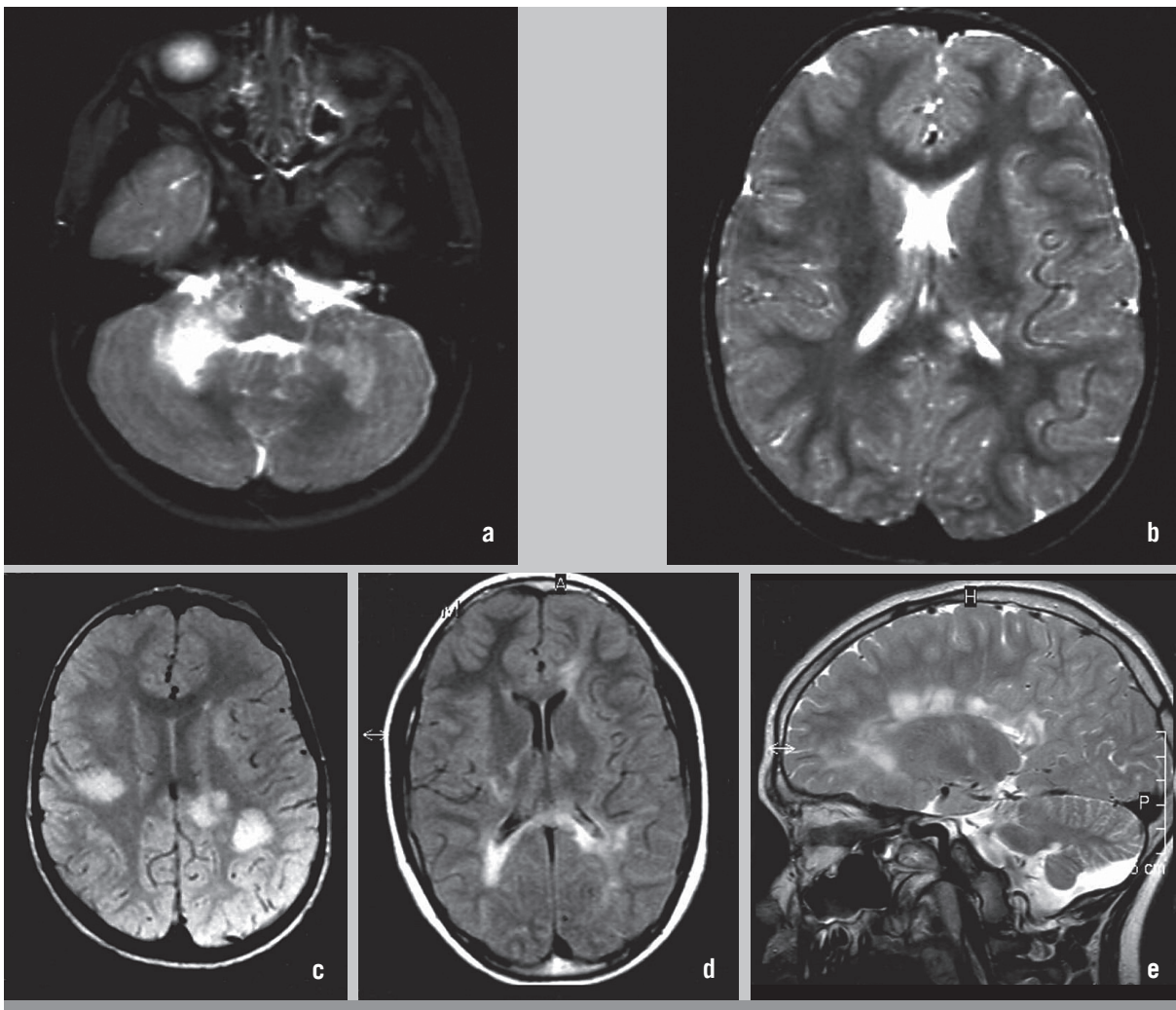


**Figura 3-b** T2 axial: extensa lesión desmielinizante tumefacta. Nótese la pequeña lesión ovoide en la sustancia blanca contralateral. La paciente desarrolló tres recaídas en los siguientes dos años. Diagnóstico: EM pediátrica (infantil).

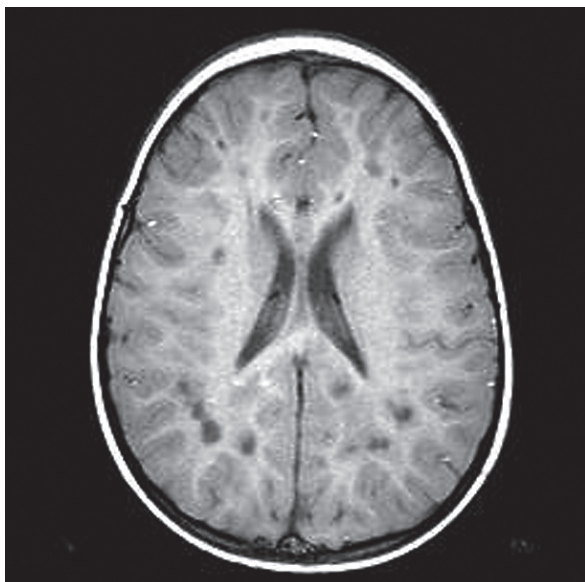
del cuerpo calloso, así como las lesiones de sustancia blanca de bordes bien definidos tuvieron un fuerte valor predictivo de recurrencia en niños con un primer evento desmielinizante<sup>36</sup>.

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

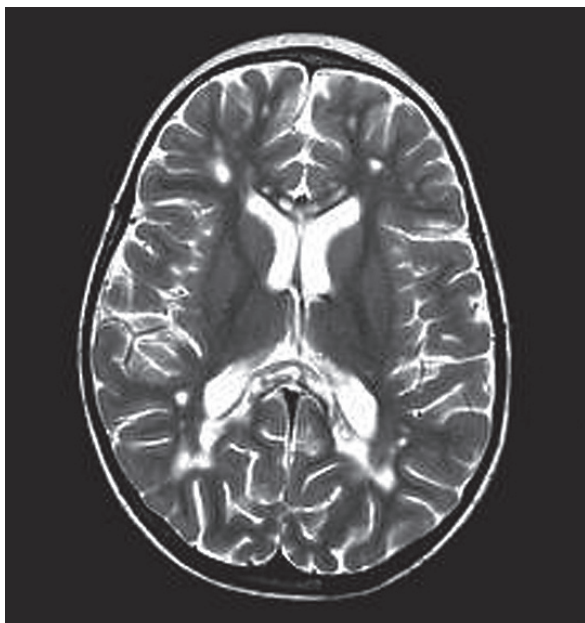
series pediátricas publicadas<sup>19, 33, 34, 37</sup>, características neuroradiológicas identificadas habitualmente en pacientes con EDA<sup>16, 38</sup> (Figuras 4). Algunas placas pueden mostrar aspecto tumefacto, con variable efecto de masa, y son habitualmente diferenciadas de los procesos genuinamente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



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



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



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

gadolinio (Figura 5-a), así como signos indirectos de atrofia encefálica (espacios subaracnoideos amplios, ventriculomegalia y adelgazamiento del cuerpo calloso) (Figura 5-b), suelen observarse en niños con EM cuando desarrollan la forma secundaria progresiva o fase degenerativa de la enfermedad<sup>19</sup>.

Los criterios diagnósticos de McDonald y *col.* aplican los criterios radiológicos publicados por Barkhof y *col.*<sup>32</sup> y Tintoré y *col.*<sup>41</sup> para considerar una "RM positiva" en pacientes adultos, tanto para confirmar la diseminación en espacio como en tiempo, y han sido enunciados con anterioridad. Sin embargo, la aplicación de estos mismos criterios en pacientes pediátricos y en los menores de 10 años en particular resulta problemática. En un estudio recientemente publicado, sólo el 53% de los 20 niños que cumplían criterios diagnósticos de Poser y *col.* para EM clínicamente definida cumplieron los criterios radiológicos de McDonald al momento de su primer evento clínico, y sólo el 67% los cumplió en oportunidad de la subsiguiente recaída<sup>3</sup>.

La reciente revisión de estos criterios<sup>2</sup> acorta el intervalo requerido para la aparición de nuevas lesiones en T2 o con refuerzo post-gadolinio, de 3 meses a sólo 1 mes. Estos nuevos criterios revisados deben también ser validados en pacientes pediátricos.

Los estudios de espectroscopia por RM realizados en niños mostraron hallazgos similares a los reportados en pacientes adultos con EM, con reducción de los niveles de *N*-acetyl-aspartico (*NAA*) en las lesiones agudas (indicando pérdida neuronal), aumento en los niveles de Colina, reflejando remielinización, e incrementos en los de Mioinositol, indicativo de gliosis<sup>42, 43</sup>. Estudios realizados con técnicas de difusión (DTI) muestran que la sustancia blanca aparentemente normal se encuentra mínimamente afectada en niños con EM comparada con controles<sup>44</sup>.

## □ Métodos complementarios de diagnóstico

El análisis del LCR tiene más utilidad en excluir otras condiciones que pueden provocar similares síntomas y signos neurológicos que para establecer el diagnóstico definitivo de EM. El examen físico-químico en la fase aguda del brote inflamatorio suele mostrar pleocitosis linfocitaria en porcentajes variables, observándose los valores más altos (30-33%) en los niños que inician su EM por debajo de 10 años, con una celularidad reportada entre 40 y 103/mm<sup>3</sup> 8, 45, 46.

La detección de bandas oligoclonales (BOC) de IgG en LCR y ausentes en suero está descrita entre el 65-95% de los pacientes adultos con EM<sup>47-50</sup>. La frecuencia reportada en niños es variable y quizás se deba a diferencias en la metodología empleada. La

determinación de las BOC por enfoque isoeléctrico o isoelectrofocalización seguido de inmunofijación<sup>51, 52</sup> es el método más sensible y fue la técnica utilizada por Pohl y *col.* en una cohorte pediátrica con EM, hallando BOC positivas en el 92% de los pacientes<sup>53</sup>.

La realización de potenciales evocados (PE) cerebrales multimodales (visuales, somato sensitivos y auditivos de tronco) en pacientes con eventos clínicos desmielinizantes, puede revelar el compromiso del SNC en áreas diferentes a las implicadas por la semiología neurológica o la historia del paciente. Los PE multimodales realizados en 85 niños con SDA monofocal permitieron demostrar el compromiso adicional de otras áreas anatómicas subclínicas, confirmando la diseminación espacial del proceso<sup>54</sup>. El 82% de los niños evocaron respuestas patológicas en al menos una modalidad, el 40% en dos modalidades y el 13% en las tres. Los PE visuales fueron los más sensibles y revelaron lesiones clínicamente silentes en el 46% de los pacientes.

La determinación de anticuerpos contra diferentes proteínas de la mielina, como la glicoproteína oligodendrocítica de la mielina (MOG) y la proteína básica de la mielina (PBM), parece predecir en forma temprana la conversión de síndromes desmielinizantes aislados a EM definida en pacientes adultos<sup>55</sup>. En un estudio de reciente publicación realizado en niños y adolescentes con EM se encontraron respuestas linfocitarias anti-PBM y un repertorio de respuesta anti-MOG con patrones similares a los observados en un grupo de pacientes adultos con EM<sup>56</sup>.

### ❑ Curso evolutivo y pronóstico

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

Los estudios sobre historia natural de la EM en pacientes adultos muestran que el inicio temprano de la enfermedad así como una larga remisión entre el primer y segundo ataque predicen un pronóstico más favorable<sup>60-62</sup>. En el 40-60% de los niños con EM, la primera recaída suele ocurrir dentro del año que sigue al ataque inicial<sup>8, 58, 59</sup>. La frecuencia de recaídas publicadas en pacientes pediátricos muestra una amplia variación. Mientras un estudio reporta una tasa anual de recaídas promedio de  $0,54 \pm 0,05$  otras series pediátricas describen tasas anuales de recaídas sustancialmente mayores, entre 1,9<sup>63, 64</sup> a 2,8<sup>65</sup>. Los pacientes adultos con EM tienden a mostrar a largo

plazo una disminución espontánea en la frecuencia de recaídas<sup>62</sup>. Los niños con EM tienden a mostrar índices de recaídas más altos que los adultos, tanto en el primer año de enfermedad como en la evolución posterior<sup>7, 19, 23, 24, 59</sup>.

La Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS), diseñada por Kurtzke<sup>66, 67</sup> es el instrumento más utilizado para evaluar discapacidad neurológica debida a un proceso desmielinizante. Si bien es ampliamente utilizada en pacientes adultos con EM, presenta claras limitaciones para su aplicación en niños: no evalúa el compromiso neurocognitivo; no permite apreciar niveles más bajos e intermedios de discapacidad; no permite evaluar el uso de las manos. Los niños con EM son particularmente vulnerables a la disfunción cognitiva<sup>68</sup>. Una amplia variedad de trastornos cognitivos, incluyendo dificultades atencionales, en la nominación, lenguaje, memoria visual y verbal e integración visomotora, se identificaron en un grupo de 10 niños con EM evaluados a través de una amplia batería neuropsicológica<sup>29</sup>. Todos los pacientes mostraron dificultades en al menos un test. Déficit cognitivos similares fueron reportados en otra serie de 35 niños con EM, con un 63% de niños mostrando fallos en un test implementado, y un 37% revelando un compromiso cognitivo mayor con dos áreas involucradas<sup>27</sup>.

Los pacientes con EM de inicio pediátrico requieren entre 16-20 años en promedio de enfermedad para instalar una forma secundaria progresiva de EM y alcanzar puntajes de discapacidad de 4, comparado con los pacientes adultos que requieren 7-10 años<sup>5, 9, 11, 19, 20, 69</sup>. Sin embargo, y a pesar que los niños requieren el doble de tiempo para llegar a una discapacidad sostenida, los estudios de historia natural sugieren que estos pacientes no tratados desarrollan conversión a la forma secundaria progresiva adquiriendo consecuentemente niveles de severa discapacidad, a una edad más temprana que los individuos que inician su enfermedad en la edad adulta<sup>9, 69, 70</sup>.

Frecuencias de mortalidad entre 5-40% han sido reportadas en algunas series pediátricas durante los primeros 10 años de enfermedad<sup>18, 19, 71</sup>.

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

aquellos que no mostraron encefalopatía en el cuadro inicial; y en los que presentaron un curso secundario progresivo<sup>72</sup>. En el estudio italiano se analizó la información disponible de 83 niños con EM, y se describen como factores de riesgo el curso secundario progresivo, la presencia de disfunción esfinteriana en el cuadro inicial y un primer intervalo inter-ataques menor de un año<sup>69</sup>. La información acumulada hasta el momento sugiere que el inicio temprano del proceso desmielinizante, es decir en edad pediátrica, no constituye por sí mismo un factor predictivo de evolución favorable.

Estudios multicéntricos y longitudinales que utilicen criterios diagnósticos y de seguimiento consensuados son necesarios para establecer con mayor precisión la progresión de la enfermedad en pacientes pediátricos, la evolución del compromiso motor, psiquiátrico y cognitivo, así como el efecto potencial de los tratamientos inmunomoduladores<sup>73</sup>.

## □ Síndrome desmielinizante aislado, encefalomiелitis diseminada aguda y esclerosis múltiple

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

El SDA es definido como el primer evento agudo desmielinizante del SNC, monofocal o multifocal, que compromete un área restringida del neuroeje, como los nervios ópticos, tronco encefálico o la médula espinal, en ausencia de fiebre y usualmente sin signos clínicos de encefalopatía (excepto en los SDA que afectan tronco encefálico)<sup>15</sup>. Si bien los factores pronósticos que determinan cuando un niño con un primer SDA o EMDA desarrollará eventualmente una EM no han sido aún establecidos, algunos estudios publicados intentan hacerlo. Los síntomas visuales se ubican entre las manifestaciones iniciales más frecuentes en pacientes adultos con EM (15-30%).

El Grupo de estudio de Neuritis Óptica publicó en 2003 que el riesgo de padecer EM en los 10 años siguientes a un evento único de NO en un paciente adulto era del 38%, riesgo que se incrementaba al 56% si en la RMN de cerebro inicial se detectaba una o más lesiones desmielinizantes<sup>74</sup>. En pacientes pediátricos algunos autores han publicado que el riesgo de padecer EM siguiendo a un evento de NO estaría en el orden del 25% o aún menos<sup>75-79</sup> mientras que otros autores no encontraron diferencia con los datos publicados en adultos<sup>80, 81</sup>.

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

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

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

El riesgo de desarrollar EM siguiendo un evento inicial sugestivo de EMDA varía entre 9,5%<sup>85</sup> y 28%<sup>84</sup>, mientras que otras series pediátricas que utilizaron criterios de inclusión más estrictos reportaron frecuencias menores<sup>38</sup>.

Si bien las neuroimágenes pueden ser de ayuda diagnóstica, no pueden aún ser utilizados como factores predictivos de desarrollo de EM dado que varias de las características consideradas "patognomónicas" de EM también pueden observarse en pacientes con EMDA. Hynson y col.<sup>86</sup> describe que las lesiones periventriculares, así como las ubicadas en el cuerpo calloso y núcleos grises profundos, fueron observadas más frecuentemente en aquellos pacientes que desarrollaron EM. Sin embargo, hallazgos similares fueron observados en la etapa aguda de casos típicos de EMDA en otras series pediátricas<sup>84, 87</sup>. El seguimiento radiológico de estos niños sí tiene valor diagnóstico cuando es capaz de revelar nuevas lesiones hiperintensas con o sin recaída clínica, confirmando la diseminación en tiempo del proceso desmielinizante<sup>16</sup>.

La presencia de BOC en LCR en el momento del evento inicial muestra frecuencias variables en niños con EM, con valores que oscilan entre el 92%<sup>53</sup> y el 40%<sup>82</sup>, así como también se han observado en el 29% de los pacientes con EMDA<sup>84</sup>. Por lo tanto, la sola presencia de BOC en LCR no podría usarse

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

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

### □ Etiopatogenia

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

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

<b>Tabla I</b> Condiciones que presentan BOC 1 (+) en LCR
<b>Enfermedades Inflammatorias:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Esclerosis múltiple.</li> <li>- Lupus eritematoso sistémico.</li> <li>- Enfermedad de Behçet.</li> <li>- Síndrome de Sjogren primario.</li> <li>- Panarteritis nudosa.</li> </ul>
<b>Enfermedades infecciosas:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Encefalitis viral.</li> <li>- Neuroborreliosis.</li> <li>- Neurosífilis.</li> <li>- Panencefalitis esclerosante subaguda.</li> <li>- Panencefalitis progresiva por rubeola.</li> <li>- Criptococosis de SNC.</li> </ul>
<b>Síndrome de Guillain-Barré y otras neuropatías periféricas</b>
<b>Neoplasias y síndromes paraneoplásicos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Linfomas.</li> <li>- Lesiones expansivas.</li> <li>- Carcinomatosis meníngea.</li> </ul>
<b>Sarcoidosis</b>

\*1 BOC: bandas oligoclonales.

<b>Tabla II</b> Esclerosis múltiple pediátrica: diagnósticos diferenciales
<b>Infecciones de SNC:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Encefalitis viral aguda (HSV, enterovirus, etc.)*</li> <li>- Infecciones por mycoplasma*.</li> <li>- Infección por HTLV-1 (mielopatía crónica progresiva).</li> <li>- Tuberculomas de SNC.</li> <li>- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.</li> <li>- Neurosífilis (VIH).</li> <li>- Neuroborreliosis o Enfermedad de Lyme.</li> <li>- Panencefalitis esclerosante subaguda.</li> </ul>
<b>Condiciones desmielinizantes para o post infecciosas:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Encefalomielitis diseminada aguda (EMDA monofásica)</li> <li>- EMDA recurrente*.</li> <li>- EMDA multifásica*.</li> <li>- Neuritis óptica (NO): síndrome desmielinizante aislado monofásico.</li> <li>- NO recurrente.</li> <li>- Mielitis transversa (MT): síndrome desmielinizante aislado monofásico.</li> <li>- MT recurrente.</li> <li>- Neuromielitis óptica o enfermedad de Devic*.</li> </ul>
<b>Condiciones inmunológicas-vasculitis:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lupus eritematoso sistémico*.</li> <li>- Enfermedad de Behçet.</li> <li>- Síndrome de Sjögren.</li> <li>- Artritis reumatoidea.</li> <li>- Histiocitosis de células de Langerhans.</li> <li>- Vasculitis aislada de SNC*.</li> </ul>
<b>Desórdenes vasculares:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome antifosfolípido.</li> <li>- Enfermedad de Moya-Moya.</li> <li>- CADASIL.</li> <li>- Disección vascular.</li> <li>- Migraña complicada.</li> </ul>
<b>Lesiones estructurales:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gliomatosis cerebri*.</li> <li>- Linfoma de SNC.</li> </ul>
<b>Trastornos metabólicos y/o genéticos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucodistrofias hereditarias (ALD-X, LM).</li> <li>- Con evolución fluctuante: encefalomiopatía mitocondrial*, trastornos de la beta-oxidación.</li> <li>- Deficiencia de vitamina B12 y defectos de la síntesis de cobalamina.</li> <li>- Defectos del metabolismo del folato.</li> </ul>
<b>Patología medular subaguda, crónica y/o recurrente:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumor medular.</li> <li>- Siringomielia.</li> <li>- Médula anclada.</li> <li>- Malformación arteriovenosa espinal o de tronco.</li> <li>- Degeneración combinada subaguda de médula espinal (deficiencia B12).</li> <li>- Malformación de Arnold-Chiari.</li> <li>- Neuromielitis óptica.</li> </ul>
<b>Otras:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).</li> <li>- Atrofia óptica de Leber.</li> <li>- Trastornos psiquiátricos.</li> </ul>

\*Diagnósticos diferenciales más relevantes en pediatría.

probable<sup>88</sup>. Entre los agentes infecciosos implicados en la actualidad figuran el virus herpes, en particular herpes virus humano 6, Epstein Barr virus (EBV), paramixovirus, retrovirus endógenos como el HERV-W y *Chlamydia pneumoniae*<sup>89-93</sup>. Un estudio de reciente publicación reporta que el 83% de los niños estudiados mostraron evidencia serológica de una infección remota por EBV, comparado con el 42% observado en un grupo control<sup>90</sup>.

Pero además de una infección viral temprana debe existir una reacción auto inmune dirigida hacia alguno de los componentes de la mielina. La mayoría de los pacientes con EM estudiados exhiben reactividad de células-T hacia varios epitopes de la mielina, generando una respuesta auto-inmune órgano-específica<sup>94</sup>. Las proteínas de la mielina involucradas en esta respuesta son la proteína básica de la mielina (PBM), la proteína proteolipídica (PLP), la glicoproteína asociada a la mielina (MAG) y la glicoproteína oligodendrocítica de la mielina (MOG).

La implicancia de factores genéticos surge de la observación de casos familiares de EM y de estudios que muestran una tasa mayor de concordancia en gemelos monocigotas que en dicigotas. El gen más frecuentemente asociado a EM hasta el presente es el HLA-*DRB1* (6p21), siendo su alelo DR2 el más frecuentemente involucrado<sup>95-97</sup>. La asociación con el gen HLA-*DRB1*\*15 o HLA-*DR2* ha sido comprobada en un estudio con pacientes con EM juvenil, encontrando frecuencias similares a las descritas en pacientes adultos con EM<sup>97</sup>.

## □ Tratamiento

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

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

no exceder las 4-6 semanas. La dosis recomendada de Prednisona es 1 mg/kg/día en una dosis matinal, durante 7-10 días, con reducción gradual del 25% cada 5 días, hasta su suspensión. Cuando el empleo de corticoides esté contraindicado, el uso de Gammaglobulina endovenosa puede ser una opción para el tratamiento de un evento agudo, a una dosis de 1 g/kg/día en dos días consecutivos, aunque su eficacia no ha sido formalmente investigada<sup>98-104</sup>. Cuando el paciente no muestra mejoría sustancial con los tratamientos referidos puede estar indicado el recambio plasmático terapéutico<sup>105</sup>. El uso de corticoides en forma crónica no tiene indicación, ya que demostró no modificar la evolución natural de la enfermedad en pacientes adultos, agregando los efectos secundarios que su utilización crónica supone en los niños.

Los tratamientos inmunomoduladores han demostrado reducir la tasa de recaídas así como la actividad en la RMN a través de estudios controlados en pacientes adultos con EM-RR. Disponemos en la actualidad de tres interferones beta (dos IFN  $\beta$ -1a y un IFN  $\beta$ -1b) y Acetato de Glatiramer (AG) para el tratamiento de la EM-RR, en inyecciones intramusculares o subcutáneas. Ninguno de estos tratamientos ha sido formalmente aprobado para niños. Si bien se han comunicado algunas experiencias, los datos actuales sobre tolerabilidad y eficacia en pacientes pediátricos son todavía muy limitados, particularmente en los niños menores de 10 años<sup>104</sup>.

### Interferón $\beta$ -1a intramuscular (IFN $\beta$ -1a IM)

La experiencia reportada hasta el momento, aunque limitada, parece indicar que su uso en niños es bien tolerado. En un grupo de 9 niños tratados durante 17 meses (promedio) con IFN  $\beta$ -1a IM, los efectos adversos más frecuentes fueron cefalea y síntomas pseudo-gripales<sup>106</sup>. La dosis utilizada fue la sugerida para pacientes adultos, de 30 ug IM, 1 vez por semana. Una publicación reciente describe buena tolerabilidad y una tendencia a la reducción de las recaídas, utilizando dosis subóptimas de 15 ug de IFN $\beta$ -1a IM<sup>107</sup>.

### Interferón $\beta$ -1a subcutáneo (IFN $\beta$ -1a s.c.)

Dos estudios de reciente publicación reportan resultados en dos series pediátricas. Un grupo de 51 pacientes con EM iniciaron tratamiento con IFN  $\beta$ -1a s.c. antes de los 16 años<sup>63</sup>. Los eventos adversos fueron comparables a los observados en pacientes adultos tratados, como síntomas pseudo-gripales y gastrointestinales leves, y alteraciones de laboratorio. Sin embargo, 6 pacientes dejaron el tratamiento por eventos adversos (cefalea, depresión, reacción sistémica, náuseas, fatiga, necrosis en sitio de inyección), 2 por rechazar las aplicaciones, y 1 niño por falta de

eficacia. Dos eventos adversos serios fueron registrados: depresión en un paciente, y una reacción sistémica con edema generalizado, fatiga y debilidad en otro niño, resolviéndose ambos con la interrupción de la terapia. Con una duración del tratamiento de 1,5 años en promedio, la tasa anual de recaídas descendió de 1,9 a 0,8. La mayoría de los pacientes iniciaron tratamiento con la dosis de 22 ug s.c. 3 veces por semana, dosis que fue incrementada a 44 ug si la actividad de la enfermedad aumentaba.

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

#### **Interferón $\beta$ -1b subcutáneo (IFN $\beta$ -1b s.c.)**

Un estudio colaborativo multicéntrico (8 centros), multinacional y retrospectivo, ha sido recientemente completado. Se evaluaron resultados en 39 pacientes con EM tratados antes de los 18 años con IFN  $\beta$ -1b. Durante un período de tratamiento de 29,2 meses (media), no se registraron eventos adversos serios o inesperados, y los síntomas y alteraciones de laboratorio observados fueron similares a los reportados en pacientes adultos. Sin embargo, 22 pacientes discontinuaron tratamiento por diferentes razones: falta de adherencia (4 pacientes); falta de eficacia (5); dolor en el sitio de inyección (1); falta de cobertura (4); sin seguimiento (5), y motivo desconocido (3)<sup>109, 110</sup>.

Estos resultados reflejan un razonable perfil de tolerabilidad del IFN  $\beta$ -1b, como el informado en otras dos publicaciones. Un niño de 7 años con EM-RR fue tratado durante 3 años con beneficio clínico y excelente tolerabilidad<sup>111</sup>. Un adolescente de 15 años

con EM-SP también mostró sustancial beneficio con el tratamiento<sup>112</sup>. La dosis utilizada en estas publicaciones fue la recomendada para adultos, 8 MUI (0,25 mg) en días alternos, en inyección s.c. Es recomendable llegar a esta dosis en forma gradual y monitorear la tolerabilidad y los cambios de laboratorio durante el proceso.

#### **Acetato de Glatiramer (AG)**

Una importante ventaja del AG sobre los interferones es su excelente perfil de tolerabilidad. Sin embargo, su régimen de administración con inyecciones diarias es desventajoso y poco placentero para los pacientes pediátricos. La experiencia con el uso de AG en siete pacientes que iniciaron tratamiento antes de los 16 años confirma su buena tolerabilidad<sup>113</sup>. El 28% refirió dolor en el sitio de inyección, y el 14% la reacción sistémica transitoria típica del AG. Durante los dos años de tratamiento, 2 de los 7 pacientes se encontraban libres de recaídas, pero 3 discontinuaron tratamiento por recaídas frecuentes y progresión de la discapacidad. La tasa de recaídas pre-tratamiento (mediana) de 4 (rango 2-4) cayó a 1 (0-4) en el primer año, y a 0 (0-4) en el año subsiguiente.

Un estudio multicéntrico y retrospectivo evaluó la tolerabilidad y eficacia del AG en 27 niños con EM. Los eventos adversos observados fueron comparables con los descritos en pacientes adultos, si bien el 15% (4/27) debió interrumpir el tratamiento en forma temporaria o permanente. El tiempo promedio de tratamiento fue 20 meses, con una reducción del 56% en la tasa de recaídas<sup>114</sup>. La dosis de AG utilizada en niños es la indicada para adultos, 1 ml (20 mg) diarios, en inyección subcutánea.

#### **Estudios que utilizaron varios inmunomoduladores**

Un estudio retrospectivo reporta los resultados observados en 16 adolescentes con EM tratados con los tres interferones<sup>115</sup>. Los eventos adversos fueron leves en todos los casos (mialgias y síntomas pseudo-gripales) y los cambios de laboratorio transitorios. Con una media de tratamiento de solo 1 año, 4 pacientes (25%) que recibían IFN  $\beta$ -1a IM interrumpieron el tratamiento por frecuentes recaídas.

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

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

El tratamiento aplicado a 47 niños con EM con los dos IFN  $\beta$ -1a, en diferentes dosis y frecuencias, y AG, mostró reducción de la tasa de recaídas en todos los grupos, así como detención de la progresión. El tratamiento debió ser interrumpido en 3 pacientes por ineficacia, y en 2 por eventos adversos<sup>118</sup>.

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

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

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

## BIBLIOGRAFÍA

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

- 18.- Bauer HJ, Hanefeld FA. Multiple sclerosis. Its impact from childhood to old age. *Mayor Problems in Neurology* N° 26, W. B. Saunders Company, 1993.
- 19.- Tenenbaum S. Esclerosis múltiple infantil. En: V Ruggieri, R Caraballo, H Arroyo (Eds.). *Temas de Neuropediatria*. 1° edición, Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 2005: 195-210.
- 20.- Ghezzi A. Clinical characteristics of multiple sclerosis with early onset. *Neurol Sci* 2004 Nov; 25 Suppl 4: S336-9.
- 21.- Duquette P, Girard M. Hormonal factors in susceptibility to multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurol Neurosurg* 1993 Apr; 6 (2): 195-201.
- 22.- Haliloglu G, Anlar B, Aysun S, et al. Gender prevalence in childhood multiple sclerosis and myasthenia gravis. *J Child Neurol* 2002 May; 17 (5): 390-392.
- 23.- Ruggieri M, Iannetti P, Polizzi A, et al. Multiple sclerosis in children under 10 years of age. *Neurol Sci* 2004 Nov; 25 Suppl 4: S326-35.
- 24.- Legido A, Tenenbaum S, Katsetos Ch, Menkes J. Autoimmune and post infectious diseases. En: JH Menkes, HB Sarnat, BL Maria. *Child Neurology Seventh Edition*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2006: 557-657.
- 25.- Weng WC, Yang CC, Yu TW, et al. Multiple sclerosis with childhood onset: report of 21 cases in Taiwan. *Pediatr Neurol* 2006 Nov; 35 (5): 327-334.
- 26.- Pinhas-Hamiel O, Sarova-Pinhas I, Achiron A. Multiple sclerosis in childhood and adolescence: clinical features and management. *Paediatr Drugs* 2001; 3 (5): 329-336.
- 27.- MacAllister WS, Belman AL, Milazzo M, et al. Cognitive functioning in children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology* 2005 Apr 26; 64 (8): 1422-1425.
- 28.- Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, et al. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2004 Oct; 10 (5): 589-595.
- 29.- Banwell BL, Anderson PE. The cognitive burden of multiple sclerosis in children. *Neurology* 2005 Mar 8; 64 (5): 891-894.
- 30.- Francis GS, Evans AC, Arnold DL. Neuroimaging in multiple sclerosis. In: J Antel, ed. *Neurologic Clinics: Multiple sclerosis*. W. B. Saunders Company, 1995; vol 13: 147-71.
- 31.- van der Knaap MS, Valk J. Multiple Sclerosis. In: MS van der Knaap, J Valk, eds.: *Magnetic Resonance of Myelin, Myelination and Myelin Disorders*. 2<sup>nd</sup> edition, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1995: 297-313.
- 32.- Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997 Nov; 120 (Pt11): 2059-69.
- 33.- Tenenbaum S, Chamoles N, Segura M, et al. Clinical and neuroimaging features of 18 patients with childhood and juvenile multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 1998; 4: 316 (Abstract).
- 34.- Tenenbaum S, Segura M, Miranda M, et al. Clinical and Paraclinical differences between Childhood and Juvenile Multiple Sclerosis. *Neurology* 1999; 56 (Suppl 2): 500 (Abstract).
- 35.- Masdeu JC, Moreira J, et al. The open ring. A new imaging sign in demyelinating disease. *J Neuroimaging* 1996 Apr; 6 (2): 104-107.
- 36.- Mikaeloff Y, Adamsbaum C, Husson B, et al. MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination in childhood. *Brain* 2004 Sep; 127 (Pt 9): 1942-1947.
- 37.- Hanefeld F, Bauer HJ, Christen HJ, et al. Multiple sclerosis in childhood: report of 15 cases. *Brain Dev* 1991 Nov; 13 (6): 410-416.
- 38.- Tenenbaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology* 2002 Oct 22; 59 (8): 1224-1231.
- 39.- Rusin J, Vezina G, Chaddock W, et al. Tumoral multiple sclerosis of the cerebellum in a child. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995 May; 16 (5): 1164-1166.
- 40.- Triulzi F. Neuroradiology of multiple sclerosis in children. *Neurol Sci* 2004 Nov; 25 (Suppl 4): 340-343.
- 41.- Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000 Apr; 21 (4): 702-706.
- 42.- Bruhn H, Frahm J, Merboldt KD, et al. Multiple sclerosis in children: cerebral metabolic alterations monitored by localized proton magnetic resonance spectroscopy *in vivo*. *Ann Neurol* 1992 Aug; 32 (2): 140-150.
- 43.- Wolinsky JS, Narayana PA. Magnetic resonance spectroscopy in multiple sclerosis: window into the diseased Brain *Curr Opin Neurol* 2002 Jun; 15 (3): 247-251.
- 44.- Mezzapesa DM, Rocca MA, Falini A, et al. A preliminary diffusion tensor and magnetization transfer magnetic resonance imaging study of early-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004 Mar; 61 (3): 366-368.
- 45.- Rust RS. Multiple sclerosis, acute disseminated encephalomyelitis, and related conditions. *Semin Pediatr Neurol* 2000 Jun; 7 (2): 66-90.
- 46.- Banwell BL. Paediatric multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004 May; 4 (3): 245-252.
- 47.- Johnson KP, Nelson BJ. Multiple sclerosis: diagnostic usefulness of cerebrospinal fluid. *Ann Neurol* 1977; 2: 425-431.
- 48.- Link H. Contribution of CSF studies to diagnosis of

- multiple sclerosis. *Ital J Neurol Sci* 1987 Jun; Suppl 6: 57-69.
- 49.- Taylor-Robinson SD. Grand Rounds- Hammersmith Hospitals: Distinguishing acute disseminated encephalomyelitis from multiple sclerosis. *BMJ* 1996; 313: 802-804.
- 50.- McLean BN, Luxton RW, Thompson EJ. A study of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological disease using isoelectric focusing and the Log IgG-index. A comparison and diagnostic applications. *Brain* 1990 Oct; 113 (Pt5): 1269-1289.
- 51.- Link H. Cerebrospinal fluid in immunological CNS diseases. In: JA Aarli, WMH Behand, PO Beha, eds. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1987: 444-466.
- 52.- Verbeek MM, de Reus HP, Weykamp CW. Comparison of methods for the detection of oligoclonal IgG bands in cerebrospinal fluid and serum: results of the Dutch Quality Control Survey. *Clin Chem* 2002 Sep; 48 (9): 1578-1580.
- 53.- Pohl D, Rostasy K, Reiber H, Hanefeld F. CSF characteristics in early-onset multiple sclerosis. *Neurology* 2004 Nov 23; 63 (10): 1966-1967.
- 54.- Pohl D, Rostasy K, Treiber-Held S, et al. Pediatric multiple sclerosis: detection of clinically silent lesions by multimodal evoked potentials. *J Pediatr* 2006 Jul; 149 (1): 125-127.
- 55.- Berger T, Rubner P, Schautzer F, et al. Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. *N Engl J Med* 2003 Jul 10; 349 (2): 139-145.
- 56.- Correale J, Tenenbaum S. Myelin basic protein and myelin oligodendrocyte glycoprotein T-cell repertoire in childhood and juvenile multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2006 Aug; 12 (4): 412-420.
- 57.- Sevón M, Sumelahti ML, Tienari P, et al. Multiple sclerosis in childhood and its prognosis. *Int MSJ* 2001; 8 (1): 29-33.
- 58.- Boutin B, Esquive E, Mayer M, et al. Multiple sclerosis in children: report of clinical and paraclinical features of 19 cases. *Neuropediatrics* 1988 Aug; 19 (3): 118-123.
- 59.- Cole GF, Stuart CA. A long perspective on childhood multiple sclerosis. *Dev Med Child Neurol* 1995 Aug; 37 (8): 661-666.
- 60.- Phadke JG, Downie AW. Epidemiology of multiple sclerosis in the north-east (Grampian region) of Scotland. An update. *J Epidemiol Community Health* 1987 Mar; 41(1): 5-13.
- 61.- Confavreux C, Aimard G, Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain* 1980 Jun; 103 (2): 281-300.
- 62.- Kremenutzky M. La historia natural de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2000 May 16-31; 30 (10): 967-972.
- 63.- Pohl D, Rostasy K, Gartner J, Hanefeld F. Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. *Neurology* 2005 Mar 8; 64 (5): 888-890.
- 64.- Tenenbaum S, Segura M. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis. *Neurology* 2006 Aug 8; 67 (3): 511-513.
- 65.- Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, et al. Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study. *Mult Scler* 2005 Aug; 11 (4): 420-424.
- 66.- Kurtzke JF. Further notes on disability evaluation in multiple sclerosis with scale modifications. *Neurology* 1965 Jul; 15: 654-661.
- 67.- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
- 68.- Kalb RC, DiLorenzo TA, LaRocca NA, et al. The impact of early-onset multiple sclerosis on cognitive and psychosocial indices. *Int J MS Care* 1999 Sep; 1 (1): 2-17.
- 69.- Simone IL, Carrara D, Tortorella C, et al. Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology* 2002 Dec 24; 59 (12): 1922-1928.
- 70.- Trojano M, Liguori M, Bosco ZG, et al. Age-related disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002 Apr; 51 (4): 475-480.
- 71.- Bauer HJ, Hanefeld F. Multiple Sklerose im Kindesalter. In: F Hanefeld, D Rating, HJ Christen (eds.): Aktuelle Neuropädiatrie 1989. Berlin, Springer-Verlag, 1990: 285-298.
- 72.- Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, et al. Prognostic factors for early severity in a childhood multiple sclerosis cohort. *Pediatrics* 2006 Sep; 118 (3): 1133-1139.
- 73.- Chitnis T. Pediatric Multiple Sclerosis. *The Neurologist* 2006 Nov; 12 (6): 299-310.
- 74.- Beck RW, Trobe JD, Moke PS, et al. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 944-949.
- 75.- Visudhiphan P, Chiemchanya S, Santadusit S. Optic neuritis in children: recurrence and subsequent development of multiple sclerosis. *Pediatr Neurol* 1995; 13 (4): 293-295.
- 76.- Lucchinetti CF, Kiers L, O'Duffy A, et al. Risk factors for developing multiple sclerosis after childhood optic neuritis. *Neurology* 1997 Nov; 49 (5): 1413-1418.
- 77.- Morales DS, Siatkowski RM, Howard CW, Warman R. Optic neuritis in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000 Sep-Oct; 37 (5): 254-259.

- 78.- Lana-Peixoto MA, Andrade GC. The clinical profile of childhood optic neuritis. *Arq Neuropsiquiatr* 2001 Jun; 59 (2-B): 311-317.
- 79.- Parkin PJ, Hierons R, McDonald WI. Bilateral optic neuritis. A long-term follow-up. *Brain* 1984 Sep; 107 (Pt 3): 951-964.
- 80.- Riikonen R, Donner M, Erkkila H. Optic neuritis in children and its relationship to multiple sclerosis: a clinical study of 21 children. *Dev Med Child Neurol* 1988 Jun; 30 (3): 349-359.
- 81.- Mizota A, Niimura M, chi-Usami E. Clinical characteristics of Japanese children with optic neuritis. *Pediatr Neurol* 2004 Jul; 31 (1): 42-45.
- 82.- Mikaeloff Y, Suissa S, Vallee L, *et al.* First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: prognostic factors for multiple sclerosis and disability. *J Pediatr* 2004 Feb; 144 (2): 246-252.
- 83.- Confavreux C, Compston DA, Hommes OR, *et al.* ED-MUS, a European database for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992 Aug; 55 (8): 671-676.
- 84.- Dale RC, de Sousa C, Chong WK, Cox TC, Harding B, Neville BG. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain* 2000 Dec; 123 Pt 12: 2407-2422.
- 85.- Leake JA, Albani S, Kao AS, *et al.* Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiologic, clinical and laboratory features. *Pediatr Infect Dis J* 2004 Aug; 23 (8): 756-64.
- 86.- Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, *et al.* Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology* 2001 May 22; 56 (10): 1308-1312.
- 87.- Murthy SN, Faden HS, Cohen ME, Bakshi R. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics* 2002; 110 (2): 21-28.
- 88.- Compston A. Genetic susceptibility and epidemiology. In: Lazzarini RA, editor. *Myelin Biology and Disorders*. St. Louis, MO. Elsevier Academic 2003; 701-731.
- 89.- Pohl D, Rostasy K, Krone B, *et al.* Baló's concentric sclerosis associated with primary human herpesvirus 6 infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 Dec; 76 (12): 1723-1725.
- 90.- Alotaibi S, Kennedy J, Tellier R, *et al.* Epstein-Barr virus in pediatric multiple sclerosis. *JAMA* 2004 Apr 21; 291 (15): 1875-1879.
- 91.- Levin LI, Munger KL, Rubertone MV, *et al.* Temporal relationship between elevation of Epstein Barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis. *JAMA* 2005 May 25; 293 (20): 2496-2500.
- 92.- Munger KL, Peeling RW, Hernan MA, *et al.* Infection with Chlamydia pneumoniae and risk of multiple sclerosis. *Epidemiology* 2003 Mar; 14 (2): 141-147.
- 93.- Johnson RT, Major E. Infectious demyelinating diseases. In: Lazzarini RA, editor. *Myelin Biology and Disorders*. St. Louis, MO. Elsevier Academic, 2003; 953-983.
- 94.- Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2004 Mar; 113 (6): 788-794.
- 95.- Stewart GJ, McLeod JG, Basted A, *et al.* HLA family studies and multiple sclerosis: A common gene, dominantly expressed. *Hum Immunol* 1981 Aug; 3 (1): 13-29.
- 96.- Haines JL, Ter-Minassian M, Bazyk A, *et al.* A complete genomic screen for multiple sclerosis underscores a role for the major histocompatibility complex. The Multiple Sclerosis Genetics Group. *Nat Genet* 1996; 13: 469-471.
- 97.- Boiko AN, Gusev EI, Sudomoina HA, *et al.* Association and linkage of juvenile MS with HLA-DR2(15) in Russians. *Neurology* 2002 Feb 26; 58 (4): 658-60.
- 98.- Finsterer J, Grass R, Stollberger C, Mamoli B. Immunoglobulins in acute, parainfectious, disseminated encephalo-myelitis. *Clin Neuropharmacol* 1998 Jul-Aug; 21 (4): 258-261.
- 99.- Nishikawa M, Ichiyama T, Hayashi T, Ouchi K, Furukawa S. Intravenous immunoglobulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatr Neurol* 1999 Aug; 21 (2): 583-586.
- 100.- Apak RA, Anlar B, Saatci I. A case of relapsing acute disseminated encephalomyelitis with high dose corticosteroid treatment. *Brain Dev* 1999 Jun; 21 (4): 279-282.
- 101.- Pradhan S, Gupta RP, Shashank S, Pandey N. Intravenous immunoglobulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis. *J Neurol Sci* 1999 May 1; 165 (1): 56-61.
- 102.- Sahlas DJ, Miller SP, Guerin M, *et al.* Treatment of acute disseminated encephalomyelitis with intravenous immunoglobulin. *Neurology* 2000 Mar 28; 54 (6): 1370-1372.
- 103.- Murthy KSN, Faden HS, Cohen ME, Bakshi R. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics* 2002 Aug; 110: 21-28.
- 104.- Pohl D, Waubant E, Banwell B, Chabas D, Chitnis T, Weinstock-Guttman B, Tenenbaum S, with the International Pediatric MS Study Group. Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants. *Neurology* 2007 April 17; 68 (16 Suppl 2): S54-65.
- 105.- Takahashi I, Sawaishi Y, Takeda O, *et al.* Childhood multiple sclerosis treated with plasmapheresis. *Pediatr Neurol* 1997 Jul; 17 (1): 83-87.
- 106.- Waubant E, Hietpas J, Stewart T, *et al.* Interferon beta-1a in children with multiple sclerosis is well tolerated. *Neuropediatrics* 2001 Aug; 32 (4): 211-213.
- 107.- Pakdaman H, Fallah A, Sahraian MA, *et al.* Treatment

- of early onset multiple sclerosis with suboptimal dose of interferon beta-1a. *Neuropediatrics* 2006 Aug; 37 (4): 257-260.
- 108.- Tenenbaum S, Segura MJ. Interferon beta-1a is effective and well tolerated in paediatric patients: results of a 6-year study. *Multiple Sclerosis* 2005; 11 (Suppl 1): S78 (Abstract).
- 109.- Tenenbaum S, Banwell B, Boiko A, *et al.* Treatment of childhood and adolescent multiple sclerosis with interferon Beta-1b. *Neurology* 2005; 64 (Suppl 1): A384 (Abstract).
- 110.- Banwell B, Reder AT, Krupp L, Tenenbaum S, *et al.* Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2006 Feb 28; 66 (4): 472-476.
- 111.- Adams AB, Tyor WR, Holden KR. Interferon Beta-1b and childhood multiple sclerosis. *Pediatr Neurol* 1999 Jul; 21 (1): 481-483.
- 112.- Schilling S, Haertel C, Sperner J. Follow-up of Interferon Beta-1b treatment in a 15-year-old patient with secondary progressive multiple sclerosis. *Neuropediatrics* 2002; 33: A31 (Abstract).
- 113.- Kornek B, Bernet G, Balassy C, *et al.* Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics* 2003 Jun; 34 (3): 120-126.
- 114.- Krupp L, Banwell B, Picone M, *et al.* Safety and tolerability of Copaxone® in paediatric patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2005; 11 (Suppl 1): S85 (Abstract).
- 115.- Mikaeloff Y, Moreau T, Debouverie M, *et al.* Interferon-beta treatment in patients with childhood-onset multiple sclerosis. *J Pediatr* 2001 Sep; 139 (3): 443-446.
- 116.- Tenenbaum S, Segura M, Fejerman N. Disease-modifying therapies in childhood and juvenile multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2001; 7 (Suppl 1): S57 (Abstract).
- 117.- Tenenbaum S, Segura MJ. Clinical effect of disease-modifying therapies in early-onset multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62 (Suppl 5): A488 (Abstract).
- 118.- Ghezzi A, Gallo P, Marrosu G, *et al.* Effectiveness and tolerability of immunomodulatory drugs in multiple sclerosis during childhood or adolescence. *Neurology* 2004; 62 (Suppl 5): A487 (Abstract).

DRA. ANA ALONSO TORRES  
Instituto Neurociencias Clínicas  
Servicio de Neurología  
Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

## Etiopatogenia

### ► **Multiple sclerosis with and without CSF bands: clinically indistinguishable but immunogenetically distinct**

Imrell K, Landtblom AM, Hillert J, Masterman T.  
*Neurology* 2006 Septiembre 26; 67 (6):1062-1064.

En el estudio se analiza la población de pacientes con esclerosis múltiple (EM) de Suecia. Trata de demostrar que los pacientes con y sin bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo (LCR) constituyen dos subpoblaciones distintas. Las características clínicas analizadas son similares en los dos grupos de pacientes, incluyendo distribución por sexos, edad de inicio, proporción de casos primarios progresivos, tasas de positividad en la resonancia magnética (RMN) y discapacidad. En cambio, los hallazgos en la distribución de HLA sugieren que se trata de dos subpoblaciones diferenciadas desde un punto de vista inmunogenético.

## Clínica

### ► **Fertility in patients with multiple sclerosis: current knowledge and future perspectives**

Cavalla P, Rovei V, Masera S, Vercellino M, Massobrio M, Mutani R, Revelli A.  
*Neurological Sciences* 2006 Septiembre; 27 (4): 231-239.

Se trata de una revisión sobre los factores que pueden influenciar en la fertilidad de los pacientes de esclerosis múltiple, tanto debido a problemas endocrinos o a trastornos sexuales como secundarios a los tratamientos recibidos. Se analizan además las posibilidades terapéuticas en estos pacientes, hormonales, de reproducción asistida, y métodos para preservar la fertilidad en pacientes que van a recibir tratamientos citotóxicos.

### ► **Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis**

Feuillet L, Reuter F, Audoin B, Malikova I, Barrau K, Cherif AA, Pelletier J.  
*Multiple Sclerosis* 2007 Enero; 13 (1): 124-127.

El déficit cognitivo en los pacientes de esclerosis múltiple es muy frecuente y la prevalencia varía

según el curso de la enfermedad. Se investiga la presencia de este déficit en estadios muy iniciales de la enfermedad. Se evalúa el estado cognitivo de un grupo de cuarenta pacientes que han sufrido un episodio clínico aislado sugestivo de EM, comparándolo con treinta sujetos sanos. Los pacientes presentaban frecuentemente (57%) un déficit significativo focalizado en memoria, velocidad de procesamiento de información, atención y funciones ejecutivas.

### ► **Cognitive slowing in multiple sclerosis is strongly associated with brain volume reduction**

Lazeron RH, de Sonneville LM, Scheltens P, Polman CH, Barkhof F.  
*Multiple Sclerosis* 2006 Diciembre; 12 (6): 760-768.

Se investiga la influencia de la evolución de la enfermedad, medida mediante carga lesional y reducción de volumen cerebral en RMN con la función cognitiva, especialmente en cuanto a velocidad de procesamiento, en los pacientes de EM. Se encuentra relación entre la afectación de la mayoría de las áreas cognitivas evaluadas con la reducción del volumen cerebral, siendo esta correlación menor en cuanto a la carga lesional, lo que confirma la importancia de la afectación cerebral más allá de las lesiones focales en la EM.

### ► **Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients**

Korostil M, Feinstein A.  
*Multiple Sclerosis* 2007 Enero; 13 (1): 67-72.

El objetivo de este estudio es establecer la prevalencia y la implicación clínica de los trastornos por ansiedad en los pacientes con esclerosis múltiple. Se realiza una evaluación de 140 pacientes consecutivos, presentando algún trastorno de ansiedad en algún momento hasta un 35,7%, distribuido en trastorno por pánico (10%), obsesivo-compulsivo (8,6%) y de ansiedad generalizada (18,6%). En la mayoría de los pacientes no se había realizado nunca el diagnóstico de estos trastornos de ansiedad, y, por tanto, no habían recibido tratamiento adecuado. Los factores de riesgo para padecer estos cuadros incluyen sexo femenino, diagnóstico asociado de depresión y soporte social deficiente. Los clíni-

cos deben tener presente que se trata de trastornos muy comunes en estos pacientes, especialmente si tienen estos factores de riesgo, y realizar una evaluación para detectar trastornos de ansiedad, que pueden representar una causa tratable de discapacidad en la EM.

## Diagnóstico

### ► Motor evoked potentials in multiple sclerosis patients without walking limitation: amplitude vs. conduction time abnormalities

Gagliardo A, Galli F, Grippo A, Amantini A, Martinelli C, Amato MP, Borsini W.

*Journal of Neurology* 2007 Febrero; 254 (2): 220-227.

En un grupo de pacientes con EM sin limitaciones en la marcha se utilizan los potenciales evocados motores (PEMs) para detectar disfunción en las vías motoras. Incluso en los pacientes con signos neurológicos menores o con exploración normal (EDSS 0-1,5) los PEMs muestran diferencias significativas respecto al grupo control y con el grupo con discapacidad (EDSS 2-3,5). La diferencia es más acusada entre los pacientes con discapacidad y el grupo control. De todos los parámetros analizados en los PEMs, los más sensibles fueron la disminución de la amplitud y el área, estando alguno alterado en el 75% de los casos, mientras que el tiempo de conducción motora central sólo se eleva en el 56,2%. En estadios iniciales de EM aparece un porcentaje elevado de alteraciones del área o la amplitud. Estos parámetros deberían ser considerados en ensayos clínicos y estudios de seguimiento como marcadores de disfunción en las vías motoras.

### ► Pattern of hemodynamic impairment in multiple sclerosis: Dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging at 3.0 T

Adhya S, Johnson G, Herbert J, Jaggi H, Babb JS, Grossman RI, Ingles M.

*Neuroimage* 2006 Diciembre; 33 (4): 1029-1035.

Los autores tratan de determinar patrones regionales de perfusión tisular en la sustancia blanca de aspecto normal en pacientes con EM primaria-progresiva, recurrente-remitente y controles sanos, y su correlación con la discapacidad clínica. Se estudian 22 pacientes (11 PS y 11 RR) y 11 controles con RMN de perfusión de contraste dinámico de 3T. Respecto a los controles, el flujo sanguíneo

cerebral total (CBF) y el volumen sanguíneo cerebral total (CBV) son significativamente menores en todas las regiones de sustancia blanca de aspecto normal de los pacientes. Los pacientes con formas PP tienen valores de CBF en región periventricular y CBV periventricular y frontal significativamente menores que en la forma RR. La EDSS se correlaciona de forma significativa con el CBF periventricular y el CBV periventricular y frontal. De todo esto se concluye que las anomalías hemodinámicas en la sustancia blanca de aspecto normal tienen relevancia clínica en los pacientes de EM, pudiendo emplearse como herramienta objetiva para medir la actividad de la enfermedad y la eficacia del tratamiento.

### ► Magnetization transfer MRI metrics predict the accumulation of disability 8 years later in patients with multiple sclerosis

Agosta F, Rovaris M, Pagani E, Sormani MP, Comi G, Filippi M.

*Brain* 2006 Octubre; 129 (Pt 10): 2620-2627.

La relación entre los hallazgos en RMN convencional y la evolución clínica en la EM es débil. La RMN de transferencia de magnetización (MT RMN) puede aportarnos marcadores que nos ayuden a predecir la evolución a largo plazo de la discapacidad en la EM. Se analizan marcadores de MT RMN y su variación a corto plazo, obteniéndose en 73 pacientes imágenes basales y en 12 meses, y realizando un seguimiento clínico durante 8 años. Parámetros basales relacionados con la sustancia gris y otros relacionados con la variación de carga lesional en 12 meses resultaron predictores independientes del empeoramiento de la discapacidad a los 8 años. Podemos concluir no sólo que la MT RMN resulta una herramienta eficaz para predecir la evolución a largo plazo de la EM, sino que la afectación de la sustancia gris es uno de los factores implicados en el acúmulo de discapacidad en la EM.

### ► Deep gray matter perfusion in multiple sclerosis: dynamic susceptibility contrast perfusion magnetic resonance imaging at 3 T

Ingles M, Park SJ, Johnson G, Babb JS, Miles L, Jaggi H, Herbert J, Grossman RI.

*Archives of Neurology* 2007 Febrero; 64 (2): 196-202.

Se analiza la presencia de anomalías en la perfusión de la sustancia gris profunda en pacientes de EM recurrente-remitente y primaria progresiva, y

su impacto en la discapacidad clínica y la fatiga. Se midió el flujo cerebral, el volumen sanguíneo cerebral y el tiempo medio de tránsito en el tálamo, el putamen y el caudado. El flujo sanguíneo cerebral en los tres núcleos está significativamente disminuido en los pacientes comparados con los controles, con una tendencia a ser menor en los pacientes con forma primaria progresiva respecto a los recurrentes-remitentes, sin alcanzar significación. La puntuación en fatiga está significativamente correlacionada con el flujo cerebral y el volumen sanguíneo cerebral. Por todo esto se concluye que la disminución en la perfusión tisular en la sustancia gris profunda de los pacientes con EM se asocia con la severidad de la fatiga.

► **Metabolite findings in tumefactive demyelinating lesions utilizing short echo time proton magnetic resonance spectroscopy**

Cianfoni A, Niku S, Imbesi SG.

*American Journal of Neuroradiology* 2007 Febrero; 28 (2): 272-277.

El objetivo de este estudio es emplear la RMN con espectroscopía en el diagnóstico de los trastornos desmielinizantes y como ayuda para diferenciar lesiones desmielinizantes pseudotumorales de procesos neoplásicos. Se realizaron pruebas a 4 pacientes, uno con una lesión focal con realce en anillo, otro con múltiples lesiones con realce en anillo, otro con múltiples lesiones con realce completo y el cuarto con una gran zona de edema y efecto masa sin realce de contraste. En los cuatro pacientes se encontró una importante elevación de los picos de glutamato y glutamina. Los cuatro pacientes fueron diagnosticados de esclerosis múltiple mediante LCR, biopsia cerebral y/o seguimiento. Esta información resulta de utilidad en el diagnóstico de la esclerosis múltiple, en especial en las formas de presentación pseudotumorales, ya que la elevación de los picos de glutamato/glutamina característica no se ve en los procesos tumorales agresivos intra-axiales.

► **Onset and underpinnings of white matter atrophy at the very early stage of multiple sclerosis--a two-year longitudinal Mri/MRSI study of corpus callosum**

Audoin B, Ibarrola D, Malikova I, Soulier E, Confort-Gouny S, Duong MV, Reuter F, Viout P, Ali-Cherif A, Cozzone PJ, Pelletier J, Ranjeva JP.

*Multiple Sclerosis* 2007 Enero; 13 (1): 41-51.

En la EM se observa con frecuencia atrofia del

cuerpo calloso, pero los procesos que producen esta alteración no están determinados aún. Para analizar el inicio y la progresión de la atrofia del cuerpo calloso en estadios iniciales de la EM se realiza un seguimiento con RMN convencional y con espectroscopía del cuerpo calloso de 24 pacientes con un síndrome clínico aislado, durante dos años. En los estudios basales no aparece atrofia en el cuerpo calloso, que sí se encuentra al mes 12, y aumenta en el segundo año. La tasa de atrofia del cuerpo calloso se correlaciona con el cambio en la EDSS durante el seguimiento. En la RMN con espectroscopía encontramos acompañando a la atrofia, especialmente en la región anterior del cuerpo calloso, una normalización de los niveles de colina (marcador de inflamación aguda) y N-acetil-aspartato (marcador de disfunción o pérdida neuronal).

► **Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes**

Tintore M, Rovira A, Río J, Nos C, Grive E, Téllez N, Pelayo R, Comabella M, Sastre-Garriga J, Montalbán X. *Neurology* 2006 Septiembre 26; 67 (6): 968-972.

Se analiza la relación entre la RMN basal y la conversión a esclerosis múltiple y el desarrollo de discapacidad en pacientes con un síndrome clínico aislado (CIS). Se recogen 156 pacientes consecutivos con un CIS con RMN basal, al año y a los cinco años. Se encuentra correlación entre el número de criterios de Barkhof que se cumplen al inicio de la enfermedad y la conversión a EM y la discapacidad. Además, también aparece entre las lesiones basales en RMN y la discapacidad a los 5 años.

► **Progression of non-age related callosal brain atrophy in multiple sclerosis. A nine years longitudinal MRI study representing four decades of disease development**

Martola J, Stawiarz L, Fredrikson S, Hillert J, Bergström J, Flodmark O, Kristoffersen-Wiberg M. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2007 Abril; 78 (4): 375-480.

El área del cuerpo calloso en una imagen sagital medial es independiente de la edad en una población adulta normal. Por tanto, puede ser usada como un marcador para la atrofia cerebral no relacionada con la edad, y en este estudio se investiga si disminuye el área del cuerpo calloso en el tiempo, y cómo, en pacientes con EM. Tras realizar seguimiento mediante RMN a 37 pacientes durante nueve años, se encuentra una disminución significativa del área del cuerpo calloso, y una aso-

ciación persistente con la discapacidad. La tasa de reducción anual fue del 1,8%. No se encontró correlación con el género, el tiempo de evolución, la edad al inicio de la EM ni con curso de la enfermedad. Por tanto, las evaluaciones seriadas del área del cuerpo calloso pueden constituir un método adecuado para monitorizar la atrofia progresiva asociada a la EM.

## Tratamiento

### ■> Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis

Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, O'Connor P, Polman CH, Haas T, Korn AA, Karlsson G, Radue EW  
*New England Journal of Medicine* 2006 Septiembre 14; 355 (11): 1124-1140.

Fingolimod (FTY720) es un nuevo inmunomodulador por vía oral que se está ensayando en la EM. Se presentan los datos de un ensayo con 281 pacientes a los que se trata con fingolimod 1,25 mg, 5 mg o placebo una vez al día. Se realizó un seguimiento durante 6 meses con evaluaciones clínicas y de RMN mensuales. Después se extendió el estudio otros 6 meses, randomizando el brazo placebo entre las dos dosis. El número medio de lesiones con realce de gadolinio fue significativamente menor en los dos brazos de medicación respecto a placebo. La tasa anualizada de brotes también fue significativamente menor. Estos resultados se mantuvieron bajos en la fase de extensión en los grupos que iniciaron con medicación, y descendieron en el grupo que inicio el tratamiento tras el placebo. Los efectos secundarios fueron transitorios en su mayor parte. Se asocia con una reducción inicial en la frecuencia cardíaca y una leve disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo. Tras estos resultados, está garantizada la evaluación de fingolimod como tratamiento para la EM en estudios a largo plazo.

### ■> Low dose treatment with the synthetic cannabinoid Nabilone significantly reduces spasticity-related pain: A double-blind placebo-controlled cross-over trial

Wissel J, Haydn T, Muller J, Brenneis C, Berger T,

Poewe W, Schelosky LD.

*Journal of Neurology* 2006 Octubre; 253 (10): 1337-1341.

Se presenta un estudio doble ciego contra placebo en dos fases para evaluar la eficacia y seguridad de dosis bajas del cannabinoide sintético nabilona (un mg al día) en el dolor relacionado con la espasticidad. Se incluyeron 13 pacientes, acabando 11 el estudio. Se encontró una disminución del dolor en los pacientes durante el nabilona, sin cambios en espasticidad, función motora ni actividades de la vida diaria. Cinco pacientes presentaron efectos secundarios, que fueron leves y similares a placebo en casi todos, precisando suspender la medicación únicamente un paciente con nabilona, por debilidad transitoria de las piernas. La nabilona a dosis de un MG al día demuestra ser una opción segura y de fácil aplicación en pacientes con dolor relacionado con la espasticidad que no responde a otros tratamientos.

### ■> Interferon-beta response in multiple sclerosis associated with pre-treatment disability

Fernández-Fernández O, Fernández-Sánchez VE, Mayorga C, Guerrero-Fernández M, León A, Tamayo-Toledo JA, Alonso A, Romero F, Leyva L, Luque G, de Ramón E.

*Revista de Neurología* 2006 Septiembre 16-30; 43 (6): 322-329.

El objetivo del estudio es analizar la influencia en la respuesta al tratamiento con interferón-beta de las características clínicas previas y los anticuerpos neutralizantes (NABs). Se analizan las características clínicas y la presencia de NABs en 96 pacientes de esclerosis múltiple. Las características clínicas basales fueron similares en pacientes respondedores y no respondedores, excepto por una EDSS basal significativamente más alta en los no respondedores. El tiempo hasta el primer brote y los pacientes libres de brotes durante el tratamiento fueron mayores en los pacientes sin NABs. Se concluye que la respuesta al tratamiento con interferón beta está significativamente asociada con la discapacidad previa al tratamiento medida mediante la EDSS. La presencia de NABs para interferón beta representa un efecto negativo sobre los brotes.

## MAYO

■> **Conferència: Eficàcia de la intervenció cognitiva i funcional en les demències**

Ciudad: Tortosa (España).

Fecha: 9 mayo 2007.

Más información: <http://www.revneurolog.com/Reunion/listareuniones.asp?t=0>

■> **17ª Conferencia Europea de Alzheimer**

Ciudad: Estoril (Portugal)

Fecha: 9-12 mayo 2007.

Más información: <http://www.alzheimer-conference.org/>

■> **Language, Cognition and Parkinson's Disease: A Multidisciplinary Meeting**

Ciudad: Groningen (Países Bajos).

Fecha: 10 mayo 2007.

Más información: [www.let.rug.nl/parkinson](http://www.let.rug.nl/parkinson)

■> **Congreso Internacional sobre Parálisis Cerebral y Discapacidades Afines**

Ciudad: Palma de Mallorca (España).

Fecha: 10-12 mayo 2007.

Más información: <http://www.aspace.org/aspace/ESP/BienvenidaAspace.html>

■> **GeNeMove Symposium: Hereditary Movement Disorders**

Ciudad: Bonn (Alemania).

Fecha: 10-12 mayo 2007.

Más información: [www.genemove.de/html/symposium/sympengl](http://www.genemove.de/html/symposium/sympengl)

■> **II International Forum on Advanced Parkinson's Disease**

Ciudad: Nápoles (Italia).

Fecha: 11 mayo 2007.

Más información: <http://www.epda.eu.com/events/eventsCalendar.asp>

■> **5º Congreso Internacional de Cerebro y Mente. 2º Congreso Nacional de Neuropsicología**

Ciudad: Manizales (Colombia).

Fecha: 16-18 mayo 2007.

Más información: [www.umanizales.edu.co/eventosum/cerebro-mente/index.html](http://www.umanizales.edu.co/eventosum/cerebro-mente/index.html)

■> **17th European Society for Neurochemistry (ESN) Meeting-3rd Conference on Advances in Molecular Mechanisms of Neurological Disorders**

Ciudad: Salamanca (España).

Fecha: 19-22 mayo 2007.

Más información: [http://www.senc.es/ver\\_evento.php?id=37](http://www.senc.es/ver_evento.php?id=37)

■> **9th Annual Genes, Brain and Behavior Meeting of the International Behavioural and Neural Genetics Society (IBANGS)**

Ciudad: Doorwerth (Países Bajos).

Fecha: 21-25 mayo 2007.

Más información: [http://www.senc.es/ver\\_evento.php?id=91](http://www.senc.es/ver_evento.php?id=91)

■> **XXXII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología Pediátrica**

Ciudad: Alicante (España).

Fecha: 24-26 mayo 2007.

Más información: <http://www.congresosesoc.com/XXXIIreunionsenp/>

■> **Reunión anual del Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento (GETM) de la SEN. Revisión y actualización de temas en Trastornos del Movimiento**

Ciudad: Madrid (España).

Fecha: 25-26 mayo 2007.

Más información: [http://www.getm.info/noticias\\_reunionMadrid.html](http://www.getm.info/noticias_reunionMadrid.html)

■> **Congreso de la Sociedad Europea de Neurosonología y Hemodinámica Cerebral. Reunión conjunta con el Grupo de Investigación de Neurosonología de la Federación Mundial de Neurosonología**

Ciudad: Budapest (Hungría).

Fecha: 26-29 mayo 2007.

Más información: <http://www.neurosonology2007.hu/>

■> **ICN conference and CNR**

Ciudad: Yokohama (Japón).

Fecha: 27 mayo - 1 junio 2007.

Más información: <http://www.epda.eu.com/events/eventsCalendar.asp>

■> **Dopamine 50 Years**

Ciudad: Göteborg (Suecia).

Fecha: 30 mayo - 2 junio 2007.

Más información: <http://www.congrex.se/dopamine50years/>

## JUNIO

■> **39th International Danube Neurology Symposium and 1st International Congress on ADHD**

Ciudad: Wuerzburg (Alemania).

Fecha: 2-5 junio 2007.

Más información: <http://www.danube-wuerzburg.de/>

■> **11th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders**

Ciudad: Estambul (Turquía).  
Fecha: 3-7 junio 2007.  
Más información: [www.movementdisorders.org](http://www.movementdisorders.org)

■> **5th International Conference on Vestibular Schwannoma and other CPA lesions**

Ciudad: Barcelona (España).  
Fecha: 5-9 junio 2007.  
Más información: <http://www.neurinoma2007.com/>

■> **CSI Congress (Congenital and Structural Interventions)**

Ciudad: Frankfurt (Alemania).  
Fecha: 7-9 junio 2007.  
Más información: <http://www.csi-congress.org/>

■> **I Symposium Internacional sobre Neurociencias y Psicopatología "Neuronas Espejo"**

Ciudad: Santa Cruz de Tenerife (España).  
Fecha: 8-9 junio 2007.  
Más información: <http://www.sen.es/agenda07.htm>

■> **Update on Dystonia: from basic science to therapeutic strategies**

Ciudad: Roma (Italia).  
Fecha: 8-9 junio 2007.  
Más información: [dystonia2007.uniroma2.it/](http://dystonia2007.uniroma2.it/)

■> **Curso: Enfermedades Neurológicas que cursan con gran discapacidad**

Ciudad: Toledo (España).  
Fecha: 11-22 junio 2007.  
Más información: [http://www.infodisclm.com/novedades/2006/cursos/curso\\_hospital\\_parapl.html](http://www.infodisclm.com/novedades/2006/cursos/curso_hospital_parapl.html)

■> **10º curso Escuela de Verano de Miología en París**

Ciudad: París (Francia).  
Fecha: 13-22 junio 2007.  
Más información: <http://www.sen.es/agenda07.htm>

■> **17th Meeting of the European Neurological Society**

Ciudad: Rhodes (Grecia).  
Fecha: 16-20 junio 2007.  
Más información: <http://www.akm.ch/ens2007/>

■> **1997-2007, 10 Years of Alpha-Synuclein in Parkinson's disease**

Ciudad: Atenas (Grecia).  
Fecha: 27 junio 2007.  
Más información: <http://www.movementdisorders.org/meetings/>

## JULIO

■> **New Frontiers in Basic and Clinical research in Parkinson's Disease and Other Synucleinopathies**

Ciudad: Queensland (Australia).  
Fecha: 8-9 julio 2007.  
Más información: <http://www.movementdisorders.org/meetings/>

■> **Movement Disorders: Focus on the Thalamus and Basal Ganglia**

Ciudad: Sydney (Australia).  
Fecha: 10-11 julio 2007.  
Más información: <http://www.ibrosatellite.com/>

■> **Third Congress of the International Society for Vascular and Cognitive Disorders (VAS-COG)**

Ciudad: San Antonio, Texas (USA).  
Fecha: 11-15 julio 2007.  
Más información: <http://vas-cog.org/vas-cog2007/vas-cog-2007-link.html>

■> **Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease**

Ciudad: Toronto (Canadá).  
Fecha: 12-13 julio 2007.  
Más información: [www.movementdisorders.org/meetings/impulsecontrol07/](http://www.movementdisorders.org/meetings/impulsecontrol07/)

■> **IBRO World Congress of Neuroscience**

Ciudad: Melbourne (Australia).  
Fecha: 12-17 julio 2007.  
Más información: <http://www.ibro2007.org/>

■> **International Society for Posture and Gait Research. 18th International Conference**

Ciudad: Burlington, VT (USA).  
Fecha: 14-18 julio 2007.  
Más información: <http://www.ispgr.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:

